

Bijlage III

Samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Opmerking: deze SPC, etikettering en bijsluiter zijn de versies die ten tijde van het besluit van het Comité geldig waren.

Na het besluit van het Comité zullen de bevoegde autoriteiten in de lidstaten, in samenwerking met de rapporterende lidstaat, de productinformatie waar nodig bijwerken. Daarom geven deze SPC, etikettering en bijsluiter niet noodzakelijkerwijs de huidige tekst weer.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LIPITOR en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 10 mg filmomhulde tabletten
LIPITOR en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 20 mg filmomhulde tabletten
LIPITOR en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 40 mg filmomhulde tabletten
LIPITOR en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 80 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg atorvastatine (als atorvastatinecalcium (trihydraat)).
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg atorvastatine (als atorvastatinecalcium (trihydraat)).
Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg atorvastatine (als atorvastatinecalcium (trihydraat)).
Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg atorvastatine (als atorvastatinecalcium (trihydraat)).

Hulpstoffen:
[Nationaal te implementeren]

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

[Nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties:

Hypercholesterolemie

{PRODUCT NAAM} is geïndiceerd als adjuvans bij dieet ter verlaging van verhoogd totaal cholesterol (totaal-C), LDL-cholesterol (LDL-C), apolipoproteïne B en triglyceriden bij patiënten met primaire hypercholesterolemie waaronder familiale hypercholesterolemie (heterozygote variant) of gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie (overeenkomend met type IIa en IIb van de Fredrickson- classificatie), als de respons op dieet en andere niet-farmacologische maatregelen onvoldoende is.

{PRODUCT NAAM} is ook geïndiceerd voor de verlaging van totaal-C en LDL-C bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie, als adjuvans bij andere lipidenverlagende behandelingen (zoals LDL-afereze) of indien dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn.

Preventie van hart- en vaatandoeningen

Preventie van cardiovasculaire voorvallen bij patiënten waarvan verwacht wordt dat ze een hoog risico op een eerste cardiovasculair voorval hebben (zie rubriek 5.1), als aanvulling op correctie van andere risicofactoren.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De patiënt moet een standaard cholesterolverlagend dieet gebruiken alvorens behandeld te worden met {PRODUCT NAAM} en moet dit dieet tijdens de behandeling met {PRODUCT NAAM} verder volgen.

De dosis dient individueel te worden aangepast, op basis van uitgangs-LDL-C-waarden, het doel van de behandeling en de respons van de patiënt.

De gebruikelijke startdosering is 10 mg eenmaal daags. Aanpassingen van de dosering dienen te geschieden met tussenpozen van 4 weken of meer. De maximale dosering is 80 mg eenmaal daags.

Primaire hypercholesterolemie en gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie

De meerderheid van de patiënten wordt gereguleerd met 10 mg {PRODUCT NAAM} eenmaal daags. Een therapeutische respons is binnen 2 weken waarneembaar, terwijl een maximale therapeutische respons meestal binnen 4 weken wordt bereikt. De respons blijft tijdens chronische therapie gehandhaafd.

Heterozygote familiale hypercholesterolemie

Patiënten dienen te beginnen met 10 mg {PRODUCT NAAM} per dag. Doseringen dienen op individuele basis, iedere 4 weken, te worden aangepast tot 40 mg per dag. Daarna kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 80 mg per dag of kan eenmaal daags 40 mg atorvastatine worden gecombineerd met een galzuurbindend middel.

Homozygote familiale hypercholesterolemie

Hierover zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1).

De dosis atorvastatine bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie is 10 tot 80 mg per dag (zie rubriek 5.1). Bij deze patiënten dient atorvastatine te worden gebruikt als adjuvans bij andere lipidenverlagende behandelingen (zoals LDL-afereze) of indien dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn.

Preventie van hart- en vaataandoeningen

In de primaire preventieonderzoeken was de dosis 10 mg per dag. Er kunnen hogere doseringen nodig zijn om (LDL-)cholesterolwaarden te verkrijgen die voldoen aan de geldende richtlijnen.

Nierinsufficiëntie

Aanpassing van de dosering is niet nodig (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

{PRODUCT NAAM} dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). {PRODUCT NAAM} is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve leverziekte (zie rubriek 4.3).

Toepassing bij ouderen

Bij gebruik van de aanbevolen doseringen zijn de werkzaamheid en veiligheid die werden waargenomen bij patiënten ouder dan 70 jaar vergelijkbaar met die bij de algemene populatie.

Pediatrische patiënten

Toepassing bij kinderen dient uitsluitend te geschieden door specialisten.

De ervaring in de pediatrie is beperkt tot een klein aantal patiënten (van 4 - 17 jaar) met ernstige dyslipidemie, zoals homozygote familiale hypercholesterolemie. De aanbevolen startdosering bij deze populatie is 10 mg atorvastatine per dag. Afhankelijk van de respons en de verdraagbaarheid kan de dosering worden verhoogd tot 80 mg per dag. Bij deze populatie zijn geen veiligheidsgegevens met betrekking tot de ontwikkeling geëvalueerd.

Wijze van toediening

{PRODUCT NAAM} is bedoeld voor orale toediening. De dagelijkse dosering atorvastatine wordt in één keer ingenomen. Dit kan op elk moment van de dag met of zonder voedsel gebeuren.

4.3 Contra-indicaties

{PRODUCT NAAM} is gecontra-indiceerd bij patiënten:

- met een overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen van dit geneesmiddel;
- met actieve leverziekte of een onverklaarde aanhoudende verhoging van de serumtransaminasen tot meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden;
- tijdens zwangerschap, tijdens het geven van borstvoeding en bij vruchtbare vrouwen die geen adequate anticonceptiemaatregelen treffen (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Invloed op de lever

Vóór instelling van de behandeling en vervolgens periodiek tijdens de behandeling dienen leverfunctietesten te worden uitgevoerd. Ook bij patiënten met tekenen of symptomen die wijzen op leverletsel dienen leverfunctietests te worden uitgevoerd. Patiënten bij wie de transaminasespiegels verhoogd zijn, dienen goed te worden gecontroleerd totdat de afwijkingen zijn verdwenen. Indien verhoogde transaminasespiegels van meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden (ULN) aanhouden, wordt aanbevolen de dosering van {PRODUCT NAAM} te verlagen of de behandeling te staken (zie rubriek 4.8).

{PRODUCT NAAM} dient met terughoudendheid te worden gebruikt bij patiënten die aanzienlijke hoeveelheden alcohol gebruiken en/of een voorgeschiedenis van leverziekte hebben.

Voorkomen van beroerte door sterke reductie van de cholesterolspiegels –(SPARCL)

In een post-hoc-analyse van subtypes van een beroerte bij patiënten zonder *coronaire hartziekte* (CHZ) die recent een beroerte of TIA hadden doorgemaakt, was er een hogere incidentie van hersenbloedingen bij patiënten die waren gestart met 80 mg atorvastatine vergeleken met placebo. Het verhoogde risico werd vooral waargenomen bij patiënten die vóór opname in het onderzoek al een hersenbloeding of lacunair infarct hadden gehad. Bij patiënten die eerder een hersenbloeding of lacunair infarct hebben gehad is de balans tussen risico en profijt van 80 mg atorvastatine onduidelijk. Het potentiële risico op een hersenbloeding dient zorgvuldig te worden afgewogen alvorens met de behandeling te beginnen (zie rubriek 5.1).

Invloed op de skeletspieren

Evenals andere HMG-CoA-reductaseremmers kan atorvastatine in zeldzame gevallen invloed hebben op de skeletspieren en myalgie, myositis en myopathie veroorzaken, wat kan verergeren tot rhabdomyolyse, een potentieel levensbedreigende aandoening die wordt gekenmerkt door duidelijk verhoogde

creatinekinase (CK) spiegels (> 10 maal ULN), myoglobinemie en myoglobinurie wat tot nierfalen kan leiden.

