

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTEN VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG, HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiennaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg
Oostenrijk	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	10mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Oostenrijk	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	20mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Oostenrijk	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	40mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Oostenrijk	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	80mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
België	Pfizer S.A.	Lipitor	10mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
België	Pfizer S.A.	Lipitor	20mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
België	Pfizer S.A.	Lipitor	40mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
België	Pfizer S.A.	Lipitor	80mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Denemarken	Pfizer ApS	Zarator	10mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Denemarken	Pfizer ApS	Zarator	20mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Denemarken	Pfizer ApS	Zarator	40mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Denemarken	Pfizer ApS	Zarator	80mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Finland	Pfizer Oy	Lipitor	10mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Finland	Pfizer Oy	Lipitor	20mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Finland	Pfizer Oy	Lipitor	40mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Finland	Pfizer Oy	Lipitor	80mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Duitsland	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	10mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Duitsland	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	20mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Duitsland	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	40mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Duitsland	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	80mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiennaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg
Griekenland	Pfizer Hellas AE	Lipitor	10mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Griekenland	Pfizer Hellas AE	Lipitor	20mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Griekenland	Pfizer Hellas AE	Lipitor	40mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Griekenland	Pfizer Hellas AE	Lipitor	80mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Italië	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	10mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Italië	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	20mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Italië	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	40mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Italië	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	80mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Luxemburg	Pfizer S.A.	Lipitor	10mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Luxemburg	Pfizer S.A.	Lipitor	20mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Luxemburg	Pfizer S.A.	Lipitor	40mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Luxemburg	Pfizer S.A.	Lipitor	80mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Nederland	Pfizer bv	Lipitor	10mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Nederland	Pfizer bv	Lipitor	20mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Nederland	Pfizer bv	Lipitor	40mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Nederland	Pfizer bv	Lipitor	80mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	10mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	20mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	40mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	80mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasienaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg
Spanje	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	10mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Spanje	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	20mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Spanje	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	40mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Spanje	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	80mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Zweden	Pfizer AB	Lipitor	10mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Zweden	Pfizer AB	Lipitor	20mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Zweden	Pfizer AB	Lipitor	40mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik
Zweden	Pfizer AB	Lipitor	80mg	filmomhulde tablet	oraal gebruik

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN OPGESTELD DOOR HET EMEA

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN ATORVASTATINE

(Sortis en aanverwante namen – zie bijlage I)

Sortis en aanverwante namen bevatten atorvastatine, een bekende HMG-CoA-reductaseremmer (statine) die sinds 1996 in de EU is geregistreerd via de procedure voor wederzijdse erkenning en nationale procedures. De volgende indicaties zijn thans goedgekeurd voor atorvastatine:

- als aanvulling op dieet ter verlaging van verhoogd totaal cholesterol, LDL-cholesterol, apolipoproteïne B en triglyceriden bij patiënten met primaire hypercholesterolemie waaronder familiale hypercholesterolemie (heterozygote variant) of gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie (overeenkomend met types IIa en IIb van de Fredrickson-classificatie), als de reactie op dieet en andere niet-farmacologische maatregelen niet voldoende is;
- ter verlaging van totaal cholesterol en LDL-cholesterol bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie, als aanvulling op andere lipideverlagende behandelingen (b.v. LDL-aferese) of als zulke behandelingen niet beschikbaar zijn.

Achtergrondinformatie over de type II-wijziging volgens de procedure voor wederzijdse erkenning

In het oorspronkelijke dossier voor de type II-wijziging, ingediend volgens de procedure voor wederzijdse erkenning, claimde de aanvrager de volgende indicatie:

“Preventie van cardiovasculaire accidenten bij patiënten met meerdere risicofactoren (b.v. type 2-diabetici met één risicofactor en hypertensieve patiënten met 3 risicofactoren), die een normaal of verhoogd cholesterolgehalte hebben, maar geen klinisch evidente coronaire hartziekte (CHZ)”.

Deze formulering was gebaseerd op de resultaten van 2 gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken, uitgevoerd met atorvastatine 10 mg voor de primaire preventie van cardiovasculaire ziekten (CVZ). De ASCOT-LLA-studie werd uitgevoerd bij 10.000 patiënten (40-79 jaar) met een normaal tot licht verhoogd cholesterolgehalte, zonder eerder MI of eerdere anginabehandeling, maar met hypertensie en ten minste 3 andere cardiovasculaire risicofactoren, om het effect van atorvastatine op fatale en niet-fatale CHZ te beoordelen. Atorvastatine verlaagde in significante mate de frequentie van coronaire en cardiovasculaire accidenten, beroerten en revascularisatieprocedures in de gehele studiecohort. Uit de subgroepanalyses naar geslacht (81% mannen, 19% vrouwen) bleek echter dat atorvastatine een gunstig effect had bij de mannen, maar niet bij de vrouwen, en dat de algemene en de cardiovasculaire mortaliteit numeriek hoger (niet significant) waren bij de vrouwelijke patiënten. De CARDS-studie werd uitgevoerd bij 2.838 patiënten (40-75 jaar) met een normaal tot licht verhoogd cholesterolgehalte, met type 2-diabetes en 1 bijkomende cardiovasculaire risicofactor, en zonder klinisch evidente CHZ. Atorvastatine verlaagde in significante mate de frequentie van ernstige cardiovasculaire accidenten, de frequentie van fataal en niet-fataal acuut en stil myocardiinfarct en de frequentie van beroerten.