Vóór de behandeling

Atorvastatine dient met voorzichtigheid te worden voorgeschreven aan patiënten met predisponerende factoren voor rhabdomyolyse. In de volgende situaties dient de creatinekinasespiegel te worden bepaald voordat met de statinebehandeling wordt begonnen:

- Nierinsufficiëntie
- Hypothyreoïdie
- Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen
- Voorgeschiedenis van spiertoxiciteit bij gebruik van een statine of fibraat
- Voorgeschiedenis van leverziekte en/of aanzienlijk alcoholgebruik
- Bij ouderen (leeftijd > 70 jaar) dient de noodzaak van een dergelijke bepaling te worden overwogen aan de hand van de aanwezigheid van andere predisponerende factoren voor rhabdomyolyse
- Situaties waarin de plasmaspiegels kunnen stijgen, zoals bij interacties (zie rubriek 4.5) en speciale populaties waaronder genetische subpopulaties (zie rubriek 5.2)

In dergelijke situaties dient het risico van behandeling te worden afgewogen tegen het mogelijke voordeel en wordt klinische controle aanbevolen.

Als de uitgangswaarde van de CK-spiegel significant verhoogd is (> 5 maal ULN) dient niet met de behandeling te worden begonnen.

Creatinekinasebepaling

Creatinekinase dient niet te worden bepaald na zware lichamelijke inspanning of wanneer een plausibele alternatieve oorzaak van de CK-verhoging aanwezig is, aangezien dit de interpretatie van de waarden bemoeilijkt. Als de CK-spiegels in de uitgangssituatie significant verhoogd zijn (> 5 maal ULN), dienen de spiegels binnen 5 tot 7 dagen daarna opnieuw te worden bepaald om de resultaten te bevestigen.

Tijdens de behandeling

- Patiënten moet worden gevraagd om terstond melding te maken van spierpijn, -krampen of -zwakte, in het bijzonder als dit gepaard gaat met malaise of koorts.
- Als dergelijke symptomen optreden terwijl een patiënt wordt behandeld met atorvastatine, dienen de CK-spiegels te worden bepaald. Als deze spiegels significant verhoogd blijken te zijn (> 5 maal ULN), dient de behandeling te worden stopgezet.
- Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, moet overwogen worden de behandeling te staken, ook wanneer de CK-spiegels verhoogd zijn tot $\leq 5 \times$ ULN.
- Als de symptomen verdwijnen en de CK-spiegels weer naar normaal terugkeren, kan hertoediening van atorvastatine of toediening van een ander statine in de laagste dosering en onder strikte controle worden overwogen.
- Behandeling met atorvastatine moet worden gestaakt bij klinisch significant verhoogde CK-spiegels (> 10 x ULN), of als rhabdomyolyse wordt gediagnosticeerd of vermoed.

Gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen

Het risico op rhabdomyolyse is groter wanneer atorvastatine gelijktijdig wordt toegediend met bepaalde geneesmiddelen die de plasmaconcentratie van atorvastatine kunnen verhogen, zoals krachtige remmers van CYP3A4 of van transporteiwitten (zoals ciclosporine, telitromycine, claritromycine, delavirdine, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol en HIV-proteaseremmers waaronder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir enz.). Het risico op myopathie kan ook worden verhoogd bij gelijktijdig gebruik van gemfibrozil en andere fibrinezuurderivaten, erytromycine, niacine en

ezetimib. Indien mogelijk dienen behandelingsalternatieven die geen interactie vertonen te worden overwogen in plaats van deze geneesmiddelen.

In gevallen waarbij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met atorvastatine nodig is, dienen het nut en het risico van gelijktijdige behandeling zorgvuldig te worden afgewogen. Indien patiënten geneesmiddelen krijgen die de plasmaconcentratie van atorvastatine verhogen, wordt een lagere maximale dosis van atorvastatine aanbevolen. Daarnaast dient in het geval van krachtige CYP3A4-remmers een lagere startdosis van atorvastatine te worden overwogen en wordt adequate klinische controle van deze patiënten aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Het gelijktijdige gebruik van atorvastatine en fusidinezuur wordt niet aangeraden. Daarom kan tijdelijke stopzetting van atorvastatine worden overwogen tijdens behandeling met fusidinezuur (zie rubriek 4.5).

Interstitiële longziekte

Bij een aantal statines is in uitzonderlijke gevallen melding gemaakt van interstitiële longziekte, vooral bij langetermijnbehandeling (zie rubriek 4.8). De voornaamste kenmerken zijn onder meer dyspneu, niet-productieve hoest en verslechtering van de algehele gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Als wordt vermoed dat een patiënt interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, dient de statinetherapie te worden stopgezet.

Hulpstof(fen):

{PRODUCT NAAM} bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke stoornissen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interactie(s) met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op atorvastatine

Atorvastatine wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en is een substraat van transporteiwitten zoals de transporter OATP1B1 die voor opname in de levercel zorgt. Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die remmers zijn van CYP3A4 of transporteiwitten kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van atorvastatine en een verhoogd risico op myopathie. Het risico kan ook verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening van atorvastatine met andere geneesmiddelen die potentieel myopathie kunnen induceren, zoals fibrinezuurderivaten en ezetimib (zie rubriek 4.4).

CYP3A4-remmers

Van krachtige CYP3A4-remmers is aangetoond dat ze leiden tot duidelijk verhoogde concentraties van atorvastatine (zie tabel 1 en specifieke informatie hieronder). Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (zoals ciclosporine, telitromycine, claritromycine, delavirdine, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol en HIV-proteaseremmers waaronder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, enz.) dient indien mogelijk te worden vermeden. In gevallen waarin gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met atorvastatine niet kan worden vermeden, dienen lagere start- en maximumdoseringen van atorvastatine te worden overwogen en wordt adequate klinische controle van de patiënt aanbevolen (zie tabel 1).

Matige CYP3A4-remmers (zoals erytromycine, diltiazem, verapamil en fluconazol) kunnen de plasmaconcentraties van atorvastatine verhogen (zie tabel 1). Er is een verhoogd risico op myopathie waargenomen bij het gebruik van erytromycine in combinatie met statines. Er zijn geen interactiestudies naar de effecten van amiodaron of verapamil op atorvastatine uitgevoerd. Zowel van amiodarone als verapamil is bekend dat ze de CYP3A4-activiteit remmen. Gelijktijdige toediening met atorvastatine kan resulteren in verhoogde blootstelling aan atorvastatine. Daarom dient een lagere maximale dosis van

atorvastatine te worden overwogen en wordt adequate klinische controle van de patiënt aangeraden bij gelijktijdig gebruik van matige CYP3A4-remmers. Na instelling of doseringsaanpassingen van de remmer wordt adequate klinische controle aanbevolen.

CYP3A4-inductoren

Gelijktijdige toediening van atorvastatine en inductoren van cytochroom P450 3A (bijv. efavirenz, rifampine, sint-janskruid) kan leiden tot variabele afnames in de plasmaconcentraties van atorvastatine. Vanwege het tweevoudige interactiemechanisme van rifampine (inductie van cytochroom P450 3A en remming van opname in de levercel via transporter OATP1B1) wordt exact gelijktijdige toediening van atorvastatine en rifampine aanbevolen, omdat uitgestelde toediening van atorvastatine na toediening van rifampine in verband is gebracht met een significante afname van de plasmaconcentraties van atorvastatine. Het effect van rifampine op atorvastatineconcentraties in hepatocyten is echter onbekend en als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op werkzaamheid.

Transporteiwitremmers

Remmers van transporteiwitten (zoals ciclosporine) kunnen de systemische blootstelling aan atorvastatine verhogen (zie tabel 1). Het effect van remming van leveropnametransporters op atorvastatineconcentraties in hepatocyten is onbekend. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, worden een doseringsverlaging en klinische controle op werkzaamheid aangeraden (zie tabel 1).

Gemfibrozil / fibrinezuurderivaten

Het gebruik van fibraten alleen gaat soms gepaard met spiergerelateerde voorvallen, waaronder rhabdomyolyse. Het risico op deze voorvallen kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van fibrinezuurderivaten en atorvastatine. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dient de laagste dosis atorvastatine om het therapeutische doel te bereiken te worden gebruikt en dienen de patiënten adequaat te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Ezetimib

Het gebruik van ezetimib alleen is in verband gebracht met spiergerelateerde voorvallen, waaronder rhabdomyolyse. Het risico op deze voorvallen kan daarom verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van ezetimib en atorvastatine. Bij deze patiënten wordt adequate klinische controle aanbevolen.

Colestipol

Bij gelijktijdige toediening van {PRODUCT NAAM} en colestipol waren de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten daarvan ongeveer 25% lager. De effecten op de lipiden waren echter groter wanneer {PRODUCT NAAM} en colestipol tegelijk werden toegediend dan wanneer de geneesmiddelen afzonderlijk werden toegediend.

Fusidinezuur

Er zijn geen interactiestudies met atorvastatine en fusidinezuur uitgevoerd. Zoals bij andere statines, zijn spiergerelateerde voorvallen, waaronder rhabdomyolyse, gemeld in de post-marketingervaring met tegelijk toegediend atorvastatine en fusidinezuur. Het mechanisme van deze interactie is niet bekend. Patiënten dienen nauwlettend in de gaten te worden gehouden en een tijdelijke stopzetting van de atorvastatinebehandeling kan nodig zijn.

Effect van atorvastatine op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Digoxine

Bij gelijktijdige toediening van meerdere doses digoxine en 10 mg atorvastatine stegen de steady-state digoxineconcentraties licht. Patiënten die digoxine gebruiken dienen adequaat te worden gecontroleerd.

Orale anticonceptiva

Gelijktijdige toediening van {PRODUCT NAAM} met een oraal anticonceptivum leidde tot toename van de plasmaconcentraties van norethisteron en ethinylestradiol.

Warfarine

In een klinisch onderzoek onder patiënten die chronisch met warfarine werden behandeld, veroorzaakte gelijktijdige toediening van 80 mg atorvastatine per dag en warfarine een geringe afname van ongeveer 1,7 seconde in de protrombinetijd tijdens de eerste 4 dagen van toediening, welke binnen 15 dagen tijdens de atorvastatinebehandeling weer genormaliseerd werd. Hoewel slechts in zeer zeldzame gevallen melding van klinisch significante interacties met anticoagulantia is gemaakt, dient de protrombinetijd te worden bepaald voordat met atorvastatine wordt begonnen bij patiënten die cumarineanticoagulantia gebruiken. Dit dient in het begin van de therapie vaak genoeg te gebeuren om te verzekeren dat er geen significante verandering in de protrombinetijd optreedt. Wanneer eenmaal een stabiele protrombinetijd is gedocumenteerd, kunnen protrombinetijden worden gecontroleerd met de tussenpozen die doorgaans worden aanbevolen voor patiënten die worden behandeld met cumarineanticoagulantia. Als de dosis atorvastatine wordt veranderd of de toediening wordt stopgezet, dient dezelfde procedure te worden herhaald. Atorvastatinetherapie is niet gepaard gegaan met bloedingen of met veranderingen in de protrombinetijd bij patiënten die geen anticoagulantia gebruikten.

Tabel 1: Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op de farmacokinetiek van atorvastatine

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel en doseringsregime	Atorvastatine		
	Dosering (mg)	Verandering in AUC ^{&}	Klinische aanbeveling [#]
Tipranavir 500 mg tweemaal daags/ Ritonavir 200 mg tweemaal daags, 8 dagen (dag 14 t/m 21)	40 mg op dag 1, 10 mg op dag 20	↑ 9,4-voudig	In gevallen waarin gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, niet meer dan 10 mg atorvastatine per dag geven. Bij deze patiënten wordt klinische controle aanbevolen
Ciclosporine 5,2 mg/kg/dag, stabiele dosis	10 mg eenmaal daags gedurende 28 dagen	↑ 8,7-voudig	
Lopinavir 400 mg tweemaal daags/ Ritonavir 100 mg tweemaal daags, 14 dagen	20 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	↑ 5,9-voudig	In gevallen waarin gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, worden lagere onderhoudsdoses van atorvastatine aanbevolen. Bij atorvastatinedoses van meer dan 20 mg wordt klinische controle van deze patiënten aanbevolen.
Clarithromycine 500 mg tweemaal daags, 9 dagen	80 mg eenmaal daags gedurende 8 dagen	↑ 4,4-voudig	

Saquinavir 400 mg tweemaal daags/ Ritonavir (300 mg tweemaal daags van dag 5-7, verhoogd tot 400 mg tweemaal daags op dag 8), dag 5-18, 30 min. na atorvastatinetoediening	40 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	↑ 3,9-voudig	In gevallen waarin gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, worden lagere onderhoudsdoses van atorvastatine aanbevolen. Bij atorvastatinedoses van meer dan 40 mg wordt klinische controle van deze patiënten aanbevolen.
Darunavir 300 mg tweemaal daags/ Ritonavir 100 mg tweemaal daags, 9 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	↑ 3,3-voudig	
Itraconazol 200 mg eenmaal daags, 4 dagen	40 mg, enkele dosis	↑ 3,3-voudig	
Fosamprenavir 700 mg tweemaal daags/Ritonavir 100 mg tweemaal daags, 14 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	↑ 2,5-voudig	
Fosamprenavir 1400 mg tweemaal daags, 14 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	↑ 2,3-voudig	
Nelfinavir 1250 mg tweemaal daags, 14 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 28 dagen	↑ 1,7-voudig	Geen specifieke aanbeveling
Grapefruitsap (pompelmoessap), 240 ml eemaal daags*	40 mg, enkele dosis	↑ 37%	Gelijktijdige inname van grote hoeveelheden grapefruitsap en atorvastatine wordt niet aangeraden.
Diltiazem 240 mg eenmaal daags, 28 dagen	40 mg, enkele dosering	↑ 51%	Na instelling of dosisaanpassingen van diltiazem wordt adequate controle van deze patiënten aanbevolen.
Erytromycine 500 mg viermaal daags, 7 dagen	10 mg, enkele dosering	↑ 33%^	Bij deze patiënten worden een lagere maximumdosis en klinische controle aanbevolen.
Amlodipine 10 mg, enkele dosis	80 mg, enkele dosering	↑ 18%	Geen specifieke aanbeveling.
Cimetidine 300 mg viermaal daags, 2 weken	10 mg eenmaal daags gedurende 4 weken	↓ minder dan 1%^	Geen specifieke aanbeveling.
Antacidesuspensie van magnesium en aluminiumhydroxiden, 30 ml viermaal daags, 2 weken	10 mg eenmaal daags gedurende 4 weken	↓ 35%^	Geen specifieke aanbeveling.
Efavirenz 600 mg eenmaal daags, 14 dagen	10 mg gedurende 3 dagen	↓ 41%	Geen specifieke aanbeveling.
Rifampine 600 mg eenmaal daags, 7 dagen (tegelijktijdig toegediend)	40 mg, enkele dosering	↑ 30%	Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, wordt exact gelijktijdige toediening van atorvastatine en rifampine aanbevolen, met klinische controle.
Rifampine 600 mg eenmaal daags, 5 dagen (in gescheiden doses)	40 mg, enkele dosering	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg tweemaal daags, 7 dagen	40 mg, enkele dosering	↑ 35%	Bij deze patiënten wordt een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen.

Fenofibraat 160 mg eenmaal daags, 7 dagen	40 mg, enkele dosering	↑ 3%	Bij deze patiënten wordt een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen.
---	------------------------	------	--

& Gegevens die zijn vermeld als x-voudige verandering geven een eenvoudige verhouding weer tussen gelijktijdige toediening en alleen atorvastatine (d.w.z., 1-voudig = geen verandering). Gegevens die zijn vermeld als % verandering geven het % verschil ten opzichte van alleen atorvastatine weer (d.w.z., 0% = geen verandering).

Zie rubrieken 4.4 en 4.5 voor klinische significantie.

* Bevat één of meer bestanddelen die CYP3A4 remmen en kan plasmaconcentraties verhogen van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4. Het drinken van één glas grapefruitsap van 240 ml resulteerde ook in een verlaagde AUC van 20,4% voor de actieve orthohydroxymetaboliët. Grote hoeveelheden grapefruitsap (meer dan 1,2 l per dag gedurende 5 dagen) verhoogden de AUC van atorvastatine 2,5 maal en de AUC van werkzame atorvastatine en metaboliëten.