In het definitieve beoordelingsrapport (1 november 2005) werd de volgende indicatie voorgesteld door de rapporterende lidstaat, met instemming van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

“Preventie van cardiovasculaire accidenten bij patiënten met type 2-diabetes en één bijkomende risicofactor, die een normaal tot licht verhoogd cholesterolgehalte hebben, maar geen klinisch evidente coronaire hartziekte”.

Aldus werd de indicatie beperkt tot de populatie van de CARDS-studie en werden de resultaten van het ASCOT-LLA-onderzoek verwezen naar een beschrijving in rubriek 5.1. van de samenvatting van de productkenmerken, wegens de niet-aangetoonde werkzaamheid bij de vrouwelijke subgroep.

Aan het eind van de procedure voor wederzijdse erkenning waren de lidstaten het er niet over eens welke indicatieformulering de gegevens van de ASCOT-LLA-studie en de CARDS-studie het beste weergaf en een behandeling bij niet-diabetici daadwerkelijk uitsloot, en op 1 december 2005 stelde

Spanje het CHMP op de hoogte van een officiële verwijzing voor arbitrage. Op de plenaire vergadering van december stelde het CHMP een lijst van te behandelen kwesties vast die gericht was op de volgende punten:

1. Hoe het ontbreken van een significant gunstig effect van atorvastatine voor het samengestelde gunstige eindpunt en verscheidene secundaire eindpunten in de vrouwelijke subgroep het beste kan worden weergegeven in de samenvatting van de productkenmerken.
2. Of de doelpopulatie van de ASCOT-LLA-studie moet worden uitgesloten van de voorgestelde indicatie, zodat de behandeling van niet-diabetici met een hoog cardiovasculair risico wordt uitgesloten.
3. Of het cardioprotectief effect van atorvastatine groter is wanneer het gebruikt wordt in combinatie met (een) bepaalde antihypertensieve behandeling(en), en of dit moet worden vermeld in de samenvatting van de productkenmerken.
4. In welke mate de geclaimde therapeutische indicatie zou kunnen worden toegepast op andere doses atorvastatine dan deze die getest zijn in het CARDS-onderzoek en het ASCOT-LLA-onderzoek.
5. Een overzicht van de in de EU goedgekeurde indicaties voor atorvastatine, gebaseerd op de ASCOT-LLA-studie en de CARDS-studie.

Beoordeling van de klinische werkzaamheid

Het belangrijkste punt dat door het CHMP werd besproken, waren de resultaten van het ASCOT-LLA-onderzoek: in de eerste plaats het ontbreken van een vastgesteld gunstig effect en de ongunstige mortaliteitstrends in de vrouwelijke subgroep, en in de tweede plaats het effect van de waargenomen interactie tussen het antihypertensieve amlodipine en atorvastatine op de belangrijkste resultaten van het onderzoek voor bepaalde subgroepen. Atorvastatine verlaagde in significante mate de frequentie van coronaire en cardiovasculaire accidenten, beroerten en revascularisatieprocedures in de gehele studiecohort, maar er kon geen gunstig effect worden vastgesteld bij de vrouwelijke subgroep, en de algemene en de cardiovasculaire mortaliteit waren numeriek hoger (niet significant) bij de vrouwelijke patiënten. Teneinde de resultaten van ASCOT-LLA in een ruimer perspectief te plaatsen en de veiligheid en het gunstig effect van atorvastatine bij de primaire preventie van cardiovasculaire accidenten, ongeacht het geslacht, verder te onderbouwen, heeft de aanvrager de volgende informatie verstrekt: i) een kort overzicht van gegevens betreffende het geslacht uit andere klinische onderzoeken met statine, ii) het huidige standpunt van wetenschappelijke verenigingen inzake de aangewezen behandeling van CVZ bij vrouwen, iii) kernresultaten naar geslacht voor ASCOT-LLA en CARDS, met benadrukking van de gelijkenissen tussen de studies, en iv) verwijzing naar geldende richtsnoeren en wetenschappelijke beperkingen inzake het interpreteren van de resultaten van subgroepanalyses.

De aanvrager heeft argumenten voorgelegd voor de opvatting dat de op subgroepanalyses gebaseerde resultaten voor de vrouwen in ASCOT-LLA hoogstwaarschijnlijk toevallige bevindingen zijn en wetenschappelijk niet voldoende solide worden geacht om een basis te vormen voor regelgevende maatregelen. Bovendien heeft de aanvrager een passende en objectieve verantwoording verstrekt tegen een beperking die vrouwen uitsluit van de voorgestelde indicatie, gelet op de huidige kennis van de gunstige effecten van een behandeling met statine in het algemeen en ook bij vrouwen; deze verantwoording omvatte onderzoeksresultaten, richtlijnen en internationale aanbevelingen.

Het belangrijkste bezwaar betreft het “risico op CVZ”. Het voor de leeftijd gecorrigeerde absolute gunstige effect van primaire preventie van CVZ is kennelijk veel lager bij vrouwen dan bij mannen, vermits vrouwen op dezelfde leeftijd een lager risico op CVZ lopen. Opdat bijgevolg atorvastatine dezelfde absolute werkzaamheid heeft bij beide geslachten, moeten vrouwen worden behandeld die hetzelfde absolute risico hebben als mannen, d.w.z. vrouwen met meer bijkomende risicofactoren,

zoals een hogere leeftijd, menopauze, enz. De arts dient in gedachten te houden dat de beslissing om vrouwen te behandelen niet alleen gebaseerd mag zijn op klinische behandelingsrichtlijnen, maar ook op een bepaling van het absolute risico op CVZ, rekening houdend met geslacht, leeftijd, roken, bloeddruk, cholesterol, enz. (b.v. met behulp van Score en Framingham). Daarom beaamt het CHMP dat, als vrouwen worden uitgesloten van de indicatie, een belangrijke subgroep van de bevolking verstoken blijft van een behandeling met atorvastatine, ook al rechtvaardigt hun risico op CVZ deze behandeling, en het meent dan ook dat de bovenstaande bevindingen bij de vrouwelijke subgroep van ASCOT-LLA moeten worden vermeld in rubriek 5.1 van de samenvatting van de productkenmerken.

Wat de waargenomen interactie tussen atorvastatine en amlodipine betreft, blijkt uit de beoordeelde gegevens dat de klinische relevantie van deze interactie, als ze al bestaat, aanvechtbaar is en geen regelgeving verantwoordt die het voorschrijven van het geneesmiddel oplegt. Toch achtte het CHMP het relevant om deze bevinding te vermelden en de volgende feitelijke verklaring op te nemen in de paragraaf waarin de resultaten van ASCOT-LLA worden samengevat, onder rubriek 5.1 van de samenvatting van de productkenmerken.

Er was een lichte discussie over de toepasselijkheid van de onderzoeksresultaten op andere sterkten van atorvastatine. Het CHMP beaamt dat er geen reden is om te geloven dat hogere doses minder effect zouden hebben dan de 10 mg-dosis in de goedgekeurde indicatie, ongeacht de beoogde individuele cholesterolgehalten en het mogelijk verschillend veiligheidsprofiel van hogere doseringen. De geschikte plaats voor dosisaanbevelingen is rubriek 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken, niet rubriek 4.1, en er zijn passende doseringsaanbevelingen toegevoegd.

Tot slot was er veel discussie over de indicatieformulering die de resultaten van de beoordeelde onderzoeken het beste weergeeft. Hoewel het CHMP instemt met het verzoek van de aanvrager om vrouwen en niet-diabetici niet uit te sluiten van de indicatie, meent het dat de geclaimde indicatie, die de patiëntenpopulaties van ASCOT-LLA en CARDS weerspiegelt, te ruim is. Veel patiënten waren immers patiënten met een laag risico, inzonderheid de vrouwen in ASCOT-LLA. Uit de onderzoeksresultaten blijkt dat voor sommige in de studies betrokken subgroepen met een laag risico, die overeenkomen met grote populaties, een behandeling wellicht niet gerechtvaardigd is op basis van de huidige kennis; het goedkeuren van een dergelijke indicatie zou ertoe leiden dat veel patiënten worden behandeld die geen voordeel hebben bij een lipideverlagende therapie. Daarom pleit het CHMP ervoor dat de indicatie wordt beperkt tot patiënten met een hoog risico op een eerste cardiovasculair accident, zodat de voorschrijver wordt gedwongen om een individuele risicobeoordeling te maken in plaats van een algoritme te volgen om over de behandeling te beslissen.

In het licht van het bovenstaande concludeert het CHMP dat de indicatie voor atorvastatine *“Preventie van cardiovasculaire accidenten bij patiënten die geacht worden een hoog risico op een eerste cardiovasculair accident te lopen, als aanvulling op correctie van andere risicofactoren”* de beschikbare gegevens voldoende weergeeft.

Algemene conclusie betreffende baten/risico

Op zijn vergadering van 20-23 maart 2006 heeft het CHMP de door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen voorgelegde werkzaamheidsgegevens bestudeerd en geconcludeerd dat deze aantoonen dat atorvastatine, als aanvulling op correctie van andere risicofactoren, daadwerkelijk leiden tot de preventie van cardiovasculaire accidenten bij patiënten die geacht worden een hoog risico te lopen op een eerste cardiovasculair accident.

Het CHMP heeft geadviseerd de type II-wijziging ter uitbreiding van de indicatie goed te keuren.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Overwegende dat

- het CHMP de verwijzing krachtens artikel 6, lid 12, van de Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Commissie voor atorvastatine (Sortis en aanverwante namen – zie bijlage I) heeft bestudeerd;
- de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de door het CHMP voorgestelde tekst heeft opgenomen in de samenvatting van de productkenmerken:

- Er wordt voorgesteld om de volgende indicatie toe te voegen in rubriek 4.1:

Preventie van cardiovasculaire accidenten bij patiënten die geacht worden een hoog risico op een eerste cardiovasculair accident te lopen (zie rubriek 5.1), als aanvulling op correctie van andere risicofactoren.