^ Totale atorvastatine-equivalente activiteit

Verhoging is aangegeven als '↑', verlaging als '↓'

Tabel 2: Effect van atorvastatine op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Atorvastatine en doseringsregime	Gelijktijdig toegediend geneesmiddel		
	Geneesmiddel/dosis (mg)	Verandering in AUC ^{&}	Klinische aanbeveling
80 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen	Digoxine 0,25 mg eenmaal daags, 20 dagen	↑ 15%	Patiënten die digoxine gebruiken dienen adequaat te worden gecontroleerd.
40 mg eenmaal daags gedurende 22 dagen	Orale contraceptie eenmaal daags, 2 maanden - norethisteron 1 mg - ethinylestradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Geen specifieke aanbeveling.
80 mg eenmaal daags gedurende 15 dagen	* Fenazon, 600 mg, enkele dosis	↑ 3%	Geen specifieke aanbeveling

& Gegevens die zijn vermeld als % verandering geven het % verschil aan t.o.v. alleen atorvastatine (i.e., 0% = geen verandering)

* Gelijktijdige toediening van meerdere doses atorvastatine en fenazon leidde tot een gering of niet waarneembaar effect in de klaring van fenazon.

Verhoging is aangegeven als '↑', verlaging als '↓'

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Vruchtbare vrouwen dienen adequate anticonceptiemaatregelen te treffen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.3).

Zwangerschap

{PRODUCT NAAM} is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.3). De veiligheid bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. Er zijn geen gecontroleerde klinische onderzoeken met atorvastatine uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Er is in zeldzame gevallen melding gemaakt van

aangeboren afwijkingen na intra-uteriene blootstelling aan HMG-CoA reductaseremmers. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Behandeling van de moeder met atorvastatine kan de foetale spiegels verlagen van mevalonaat, een precursor van cholesterolbiosynthese. Atherosclerose is een chronisch proces en normaal gesproken heeft stopzetting van het gebruik van lipidenverlagende geneesmiddelen tijdens zwangerschap weinig invloed op het langetermijnrisico in verband met primaire hypercholesterolemie.

Om deze redenen dient {PRODUCT NAAM} niet te worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn, proberen zwanger te worden of vermoeden dat ze zwanger zijn. Behandeling met {PRODUCT NAAM} dient te worden opgeschort gedurende de gehele zwangerschap of totdat is vastgesteld dat de vrouw niet zwanger is (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of atorvastatine of metabolieten daarvan bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden. Bij ratten komen de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten daarvan overeen met de concentraties in melk (zie rubriek 5.3). Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen dienen vrouwen die {PRODUCT NAAM} gebruiken geen borstvoeding te geven (zie rubriek 4.3). Atorvastatine is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

In dierstudies had atorvastatine geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen machines te gebruiken

{PRODUCT NAAM} heeft een verwaarloosbaar kleine invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In de database van de placebogecontroleerde klinische onderzoeken met atorvastatine van 16 066 patiënten (8755 Lipitor vs. 7311 placebo) die gedurende een gemiddelde periode van 53 weken werden behandeld, stopte 5,2% van de patiënten die atorvastatine gebruikten vanwege bijwerkingen in vergelijking met 4,0% van de patiënten die placebo kregen.

Op basis van gegevens uit klinische studies en uitgebreide post-marketingervaring wordt in de volgende tabel het bijwerkingenprofiel van {PRODUCT NAAM} gepresenteerd.

De geschatte frequenties van bijwerkingen zijn aangegeven volgens de volgende conventie: vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($\leq 1/10\ 000$).

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Vaak: nasofaryngitis.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: trombocytopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: allergische reacties.

Zeer zelden: anafylaxie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: hyperglykemie.

Soms: hypoglykemie, gewichtstoename, anorexie.

Psychische stoornissen

Soms: nachtmerries, slapeloosheid.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn.

Soms: duizeligheid, paresthesie, hypo-esthesie, dysgeusie, amnesie.

Zelden: perifere neuropathie.

Oogaandoeningen

Soms: wazig zien.

Zelden: visusstoornis.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: tinnitus

Zeer zelden: gehoorverlies.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Vaak: faryngolaryngeale pijn, neusbloedingen.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: obstipatie, flatulentie, dyspepsie, misselijkheid, diarree.

Soms: braken, pijn in onder- en bovenbuik, oprispingen, pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen

Soms: hepatitis

Zelden: cholestase.

Zeer zelden: leverfalen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: urticaria, huiduitslag, pruritus, alopecia.

Zelden: angioneurotisch oedeem, bulleuze dermatitis, waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: myalgie, artralgie, pijn in extremiteiten, spierspasmen, zwelling in de gewrichten, rugpijn.

Soms: nekpijn, vermoeide spieren.

Zelden: myopathie, myositis, rhabdomyolyse, tendinopathie, soms gecompliceerd door ruptuur.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden: gynaecomastie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: malaise, asthenie, pijn in de borstkas, perifeer oedeem, vermoeidheid, pyrexie.

Onderzoeken

Vaak: abnormale uitslagen van leverfunctietest, verhoogde concentratie creatinekinase in het bloed.

Soms: urine positief voor witte bloedcellen.

Net als met andere HMG-CoA-reductaseremmers zijn verhoogde serumtransaminasen gerapporteerd bij patiënten die {PRODUCT NAAM} kregen. Deze veranderingen waren meestal gering en van voorbijgaande aard en onderbreking van de behandeling was niet noodzakelijk. Klinisch belangrijke

(> 3 maal bovengrens van de normaalwaarden) stijgingen van serumtransaminasen traden op bij 0,8% van de patiënten die {PRODUCT NAAM} gebruikten. Deze stijgingen waren bij alle patiënten dosisafhankelijk en reversibel.

Verhoogde serumspiegels van creatinekinase (CK) hoger dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden traden op bij 2,5% van de patiënten die met {PRODUCT NAAM} werden behandeld, vergelijkbaar met andere HMG-CoA-reductaseremmers in klinische onderzoeken. Concentraties 10 maal hoger dan de bovengrens van de normaalwaarden traden op bij 0,4% van de met {PRODUCT NAAM} behandelde patiënten (zie rubriek 4.4).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij een aantal statines:

- Seksuele disfunctie.
- Depressie.
- Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, met name bij langetermijnbehandeling (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling beschikbaar voor een overdosering met {PRODUCT NAAM}. Indien een overdosering zou optreden, dient de patiënt symptomatisch te worden behandeld met, indien nodig, ondersteunende maatregelen. Er dienen leverfunctietests te worden verricht en serumspiegels van CK te worden gecontroleerd. Vanwege de sterke binding van atorvastatine aan plasma-eiwitten wordt niet verwacht dat hemodialyse de atorvastatineklaring significant zal bevorderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Lipidenverlagende middelen, HMG-CoA-reductaseremmers, ATC-code: C10AA05

Atorvastatine is een selectieve, competitieve remmer van HMG-CoA-reductase, het snelheidsbeperkende enzym dat verantwoordelijk is voor de omzetting van 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-co-enzym A naar mevalonaat, een precursor van sterolen, waaronder cholesterol. In de lever worden triglyceriden en cholesterol opgenomen in 'very low-density lipoproteins' (VLDL) en uitgescheiden in het plasma voor transport naar perifere weefsels. 'Low-density lipoprotein' (LDL) wordt gevormd uit VLDL en wordt voornamelijk gekataboliseerd door de receptor met hoge affiniteit voor LDL (LDL-receptor).

Atorvastatine verlaagt de concentratie plasmacholesterol en serumlipoproteïne doordat het HMG-CoA reductase en vervolgens de cholesterolbiosynthese in de lever remt. Het aantal LDL-receptoren op het leverceloppervlak neemt toe en is zo verantwoordelijk voor een verhoogde opname en afbraak van LDL.

Atorvastatine vermindert de LDL-aanmaak en het aantal LDL-deeltjes. Atorvastatine veroorzaakt een sterke en blijvende toename van LDL-receptoractiviteit, gekoppeld aan een gunstige verandering in de kwaliteit van circulerende LDL-deeltjes. Atorvastatine verlaagt het LDL-C bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie, een populatie die gewoonlijk niet reageert op lipidenverlagende geneesmiddelen.

In een dosis-respons-studie verlaagde atorvastatine de concentraties van totaal-C (30%-46%), LDL-C (41%-61%), apolipoproteïne B (34%-50%) en triglyceriden (14%-33%) terwijl de concentraties van HDL-C en apolipoproteïne A1, in wisselende mate, stegen. Deze resultaten zijn vergelijkbaar bij patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie, niet-familiaire vormen van hypercholesterolemie, en gemengde hyperlipidemie, waaronder patiënten met niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus.