- De dosering in rubriek 4.2 is als volgt herzien:

In de primaire-preventieonderzoeken bedroeg de dosis 10 mg/dag. Hogere doseringen kunnen nodig zijn om (LDL-)cholesterolgehalten overeenkomstig de geldende richtlijnen te bereiken.

- In rubriek 5.1 zijn de resultaten van het ASCOT-LLA-onderzoek en het CARDS-onderzoek als volgt opgenomen:

Preventie van cardiovasculaire ziekte

Het effect van atorvastatine op fatale en niet-fatale coronaire hartziekten werd beoordeeld in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, de Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). De patiënten waren hypertensief, 40-79 jaar oud, hadden eerder geen myocardinfarct of angina-behandeling gehad, en hadden een TC-gehalte $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Alle patiënten hadden ten minste 3 van de vooraf vastgestelde cardiovasculaire risicofactoren: mannelijk geslacht, leeftijd ≥ 55 jaar, roken, diabetes, voorgeschiedenis van CHZ bij een eerstegraadsverwant, TC:HDL-C > 6 , perifere vasculaire aandoening, linkerventrikelhypertrofie, eerder cerebrovasculair accident, specifieke ECG-afwijking, proteïnurie/albuminurie. Niet alle betrokken patiënten werden geacht een hoog risico op een eerste cardiovasculair accident te lopen. De patiënten werden behandeld met een antihypertensieve therapie (gebaseerd op amlodipine of atenolol), en atorvastatine 10 mg/dag (n=5168) of een placebo (n=5137).

Atorvastatine bewerkstelligde de volgende absolute en relatieve risicoreducties:

Accident	Relatieve risico- reductie (%)	Aantal accidenten (Sortis t.o. placebo)	Absolute risico- reductie ¹ (%)	p-waarde
Fatale CHZ plus niet-fataal MI	36%	100 t.o. 154	1,1%	0,0005
Totale cardiovasculaire accidenten en revascularisatieprocedures	20%	389 t.o. 483	1,9%	0,0008
Totale coronaire accidenten	29%	178 t.o. 247	1,4%	0,0006

¹Gebaseerd op het verschil in bruto-incidentie gedurende een gemiddelde follow-upperiode van 3,3 jaar.

CHZ = coronaire hartziekte; MI = myocardinfarct.

De totale en de cardiovasculaire mortaliteit verminderden niet significant (185 t.o. 212 accidenten, $p=0,17$ en 74 t.o. 82 accidenten, $p=0,51$). In de subgroepanalyses naar geslacht (81% mannen, 19% vrouwen) werd een gunstig effect van atorvastatine vastgesteld bij de mannen, maar niet bij de vrouwen, wellicht wegens de lage incidentie in de vrouwelijke subgroep. De algemene en de cardiovasculaire mortaliteit waren numeriek hoger bij de vrouwelijke patiënten (38 t.o. 30 en 17 t.o. 12), maar dit was statistisch niet significant. Er

was een significante behandelingsinteractie door de antihypertensieve aanvangstherapie. Het primaire eindpunt (fatale CHZ plus niet-fataal MI) werd significant verlaagd door atorvastatine bij de patiënten die werden behandeld met amlodipine (HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), maar niet bij diegenen die werden behandeld met atenolol (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Het effect van atorvastatine op fatale en niet-fatale cardiovasculaire ziekten werd ook beoordeeld in een over meerdere centra gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek, de Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), bij patiënten met een type 2-diabetes, 40-75 jaar oud, zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte en met $LDL-C \leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) en $TG \leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Alle patiënten hadden ten minste 1 van de volgende risicofactoren: hypertensie, recent roken, retinopathie, microalbuminurie of macroalbuminurie. De patiënten werden behandeld met atorvastatine 10 mg/dag ($n=1428$) of een placebo ($n=1410$) gedurende een gemiddelde follow-upperiode van 3,9 jaar.

Atorvastatine bewerkstelligde de volgende absolute en relatieve risicoreducties:

Accident	Relatieve risico- reductie (%)	Aantal accidenten (Sortis t.o. placebo)	Absolute risico- reductie ¹ (%)	p-waarde
Belangrijke cardiovasculaire accidenten (fataal en niet-fataal AMI, stil MI, dood door acute CHZ, instabiele angina, CABG,	37%	83 t.o. 127	3,2%	0,0010
PTCA, revascularisatie, beroerte)	42%	38 t.o. 64	1,9%	0,0070
MI (fataal en niet-fataal AMI, stil MI)	48%	21 t.o. 39	1,3%	0,0163
Beroerten (fataal en niet-fataal)				

¹Gebaseerd op het verschil in bruto-incidentie gedurende een gemiddelde follow-upperiode van 3,9 jaar.

AMI = acuut myocardinfarct; CABG = coronary artery bypass graft (coronaire bypassoperatie); CHZ = coronaire hartziekte; MI = myocardinfarct; PTCA = percutane transluminale coronaire angioplastiek.

Er werd geen verschil vastgesteld in het effect van de behandeling naar gelang van het geslacht of de leeftijd van de patiënt, of het LDL-C-gehalte bij aanvang van het onderzoek. Er werd wel een gunstige trend vastgesteld met betrekking tot de mortaliteit (82 sterfgevallen in de placebogroep t.o. 61 sterfgevallen in de atorvastatinegroep, $p=0,0592$).