Er is aangetoond dat verlagingen van totaal-C, LDL-C en apolipoproteïne B het risico op cardiovasculaire voorvallen en cardiovasculaire mortaliteit verlagen.

Homozygote familiale hypercholesterolemie

In een multicenter 8 weken durende open-label 'compassionate use'-onderzoek met een optionele verlengingsfase van variabele lengte, werden 335 patiënten ingeschreven, waarvan bij 89 patiënten homozygote familiale hypercholesterolemie was vastgesteld. Bij deze 89 patiënten was het gemiddelde percentage afname in LDL-C ongeveer 20%. Atorvastatine werd toegediend in doses van maximaal 80 mg/dag.

Atherosclerose

In de Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering (REVERSAL) studie is bij patiënten met coronaire hartziekte het effect onderzocht van intensieve lipidenverlaging met 80 mg atorvastatine en van de standaard mate van lipidenverlaging met 40 mg pravastatine op coronaire atherosclerose. Dit gebeurde via intravasculaire ultrasound (IVUS) tijdens angiografie. In dit gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde klinische onderzoek in meerdere centra werd IVUS bij 502 patiënten uitgevoerd op uitgangsniveau en na 18 maanden. In de atorvastatinegroep (n=253) was er geen progressie van de atherosclerose.

Het mediane percentage verandering in totaal atheroomvolume (het primaire onderzoekscriterium) ten opzichte van het uitgangsniveau was -0,4% (p=0,98) in de atorvastatinegroep en +2,7% (p=0,001) in de pravastatinegroep (n=249). Vergeleken met pravastatine waren de effecten van atorvastatine statistisch significant (p=0,02). Het effect van intensieve lipidenverlaging op cardiovasculaire eindpunten (bijv. de noodzaak van revascularisatie, een niet-fataal myocardinfarct, sterfte ten gevolge van coronaire hartziekten) werd bij dit onderzoek niet onderzocht.

In de atorvastatinegroep werd het LDL-C gereduceerd tot gemiddeld 2,04 mmol/l \pm 0,8 (78,9 mg/dl \pm 30) vanaf het uitgangsniveau 3,89 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dl \pm 28) en in de pravastatinegroep werd het LDL-C gereduceerd tot gemiddeld 2,85 mmol/l \pm 0,7 (110 mg/dl \pm 26) vanaf het uitgangsniveau 3,89 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dl \pm 26) (p<0,0001). Atorvastatine reduceerde ook het gemiddelde totaal cholesterol (TC) significant met 34,1% (pravastatine: -18,4%, p<0,0001), de gemiddelde triglyceridenspiegels met 20% (pravastatine: -6,8%, p<0,0009) en het gemiddelde apolipoproteïne B met 39,1% (pravastatine: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatine verhoogde het gemiddelde HDL-C met 2,9% (pravastatine: +5,6%, p=NS). Er was een gemiddelde reductie van CRP (C-reactief proteïne) van 36,4% in de atorvastatinegroep vergeleken met een reductie van 5,2% in de pravastatinegroep (p<0,0001).

De onderzoeksresultaten werden verkregen met de 80 mg dosissterkte. Daarom kunnen ze niet worden geëxtrapoleerd naar de lagere dosissterkten.

De veiligheids- en verdraagbaarheidsprofielen van de twee behandelingsgroepen waren vergelijkbaar.

Het effect van intensieve lipidenverlaging op belangrijke cardiovasculaire eindpunten werd bij dit onderzoek niet onderzocht. Daarom is de klinische significantie van deze beeldvormingsresultaten met betrekking tot de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire voorvallen onbekend.

Acuut coronair syndroom

In het MIRACL-onderzoek is atorvastatine 80 mg geëvalueerd bij 3.086 patiënten (atorvastatine n=1.538; placebo n=1.548) met een acuut coronair syndroom (non Q-wave MI of instabiele angina). De behandeling werd gestart tijdens de acute fase na ziekenhuisopname en duurde 16 weken. Behandeling met 80 mg atorvastatine per dag verlengde de tijd tot het optreden van het gecombineerde primaire eindpunt, gedefinieerd als sterfte door alle oorzaken, niet-fataal MI, reanimatie na hartstilstand, of angina

pectoris met aanwijzingen van myocardischemie die ziekenhuisopname vereist, wat wees op een risicoverlaging van 16% (p=0,048). Dit was voornamelijk te danken aan een reductie van 26% van hernieuwde ziekenhuisopname voor angina pectoris met aanwijzingen van myocardischemie (p=0,018). De andere secundaire eindpunten bereikten op zichzelf geen statistische significantie (overall: placebo: 22.2%, atorvastatine: 22.4%).

Het veiligheidsprofiel van atorvastatine in het MIRACL-onderzoek was consistent met wat is beschreven in rubriek 4.8.

Preventie van hart- en vaatandoeningen

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie, de Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) werd het effect bepaald van atorvastatine op fatale en niet-fatale coronaire hartziekte. De patiënten hadden hypertensie, waren 40-79 jaar oud, hadden niet eerder een myocardinfarct gehad, waren niet eerder voor angina behandeld en hadden een totale cholesterol-spiegel $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Alle patiënten hadden ten minste 3 van de vooraf gedefinieerde cardiovasculaire risicofactoren: mannelijk geslacht, leeftijd ≥ 55 jaar, roken, diabetes, voorgeschiedenis van CHZ bij een eerstegraads familielid, verhouding totaal cholesterol:HDL-C > 6 , perifere vaatziekte, linkerventrikelhypertrofie, eerder doorgemaakt cerebrovasculair voorval, specifieke ECG-afwijking, proteïnurie/albuminurie. Van niet alle geïncludeerde patiënten werd verwacht dat ze een hoog risico op een eerste cardiovasculair voorval hadden.

De patiënten werden behandeld met antihypertensieve therapie (amlodipine of een op atenolol gebaseerd regime) en atorvastatine 10 mg per dag (n=5168) of placebo (n=5137).

Het absolute en relatieve risicoverlagende effect van atorvastatine was als volgt:

Voorval	Relatieve risicoreductie (%)	Aantal voorvallen (atorvastatine vs. placebo)	Absolute risicoreductie ¹ (%)	p-waarde
Fatale CHZ plus niet-fataal MI	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Totaal aantal cardiovasculaire voorvallen en revascularisatieprocedures	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Totale aantal coronaire voorvallen	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

¹Gebaseerd op verschil in ongecorrigeerde verhoudingen van voorvallen die optraden gedurende een mediane follow-up periode van 3,3 jaar.

CHZ = coronair hartziekte; MI = myocardinfarct.

De totale mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit namen niet significant af (185 vs. 212 voorvallen, p=0,17 en 74 vs. 82 voorvallen, p=0,51). In de geslachtsgebonden subgroepanalyses (81% mannen, 19% vrouwen) werd een gunstig effect van atorvastatine waargenomen bij mannen, maar kon dit niet worden vastgesteld bij vrouwen mogelijk door het lage aantal voorvallen in de vrouwelijke subgroep. De totale en cardiovasculaire mortaliteit waren numeriek hoger bij de vrouwelijke patiënten (38 vs. 30 en 17 vs. 12), maar dit was niet statistisch significant. Er was een significante behandelingsinteractie door de antihypertensieve basistherapie. Het primaire eindpunt (fatale CHZ plus niet-fataal MI) was significant verminderd door atorvastatine bij patiënten die waren behandeld met amlodipine (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), maar niet bij diegenen die waren behandeld met atenolol (HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287).

Het effect van atorvastatine op fatale en niet-fatale cardiovasculaire ziekte werd ook onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie in meerdere centra, de Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Dit gebeurde bij patiënten met diabetes type 2, 40-75 jaar oud, zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte en met LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) en

triglyceriden $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Alle patiënten hadden ten minste 1 van de volgende risicofactoren: hypertensie, huidig roker, retinopathie, microalbuminurie of macroalbuminurie.

De patiënten werden behandeld met atorvastatine 10 mg per dag (n=1.428) of een placebo (n=1.410) gedurende een mediane follow-upperiode van 3,9 jaar.