Een relatieve reductie van het sterfterisico van 27% (82 sterfgevallen in de placebogroep vergeleken met 61 sterfgevallen in de atorvastatinegroep) werd waargenomen met een statistische randsignificantie ($p=0,0592$).

- er geen ongunstige veiligheidsbevindingen met betrekking tot de uitbreiding van de indicatie werden vastgesteld;
- het CHMP dientengevolge de baten/risicoverhouding voor de bovenvermelde uitbreiding van de indicatie als gunstig beoordeelde,

heeft het CHMP geadviseerd de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen, waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter in bijlage III zijn uiteengezet voor atorvastatine (Sortis en aanverwante namen – zie bijlage I), goed te keuren.

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN BIJSLUITER

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

{PRODUCTNAAM} 10, filmomhulde tabletten 10 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg atorvastatine (als atorvastatine calcium (trihydraat)).

Hulpstoffen:

Elke {PRODUCTNAAM} 10 mg filmomhulde tablet bevat 32,80 mg lactose monohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Witte, ovale, filmomhulde tabletten met aan de ene zijde de opdruk '10' en aan de andere zijde 'PD155'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie

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

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

Preventie van hart- en vaataandoeningen

Preventie van cardiovasculaire voorvallen bij patiënten, waarvan verwacht wordt dat ze een hoge kans op een eerste cardiovasculaire gebeurtenis hebben (zie rubriek 5.1), als aanvulling op correctie van andere risicofactoren.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De patiënt dient op een standaard cholesterolverlagend dieet te worden gezet alvorens {PRODUCTNAAM} wordt voorgeschreven. Tijdens de behandeling met {PRODUCTNAAM} dient de patiënt dit dieet vol te houden.

De dosering dient individueel te worden aangepast, op basis van uitgangs-LDL-cholesterolwaarden, de therapiedoelstelling en de reactie van de patiënt op {PRODUCTNAAM}.

De gebruikelijke aanvangsdosering bedraagt 10 mg éénmaal daags. Aanpassingen van de dosering dienen te geschieden met tussenpozen van tenminste 4 weken. De maximale dosering bedraagt 80 mg éénmaal daags.

De dagelijkse dosis atorvastatine dient in één gift te geschieden en kan op elk moment van de dag worden ingenomen, met of zonder voedsel.

Voor patiënten met coronaire hartziekten of andere patiënten met een verhoogd risico op ischemische reacties, is de behandelingsdoelstelling een LDL-C < 3 mmol/l (of < 115 mg/dl) en een totaal cholesterol < 5 mmol/l (of < 190 mg/dl).

Bewerkt naar “Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention” in Artherosclerosis 140 (1998) 199-270.

Patiënten met primaire hypercholesterolemie en gecombineerde hyperlipidemie

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

Patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie

De aanvangsdosering is 10 mg {PRODUCTNAAM} per dag. Doseringen dienen op individuele basis, iedere 4 weken, te worden aangepast tot 40 mg per dag. Daarna kan de dosis, indien noodzakelijk, worden verhoogd tot een maximum van 80 mg per dag, of kan eenmaal daags 40 mg atorvastatine worden gecombineerd met een galzuurbindend middel.

Patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie

In een ‘compassionate-use’ studie met 64 patiënten kwamen 46 patiënten voor, van wie gedocumenteerde LDL-receptor informatie beschikbaar was. Bij deze 46 patiënten bedroeg de gemiddelde verlaging van LDL-C ongeveer 21%. Atorvastatine werd toegediend in doseringen tot 80 mg per dag.

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

Preventie van hart- en vaataandoeningen

In de primaire preventie-onderzoeken was de dosis 10 mg per dag. Hogere doseringen kunnen nodig zijn om (LDL-)cholesterolwaarden te verkrijgen volgens de geldende richtlijnen.

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

Nierziekten hebben geen invloed op de plasmaconcentraties van atorvastatine en ook niet op de lipidenregulerende effecten van {PRODUCTNAAM}; een aanpassing van de dosering is derhalve niet noodzakelijk.

Toepassing bij ouderen

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

Toepassing bij kinderen

Gebruik door kinderen dient uitsluitend door specialisten te worden begeleid.

De ervaring bij kinderen is beperkt tot een gering aantal patiënten (leeftijd 4 tot 17 jaar) met ernstige dyslipidemieën zoals homozygote familiale hypercholesterolemie. De aanbevolen aanvangsdosering bij deze populatie bedraagt 10 mg atorvastatine per dag. De dosering mag worden verhoogd tot 80 mg per dag, afhankelijk van het effect en de verdraagbaarheid. Veiligheidsgegevens over het groeiproses van deze populatie werden niet onderzocht.

4.3 Contra-indicaties

{PRODUCTNAAM} is gecontraïndiceerd bij patiënten:

- met een overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen van dit middel
- met een actieve leveraandoening of een onverklaarde en aanhoudende verhoging van de serumtransaminasen groter dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden
- met myopathie
- gedurende zwangerschap
- tijdens het geven van borstvoeding
- bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen adequate anticonceptieve maatregelen treffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Invloed op de lever

Vóór instelling van de behandeling en vervolgens periodiek tijdens de behandeling dienen leverfunctieproeven te worden uitgevoerd. Ook patiënten die symptomen wijzend op leverschade vertonen, dienen leverfunctieproeven te ondergaan. Patiënten bij wie de serumtransaminasen stijgen, dienen goed gecontroleerd te worden totdat de waarden weer genormaliseerd zijn. Indien stijgingen tot waarden groter dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden aanhouden, wordt aanbevolen de dosering van {PRODUCTNAAM} te verlagen of de behandeling te staken (zie sectie 4.8).

{PRODUCTNAAM} dient met terughoudendheid te worden gebruikt door patiënten die veel alcohol gebruiken en/of een leverziekte in de anamnese hebben.

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, zich voortzettend in rhabdomyolyse, een potentieel levensbedreigende aandoening die gekenmerkt wordt door duidelijk verhoogde CPK spiegels (groter dan 10 maal de bovengrens van de normaalwaarden), myoglobinemie en myoglobulinurie die tot nierfalen kunnen leiden.

Vóór de behandeling

Atorvastatine dient met voorzichtigheid voorgeschreven te worden aan patiënten met predispositie voor ontwikkeling van rhabdomyolyse. In de volgende situaties dient de creatinine fosfokinase (CPK) spiegel bepaald te worden voordat begonnen wordt met statinebehandeling:

- Nierinsufficiëntie,
- Hypothyreoïdie,
- Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spierziekten,
- Voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of fibraat,
- Voorgeschiedenis van leverziekte en/of aanmerkelijk alcoholgebruik,
- Bij ouderen (leeftijd > 70 jaar) dient de noodzaak van dergelijke bepalingen overwogen te worden, in samenhang met andere factoren die de kans op rhabdomyolyse vergroten.

In dergelijke situaties dient het risico van de behandeling afgewogen te worden tegen het mogelijk voordeel; regelmatige controle wordt aanbevolen.

Als de uitgangswaarde van de CPK spiegel significant verhoogd is (meer dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden) dient niet met de behandeling begonnen te worden.

Creatinine fosfokinase bepaling

Creatinine fosfokinase (CPK) spiegels dienen niet bepaald te worden na zware inspanning of bij aanwezigheid van enig andere plausibele reden tot CPK verhoging, aangezien dit de interpretatie van de waarden bemoeilijkt. Als de uitgangswaarde van de CPK spiegel significant verhoogd is (meer dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden), dient de waarde binnen 5 tot 7 dagen opnieuw bepaald te worden om de resultaten te bevestigen.

Tijdens de behandeling

- Patiënten moet gevraagd worden terstond melding te maken van spierpijn, kramp of spierzwakte, in het bijzonder indien er ook sprake is van malaise of koorts.
- Als dergelijke symptomen zich voordoen terwijl een patiënt behandeld wordt met atorvastatine, dienen CPK spiegels bepaald te worden. Indien deze waarden significant verhoogd blijken te zijn (meer dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden) dient de behandeling te worden gestopt.
- Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, zelfs bij CPK spiegels die minder dan 5 maal of 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden verhoogd zijn, dient overwogen te worden om de behandeling te staken.
- Als de symptomen vanzelf verdwijnen en de CPK spiegels normaliseren kan hertoediening van atorvastatine of toediening van een alternatief statine overwogen worden in de laagste dosering en onder strikte begeleiding.
- Behandeling met atorvastatine moet gestaakt worden bij klinisch significant verhoogde CPK spiegels (groter dan 10 maal de bovengrens van de normaalwaarden) of indien rhabdomyolyse wordt vermoed of gediagnosticeerd.

Het risico van rhabdomyolyse is groter wanneer atorvastatine gelijktijdig met middelen zoals ciclosporine, erytromycine, claritromycine, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nicotinezuur, gemfibrozil, andere fibraten of HIV-proteaseremmers wordt gebruikt (zie sectie 4.5 en sectie 4.8).

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De kans op myopathie gedurende behandeling met HMG-CoA-reductase-remmers neemt toe indien gelijktijdig middelen zoals ciclosporine, fibraten, macrolide antibiotica (waaronder erytromycine), azol-antimycotica of nicotinezuur, worden gebruikt; in zeldzame gevallen heeft dit geleid tot rhabdomyolyse, gepaard gaande met nierinsufficiëntie secundair aan myoglobulinurie. De voordelen en de nadelen van combinatie-behandeling dienen derhalve zorgvuldig te worden afgewogen (zie sectie 4.4).

Cytochroom P450 3A4 –remmers

Atorvastatine wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4. Er kunnen interacties optreden, indien {PRODUCTNAAM} gelijktijdig wordt toegediend met remmers van cytochroom P450 3A4 (zoals ciclosporine, macrolide antibiotica waaronder erytromycine en claritromycine, nefazodon, azol-antimycotica waaronder itraconazol en HIV proteaseremmers). Gelijktijdige toediening kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van atorvastatine. Men dient derhalve bijzonder voorzichtig te zijn wanneer atorvastatine in combinatie met dergelijke middelen wordt gebruikt (zie sectie 4.4).

P-glycoproteïne remmers

Atorvastatine en metabolieten van atorvastatine zijn substraten van P-glycoproteïne. P-glycoproteïne remmers (zoals ciclosporine) kunnen de biologische beschikbaarheid van atorvastatine verhogen.