Het absolute en relatieve risicoverlagende effect van atorvastatine was als volgt:

Voorval	Relatieve risicoreductie (%)	Aantal voorvallen (atorvastatine vs. placebo)	Absolute risicoreductie ¹ (%)	p-waarde
Belangrijke cardiovasculaire voorvallen (fataal en niet-fataal AMI, stil MI, acute dood door CHZ, instabiele angina pectoris, CABG, PTCA, revascularisatie, beroerte)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
MI (fataal en niet-fataal AMI, stil MI)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Beroertes (fataal en niet-fataal)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

¹Gebaseerd op verschil in ongecorrigeerde verhoudingen van voorvallen die plaatsvonden gedurende een mediane follow-upperiode van 3,9 jaar.

AMI = acuut myocardinfarct; CABG = coronaire bypass operatie; CHZ = coronaire hartziekte; MI = myocardinfarct; PTCA = percutane transluminale coronaire angioplastiek.

Er waren geen aanwijzingen voor een verschil in het behandelingseffect met betrekking tot geslacht, leeftijd of uitgangs-LDL-C-spiegel van de patiënt. Er werd een gunstige trend waargenomen met betrekking tot de mortaliteitsratio (82 sterfgevallen in de placebogroep vs. 61 sterfgevallen in de atorvastatinegroep, p=0,0592).

Terugkerende beroerte

In de Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) studie werd het effect van 80 mg atorvastatine per dag of een placebo op beroerte geëvalueerd bij 4731 patiënten die een beroerte of TIA (transient ischemic attack) hadden gehad in de voorafgaande 6 maanden en geen voorgeschiedenis van coronaire hartziekte (CHZ) hadden. Van de patiënten was 60% mannelijk, 21-92 jaar oud (gemiddelde leeftijd 63 jaar) en was het gemiddelde LDL-uitgangsniveau 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Het gemiddelde LDL-C was 73 mg/dl (1,9 mmol/l) tijdens behandeling met atorvastatine en 129 mg/dl (3,3 mmol/l) tijdens behandeling met een placebo. De mediane follow-up duurde 4,9 jaar.

Atorvastatine 80 mg verminderde het risico op het primaire eindpunt van fatale of niet-fatale beroerte met 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; p=0,05 of 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; p=0,03 na aanpassing voor uitgangsfactoren) vergeleken met placebo. De totale mortaliteit was 9,1% (216/2365) voor atorvastatine versus 8,9% (211/2366) voor placebo.

In een post-hoc analyse reduceerde 80 mg atorvastatine de incidentie van ischemische beroerte (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%, p=0,01) en verhoogde het de incidentie van hersenbloedingen (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%, p=0,02) vergeleken met placebo.

- Het risico op een hersenbloeding was verhoogd bij patiënten die bij opname in het onderzoek al een hersenbloeding hadden gehad (7/45 voor atorvastatine versus 2/48 voor placebo; HR 4,06; 95% CI,

- Het risico op een hersenbloeding was verhoogd bij patiënten die bij opname in het onderzoek al een lacunair infarct hadden gehad (20/708 voor atorvastatine versus 4/701 voor placebo; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), maar het risico op een hersenbloeding was ook afgenomen bij deze patiënten (79/708 voor atorvastatine versus 102/701 voor placebo; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Het is mogelijk dat het netto risico op een beroerte verhoogd is bij patiënten met een eerder doorgemaakt lacunair infarct die 80 mg atorvastatine per dag krijgen.

De totale mortaliteit was 15,6% (7/45) voor atorvastatine versus 10,4% (5/48) in de subgroep van patiënten met een eerder doorgemaakte hersenbloeding. De totale mortaliteit was 10,9% (77/708) voor atorvastatine versus 9,1% (64/701) voor placebo in de subgroep van patiënten met een eerder doorgemaakt lacunair infarct.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Atorvastatine wordt na orale toediening snel geabsorbeerd; maximale plasmaconcentraties (C_{max}) worden binnen 1 tot 2 uur bereikt. De mate van absorptie neemt toe met de toegediende atorvastatinedosis. Na orale toediening hebben atorvastatine filmomhulde tabletten een relatieve biologische beschikbaarheid van 95% tot 99% ten opzichte van een orale oplossing. De absolute biologische beschikbaarheid van atorvastatine is ongeveer 12% en de systemische beschikbaarheid van HMG-CoA-reductaseremmende activiteit is ongeveer 30%. De lage systemische beschikbaarheid wordt toegeschreven aan presystemische klaring in de gastro-intestinale mucosa en/of first-pass-metabolisme in de lever.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume van atorvastatine is circa 381 l. Atorvastatine is $\geq 98\%$ gebonden aan plasma-eiwitten.

Metabolisme

Atorvastatine wordt door cytochroom P450 3A4 gemetaboliseerd tot ortho- en paragehydroxyleerde derivaten en diverse bèta-oxidatieproducten. Afgezien van andere routes worden deze producten verder gemetaboliseerd via glucuronidering. In vitro is de remming van HMG-CoA-reductase door ortho- en paragehydroxyleerde metabolieten equivalent aan die van atorvastatine. Circa 70% van de circulerende remmende activiteit voor HMG-CoA-reductase wordt toegeschreven aan actieve metabolieten.

Excretie

Atorvastatine wordt voornamelijk uitgescheiden in de gal na hepatische en/of extrahepatische omzetting. Atorvastatine lijkt echter weinig enterohepatische recirculatie te ondergaan. De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd van atorvastatine bij de mens is circa 14 uur. De halfwaardetijd van remmende activiteit voor HMG-CoA-reductase is circa 20 tot 30 uur vanwege de bijdrage van de actieve metabolieten.

Speciale populaties

Ouderen: Plasmaconcentraties van atorvastatine en actieve metabolieten daarvan zijn bij gezonde oudere personen hoger dan bij jonge volwassenen, terwijl de lipidenregulerende effecten vergelijkbaar zijn met die bij jongere patiëntenpopulaties.

Pediatrische patiënten: Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar m.b.t. de pediatrische populatie.

Geslacht: Concentraties van atorvastatine en actieve metabolieten verschillen bij vrouwen (ongeveer 20% hoger voor C_{max} en 10% lager voor AUC) in vergelijking met mannen. Deze verschillen hadden geen klinische significantie en leidden niet tot klinisch significante verschillen in lipidenregulerende effecten tussen mannen en vrouwen.

Nierinsufficiëntie: Nierziekte heeft geen invloed op de plasmaconcentraties of lipidenregulerende effecten van atorvastatine en actieve metabolieten daarvan.

Leverinsufficiëntie: De plasmaconcentraties van atorvastatine en actieve metabolieten daarvan zijn uitermate verhoogd (ongeveer 16 maal voor C_{max} en ongeveer 11 maal voor AUC) bij patiënten met chronische alcoholische leverziekte (Child-Pugh B).

SLOC1B1-polymorfisme: Bij leveropname van alle HMG-CoA-reductaseremmers, inclusief atorvastatine, speelt de OATP1B1-transporter een rol. Bij patiënten met SLCO1B1-polymorfisme bestaat er een risico op verhoogde blootstelling aan atorvastatine, wat kan leiden tot een verhoogd risico op rhabdomyolyse (zie rubriek 4.4). Polymorfisme in het gen dat OATP1B1 codeert (SLCO1B1 c.521CC) is in verband gebracht met een 2,4 maal hogere atorvastatineblootstelling (AUC) dan bij personen zonder deze genotypevariant (c.521TT). Bij deze patiënten is ook een genetisch bepaalde belemmerde leveropname van atorvastatine mogelijk. Mogelijke consequenties voor de werkzaamheid zijn onbekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Atorvastatine had geen mutageen en clastogeen potentieel in een batterij van 4 in vitro-testen en 1 in vivo-assay. Atorvastatine bleek niet carcinogeen te zijn bij ratten, maar hoge doses bij muizen (resultierend in 6-11 maal de AUC_{0-24} die bij mensen met de hoogste aanbevolen dosering was bereikt) gingen bij mannelijke dieren met hepatocellulaire adenomen en bij vrouwelijke dieren met hepatocellulaire carcinomen gepaard.