Erytromycine, Claritromycine

Bij gelijktijdige toediening van eenmaal daags 10 mg atorvastatine en 4 maal daags 500 mg erytromycine of eenmaal daags 10 mg atorvastatine en tweemaal daags 500 mg claritromycine, bekend als remmers van cytochroom P450 3A4, namen de plasmaconcentraties van atorvastatine toe. Claritromycine deed de C_{max} en AUC van atorvastatine met respectievelijk 56% en 80% toenemen.

Itraconazol

Gelijktijdige toediening van 40 mg atorvastatine en 200 mg itraconazol per dag resulteerde in een driedubbele toename van de AUC van atorvastatine.

Proteaseremmers

Gecombineerde toediening van atorvastatine en proteaseremmers (bekende cytochroom P450 3A4-remmers) is in verband gebracht met toegenomen plasmaconcentraties van atorvastatine.

Grapefruitsap

Grapefruitsap bevat een of meer bestanddelen die CYP3A4 remmen en kan dus de plasmaconcentratie verhogen van geneesmiddelen die middels CYP3A4 gemetaboliseerd worden. Het opdrinken van een glas met 240 ml grapefruitsap leidde tot een toename van de AUC van atorvastatine met 37% en een afname van de AUC van de actieve orthogehydroxyleerde metaboliet met 20,4%. Grote hoeveelheden grapefruitsap (dagelijks meer dan 1,2 liter gedurende 5 dagen) deden de AUC van atorvastatine echter 2,5-maal toenemen en de AUC van actieve (atorvastatine en metabolieten) HMG-CoA-reductaseremmers 1,3-maal. Het gebruiken van atorvastatine en gelijktijdige inname van grote hoeveelheden grapefruitsap wordt derhalve niet aangeraden.

Cytochroom P450 3A4-inductoren

Het effect van stoffen die het cytochroom P450 3A4 induceren (zoals rifampicine of fenytoïne) op {PRODUCTNAAM} is onbekend. De mogelijke interactie met andere substraten van dit iso-enzym is onbekend maar er dient rekening mee te worden gehouden indien het geneesmiddelen betreft met een nauwe therapeutische index, zoals klasse III anti-arrythmica waaronder amiodaron.

Andere combinatietherapieën

Gemfibrozil / Fibraten

De kans op atorvastatine-geïnduceerde myopathie is mogelijk groter bij gelijktijdig gebruik van fibraten. Zoals gebleken is uit in vitro studies wordt de afbraakroute van atorvastatine via glucuronidering geremd door Gemfibrozil. Dit zou mogelijk tot verhoogde plasmawaarden van atorvastatine kunnen leiden (zie sectie 4.4).

Digoxine

Bij gelijktijdige toediening van meerdere doseringen digoxine en 10 mg atorvastatine werden de steady-state plasmaconcentraties van digoxine niet beïnvloed. De digoxine concentraties stegen echter met ongeveer 20% na toediening van digoxine met 80 mg atorvastatine per dag. Deze interactie kan worden verklaard door de remming van het membraantransportproteïne, P-glycoproteïne. Patiënten die deze combinatie gebruiken dienen derhalve goed gecontroleerd te worden.

Orale anticonceptiva

Gelijktijdige toediening van {PRODUCTNAAM} met een oraal anticonceptivum leidde tot toename van de norethisteron en ethinyl-oestradiol plasmaconcentraties. Men dient met deze verhoogde concentraties rekening te houden bij de keuze van de dosering van een oraal anticonceptivum.

Colestipol

Bij gelijktijdige toediening van {PRODUCTNAAM} en colestipol waren de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten ongeveer 25% lager. De effecten op de lipiden waren groter bij het toedienen van {PRODUCTNAAM} samen met colestipol dan wanneer de geneesmiddelen afzonderlijk werden toegediend.

Antacida

Bij gelijktijdige toediening van {PRODUCTNAAM} en een oraal magnesium- en aluminiumhydroxides bevattend antacidum namen de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten met ongeveer 35% af. De LDL-C verlaging werd echter niet beïnvloed.

Warfarine

Gelijktijdige toediening van {PRODUCTNAAM} en warfarine veroorzaakte een geringe afname in de protrombinetijd gedurende de eerste dagen van toediening, welke binnen 15 dagen tijdens de {PRODUCTNAAM} behandeling weer genormaliseerd werd. Niettemin dienen patiënten die met warfarine behandeld worden nauwkeurig gecontroleerd te worden indien {PRODUCTNAAM} aan hun behandeling wordt toegevoegd.

Fenazon

Gelijktijdige toediening van meerdere doseringen {PRODUCTNAAM} en fenazon gaf geen noemenswaardige verandering van de klaring van fenazon.

Cimetidine

In een interactie studie met cimetidine en {PRODUCTNAAM} werd geen interactie waargenomen.

Amlodipine

De farmacokinetiek van atorvastatine wordt niet veranderd bij gelijktijdige toediening van 80 mg atorvastatine en 10 mg amlodipine in steady state.