Er zijn aanwijzingen uit dierexperimentele studies dat HMG-CoA-reductaseremmers de ontwikkeling van embryo's of foetussen kunnen beïnvloeden. Bij ratten, konijnen en honden had atorvastatine geen effect op de vruchtbaarheid en het middel niet teratogeen. Bij voor het moederdier toxische doses werd echter foetale toxiciteit waargenomen bij ratten en konijnen. Tijdens blootstelling van de moederdieren aan hoge doses atorvastatine was de ontwikkeling van de nakomelingen van ratten vertraagd en de postnatale overleving gereduceerd. Bij ratten zijn aanwijzingen gevonden voor overdracht via de placenta. Bij ratten zijn de plasmaconcentraties van atorvastatine vergelijkbaar met die in melk. Het is niet bekend of atorvastatine of metabolieten daarvan bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[Nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen bijzondere bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[Nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[Nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

[Nationaal te implementeren]

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

**DOOS
ETIKET ZIEKENHUISVERPAKKING**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LIPITOR en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 10 mg filmomhulde tabletten
LIPITOR en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 20 mg filmomhulde tabletten
LIPITOR en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 40 mg filmomhulde tabletten
LIPITOR en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 80 mg filmomhulde tabletten

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

Atorvastatine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg atorvastatine (als atorvastatinecalcium (trihydraat)).
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg atorvastatine (als atorvastatinecalcium (trihydraat)).
Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg atorvastatine (als atorvastatinecalcium (trihydraat)).
Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg atorvastatine (als atorvastatinecalcium (trihydraat)).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

[nationaal te implementeren]

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LIPITOR en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 10 mg filmomhulde tabletten
LIPITOR en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 20 mg filmomhulde tabletten
LIPITOR en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 40 mg filmomhulde tabletten
LIPITOR en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 80 mg filmomhulde tabletten

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

Atorvastatine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]
{Naam}

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

{Voor blisterverpakkingen met 7 tabletten – de afkortingen van de weekdays kunnen op de folie van elke tablet gedrukt zijn d.w.z. MAA, DIN, WOE, DON, VRIJ, ZAT, ZON }

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

LIPITOR en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 10 mg filmomhulde tabletten
LIPITOR en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 20 mg filmomhulde tabletten
LIPITOR en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 40 mg filmomhulde tabletten
LIPITOR en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 80 mg filmomhulde tabletten

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

Atorvastatine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg atorvastatine (als atorvastatinecalcium (trihydraat)).
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg atorvastatine (als atorvastatinecalcium (trihydraat)).
Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg atorvastatine (als atorvastatinecalcium (trihydraat)).
Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg atorvastatine (als atorvastatinecalcium (trihydraat)).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

LIPITOR en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 10 mg filmomhulde tabletten
LIPITOR en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 20 mg filmomhulde tabletten
LIPITOR en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 40 mg filmomhulde tabletten
LIPITOR en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 80 mg filmomhulde tabletten

[Zie Bijlage I-nationaal te implementeren]

Atorvastatine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Waarvoor wordt {PRODUCT NAAM} gebruikt?
2. Wanneer mag u {PRODUCT NAAM} niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u {PRODUCT NAAM}?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u {PRODUCT NAAM}?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT {PRODUCT NAAM} GEBRUIKT?

{PRODUCT NAAM} behoort tot een groep van geneesmiddelen die bekend zijn als de statines. Dit zijn lipide- (vet-) regulerende geneesmiddelen.

{PRODUCT NAAM} wordt gebruikt om de lipiden, bekend als cholesterol en triglyceriden, in het bloed te verlagen wanneer een vetbeperkt dieet en levensstijlveranderingen alleen onvoldoende zijn gebleken. Als u een verhoogd risico op hartziekte heeft, kan {PRODUCT NAAM} ook worden gebruikt om een dergelijk risico te verminderen, zelfs als uw cholesterolspiegels normaal zijn. Een standaard cholesterolverlagend dieet moet tijdens de behandeling worden voortgezet.

2. WANNEER MAG U {PRODUCT NAAM} NIET GEBRUIKEN OF MOET U EXTRA VOORZICHTIG ZIJN?

Wanneer mag u {PRODUCT NAAM} niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder punt 6. U bent allergisch voor een soortgelijk geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het verlagen van lipiden in het bloed.
- U heeft een ziekte die de lever aantast of u heeft deze ziekte gehad.
- Uit bloedonderzoek zijn abnormale waarden voor de leverfunctie naar voren gekomen.
- U bent een vrouw die kinderen kan krijgen en geen betrouwbare anticonceptie gebruikt.
- U bent zwanger of probeert zwanger te worden.
- U geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met {PRODUCT NAAM}?

Hieronder volgen redenen waarom {PRODUCT NAAM} mogelijk niet geschikt is voor u:

- Als u eerder een beroerte met een hersenbloeding heeft gehad of vochtblaasjes in de hersenen heeft door eerdere beroertes
- Als u nierproblemen heeft.
- Als u een schildklier heeft die niet goed genoeg functioneert (hypothyroïdie)
- Als u herhaalde of onverklaarde spierpijn heeft gehad of een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van spierproblemen
- Als u eerder spierproblemen heeft gehad tijdens behandeling met andere lipidenverlagende geneesmiddelen (bijv. andere '-statine' of '-fibraat' geneesmiddelen)
- Als u regelmatig een grote hoeveelheid alcohol drinkt
- Als u een voorgeschiedenis van leverziekte heeft
- Als u ouder bent dan 70 jaar

Raadpleeg uw arts of apotheker voordat u {PRODUCT NAAM} inneemt

- Als u aan ernstige ademhalingsinsufficiëntie lijdt.

Als één van deze waarschuwingen op u van toepassing is, zal uw arts vóór en mogelijk tijdens uw {PRODUCT NAAM} behandeling een bloedonderzoek moeten uitvoeren om uw kans op bijwerkingen ter hoogte van de spieren te voorspellen. Het is bekend dat het risico op bijwerkingen ter hoogte van de spieren zoals rhabdomyolyse toeneemt als bepaalde geneesmiddelen tegelijkertijd worden ingenomen (zie rubriek 2 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Sommige geneesmiddelen kunnen het effect van {PRODUCT NAAM} beïnvloeden of kunnen door {PRODUCT NAAM} beïnvloed worden.

Dit soort wisselwerking kan één of beide geneesmiddel(en) minder effectief maken. Daarnaast kan dit het risico of de ernst van de bijwerkingen vergroten, waaronder de belangrijke spierafbrekkende aandoening die bekend staat als rhabdomyolyse en die is beschreven in rubriek 4:

- Geneesmiddelen die gebruikt worden om de manier waarop uw immuunsysteem werkt te beïnvloeden, bijv. ciclosporine.
- Bepaalde antibiotica of antischimmelmiddelen, bijv. erytromycine, claritromycine, telitromycine, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol, posaconazol, rifampine, fusidinezuur
- Andere geneesmiddelen om de lipidespiegels te reguleren, bijv. gemfibrozil, andere fibraten, colestipol
- Sommige calciumkanaalblockers die gebruikt worden voor angina pectoris of verhoogde bloeddruk, bijv. amlodipine, diltiazem; geneesmiddelen om uw hartritme te reguleren, bijv. digoxine, verapamil, amiodaron
- Geneesmiddelen die gebruikt worden bij de behandeling van HIV, bijv. ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir enz.
- Andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een wisselwerking hebben met {PRODUCT NAAM} zijn onder andere ezetimib (verlaagt cholesterol), warfarine (wat de bloedstolling vermindert), orale anticonceptiemiddelen, stiripentol (een middel tegen toevallen dat wordt gebruikt bij epilepsie), cimetidine (gebruikt bij brandend maagzuur en maagdarmzweren), fenazon (een pijnstiller) en antacida (middelen tegen maag- en darmstoornissen die aluminium of magnesium bevatten)
- Geneesmiddelen die zonder voorschrift verkrijgbaar zijn: sint-janskruid

Gebruikt u naast {PRODUCT NAAM} nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Zie rubriek 3 voor instructies m.b.t. het gebruik van {PRODUCT NAAM} . Let op het volgende:

Grapefruitsap (pompelmoessap)

Drink niet meer dan één of twee kleine glazen grapefruitsap per dag, omdat grote hoeveelheden grapefruitsap de effecten van {PRODUCT NAAM} kunnen veranderen.

Alcohol

Vermijd het drinken van teveel alcohol terwijl u dit geneesmiddel gebruikt. Zie rubriek 2 ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met {PRODUCT NAAM}?’ voor nadere informatie.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik {PRODUCT NAAM} niet als u zwanger bent of als u probeert zwanger te worden.

Gebruik {PRODUCT NAAM} niet als u zwanger kunt worden, tenzij u betrouwbare anticonceptiemaatregelen neemt.

Gebruik {PRODUCT NAAM} niet als u borstvoeding geeft.

De veiligheid van {PRODUCT NAAM} gedurende de zwangerschap en bij het geven van borstvoeding is nog niet bewezen.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gaat gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Normaal beïnvloedt dit geneesmiddel uw vermogen om te rijden of machines te bedienen niet. U mag echter niet rijden als dit geneesmiddel uw rijvaardigheid beïnvloedt. Gebruik geen gereedschap of machines als uw vermogen om ze te gebruiken wordt beïnvloed door dit geneesmiddel.

Stoffen in {PRODUCT NAAM} waarmee u rekening moet houden

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. HOE GEBRUIKT U {PRODUCT NAAM}?

Voordat de behandeling wordt gestart, zal uw arts u op een cholesterolverlagend dieet zetten. U dient met dit dieet door te gaan gedurende de behandeling met {PRODUCT NAAM}.

De gebruikelijke startdosering van {PRODUCT NAAM} is 10 mg eenmaal daags. Indien noodzakelijk kan deze worden verhoogd door uw arts totdat u de hoeveelheid gebruikt die u nodig heeft. Uw arts zal de dosering aanpassen met tussenpozen van 4 weken of meer. De maximumdosering van {PRODUCT NAAM} is 80 mg eenmaal daags.

{PRODUCT NAAM}-tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt met een slok water en kunnen op ieder tijdstip van de dag worden ingenomen, met of zonder voedsel. Probeer echter wel uw tablet elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen.

Gebruik {PRODUCT NAAM} altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De duur van de behandeling met {PRODUCT NAAM} wordt bepaald door uw arts.

Raadpleeg uw arts als u denkt dat het effect van {PRODUCT NAAM} te sterk of te zwak is.

Heeft u te veel van {PRODUCT NAAM} ingenomen?

Indien u per ongeluk teveel {PRODUCT NAAM}-tabletten heeft ingenomen (meer dan uw gebruikelijke dagelijkse dosis), neem dan contact op met uw arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis voor advies.

Bent u vergeten {PRODUCT NAAM} in te nemen?

Als u vergeten bent een dosis in te nemen, neem dan de geplande volgende dosis op het correcte tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van {PRODUCT NAAM}

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel of wenst u de behandeling stop te zetten? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan {PRODUCT NAAM} bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u één van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt, stop dan met het innemen van uw tabletten en neem onmiddellijk contact op met uw arts of ga naar de spoedafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Zelden: bij 1 tot 10 op de 10 000 gebruikers.

- Ernstige allergische reactie die zwelling van het gezicht, de tong en de keel veroorzaakt, wat kan leiden tot ernstige ademhalingsmoeilijkheden.
- *Ernstige ziekte met hevige schilfering en zwelling van de huid, blaarvorming ter hoogte van de huid, mond, ogen, genitaliën en koorts. Huiduitslag met roze-rode vlekken, vooral op handpalmen of voetzolen. Mogelijk met blaarvorming.*
- *Spierszwakte, -gevoeligheid of -pijn, vooral als u zich tegelijkertijd onwel voelt of koorts heeft. Dit kan worden veroorzaakt door abnormale spieraafbraak die levensbedreigend kan zijn en kan leiden tot nierproblemen.*

Zeer zelden: bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers:

- Als u problemen krijgt met onverwachte of ongebruikelijke bloedingen of blauwe plekken, dan kan dit wijzen op een leveraandoening. Raadpleeg dan zo snel mogelijk uw arts.

Andere mogelijke bijwerkingen van {PRODUCT NAAM}:

Vaak (bij 1 tot 10 op de 100 gebruikers):

- ontsteking van de neusholten, pijn in de keel, bloedneus
- allergische reacties
- verhoging van de bloedglucosespiegel (als u diabetes heeft, moet u uw bloedglucosespiegel nauwlettend in de gaten blijven houden), verhoging van de concentratie creatinekinase in het bloed
- hoofdpijn
- misselijkheid, verstopping, winderigheid, spijsverteringsstoornissen, diarree
- gewrichtspijn, spierpijn en rugpijn
- uitslagen van bloedonderzoek waaruit blijkt dat uw leverfunctie abnormaal kan worden

Soms (bij 1 tot 10 op de 1 000 gebruikers):

- anorexie (verlies van eetlust), gewichtstoename, daling van de bloedglucosespiegel (als u diabetes heeft, moet u uw bloedglucosespiegel nauwlettend in de gaten blijven houden)
- nachtmerries, slapeloosheid

- duizeligheid, gevoelloosheid van of tintelend gevoel in de vingers en tenen, vermindering van pijngevoel of tastzin, smaakverandering, geheugenverlies
- wazig zien
- suizingen in oren en/of hoofd
- braken, oprispingen, pijn in onder- en bovenbuik, pancreatitis (ontsteking van de alvleesklier leidend tot maagpijn)
- hepatitis (leverontsteking)
- huiduitslag en jeuk, netelroos, haaruitval
- nekpijn, vermoeide spieren
- vermoeidheid, zich onwel voelen, zwakte, pijn op de borst, zwelling vooral van de enkels (oedeem), verhoogde temperatuur
- urineonderzoeken die positief zijn voor witte bloedcellen

Zelden (bij 1 tot 10 op de 10.000 gebruikers):

- gezichtsstoornissen
- onverwachte bloedingen of blauwe plekken
- cholestase (gele verkleuring van de huid en het wit van de ogen)
- peesletsel

Zeer zelden (bij minder dan op de 10.000 gebruikers):

- een allergische reactie – symptomen kunnen bestaan uit plotselinge piepende ademhaling en pijn of beklemd gevoel ter hoogte van de borst, zwelling van oogleden, gezicht, lippen, mond, tong of keel, ademhalingsmoeilijkheden, collaps
- gehoorverlies
- gynaecomastie (vergroting van de borsten bij mannen en vrouwen)

Mogelijke bijwerkingen die zijn gemeld bij een aantal statines (geneesmiddelen van hetzelfde soort):

- seksuele problemen
- depressie
- ademhalingsproblemen waaronder aanhoudende hoest en/of kortademigheid of koorts

Krijgt u veel last van één van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiters staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U {PRODUCT NAAM}?

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen bijzondere bewaarcondities.

Gebruik {PRODUCT NAAM} niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de buitenverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in {PRODUCT NAAM}?

– De werkzame stof in {PRODUCT NAAM} is atorvastatine.

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg atorvastatine (als atorvastatinecalciumtrihydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg atorvastatine (als atorvastatinecalciumtrihydraat).
Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg atorvastatine (als atorvastatinecalciumtrihydraat).
Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg atorvastatine (als atorvastatinecalciumtrihydraat).

– De andere stoffen in {PRODUCT NAAM} zijn:
[Nationaal te implementeren]

Hoe ziet {PRODUCT NAAM} eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

[Nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Dit geneesmiddel is geregistreerd in de lidstaten van de EER onder de volgende namen:

Oostenrijk, Bulgarije, Tsjechische Republiek, Estland, Duitsland, Hongarije, Italië, Letland, Litouwen, Polen, Roemenië, Slowakije, Slovenië	Sortis
België, Cyprus, Finland, Griekenland, Ierland, Luxemburg, Malta, Nederland, Noorwegen, Zweden, Verenigd Koninkrijk	Lipitor
Denemarken, Griekenland, IJsland, Portugal, Spanje	Zarator
Finland	Orbeos
Frankrijk	Tahor
Duitsland	Atorvastatin Pfizer, Lipimar
Griekenland	Edovin
Hongarije	Obradon
Italië	Torvast, Totalip, Xarator
Portugal	Atorvastatina Parke-Davis, Texzor
Spanje	Cardyl, Atorvastatina Nostrum, Atorvastatina Pharmacia, Prevencor

Deze bijsluiter is goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

[Nationaal te implementeren]