Overig

In klinische studies waarin {PRODUCTNAAM} werd toegediend met antihypertensiva of met bloedsuikerverlagende middelen werden geen klinisch significante interacties waargenomen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

{PRODUCTNAAM} is gecontraïndiceerd tijdens zwangerschap en lactatie. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen adequate anticonceptieve maatregelen te treffen. De veiligheid van atorvastatine gedurende zwangerschap en lactatie is nog niet aangetoond.

Er zijn aanwijzingen uit dierexperimentele studies dat HMG-CoA-reductaseremmers de ontwikkeling van embryo's of foetussen kunnen beïnvloeden. De prenatale ontwikkeling van ratten werd vertraagd en de postnatale overleving nam af indien de moederdieren werden blootgesteld aan atorvastatine doseringen hoger dan 20 mg/kg/dag (de klinische systemische blootstelling).

Bij ratten komen de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten overeen met de concentraties in melk. Het is niet bekend of dit geneesmiddel of de metabolieten worden uitgescheiden in menselijke melk.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

{PRODUCTNAAM} heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequente bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard, zoals obstipatie, flatulentie, dyspepsie, buikpijn. Deze klachten verbeteren gewoonlijk bij voortduren van de behandeling.

Minder dan 2% van de patiënten in klinisch onderzoek stopte met de behandeling vanwege bijwerkingen van {PRODUCTNAAM}.

Aan de hand van gegevens uit klinisch onderzoek en uitgebreide post-marketing ervaring wordt in het navolgende overzicht het bijwerkingenprofiel voor {PRODUCTNAAM} weergegeven.

De geschatte frequenties van bijwerkingen zijn als volgt onderverdeeld: vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($\leq 1/10.000$).

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: obstipatie, flatulentie, dyspepsie, misselijkheid, diarree.
Soms: anorexia, braken.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: trombocytopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: allergische reacties.
Zeer zelden: anafylaxe.

Endocriene aandoeningen

Soms: alopecia, hyperglycemie, hypoglycemie, pancreatitis.

Psychische stoornissen

Vaak: slapeloosheid.

Soms: amnesie.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie, hypesthesie.

Soms: perifere neuropathie.

Lever- en galaandoeningen

Zelden: hepatitis, cholestatische icterus.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: huiduitslag, pruritus.

Soms: urticaria.

Zeer zelden: angioneurotisch oedeem, bulleuze dermatitis (waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse).

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: tinnitus.

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: myalgie, arthralgie.

Soms: myopathie.

Zelden: myositis, rhabdomyolyse.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: impotentie.

Algemene aandoeningen

Vaak: asthenie, pijn op de borst, rugpijn, perifeer oedeem.

Soms: malaise, gewichtstoename.

Onderzoeken

Net als met andere HMG-CoA-reductaseremmers zijn verhoogde serumtransaminasen gerapporteerd bij patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruikten. Deze veranderingen waren meestal mild en voorbijgaand van aard en onderbreking van de behandeling was niet noodzakelijk. Klinisch belangrijke (groter dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden) stijgingen van serumtransaminasen traden op bij 0,8% van de patiënten die met {PRODUCTNAAM} werden behandeld. Deze stijgingen waren dosisafhankelijk en reversibel bij alle patiënten.

Verhoogde serum creatinine fosfokinase (CPK) spiegels (groter dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden) traden op bij 2,5% van de patiënten die met {PRODUCTNAAM} werden behandeld, vergelijkbaar met andere HMG-CoA-reductaseremmers in klinische studies. Concentraties hoger dan 10 maal de bovengrens van de normaalwaarden, traden op bij 0,4% van de met {PRODUCTNAAM} behandelde patiënten (zie sectie 4.4).

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosering met {PRODUCTNAAM}. Indien een overdosering zou optreden, dient de patiënt symptomatisch behandeld te worden met, al naar gelang de situatie, ondersteunende maatregelen. Leverfunctietesten en bepaling van serum CPK concentraties

dienen te worden verricht. Vanwege de sterke plasma-eiwitbinding van atorvastatine is een vergroting van de klaring van atorvastatine door hemodialyse niet waarschijnlijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: HMG-CoA-reductaseremmers, ATC-code: C10AA05

Atorvastatine is een selectieve, competitieve remmer van HMG-CoA-reductase, het enzym dat de snelheidsbepalende stap vormt bij de omzetting van 3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzym A naar mevalonaat, een voorganger van sterolen, zoals 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 lipoproteïne (LDL) wordt gevormd uit VLDL en wordt voornamelijk gekataboliseerd via de "high affinity" LDL receptor.

Atorvastatine verlaagt de plasmacholesterol- en lipoproteïneserumspiegels 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 receptor activiteit, gekoppeld aan een gunstige verandering in de samenstelling van circulerende LDL deeltjes. Atorvastatine verlaagt het LDL-C bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie, een populatie die gewoonlijk niet reageert op lipidenverlagende middelen.

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-insuline-afhankelijke diabetes mellitus.

Verlagingen van totaal-C, LDL-C en apolipoproteïne B hebben bewezen de kans op cardiovasculaire gebeurtenissen en cardiovasculaire mortaliteit te verlagen. Mortaliteits- en morbiditeitsstudies met atorvastatine zijn nog niet afgerond.

Atherosclerose

In de Reversing Artherosclerosis 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 atherosclerose van de kransslagaders door middel van intravasculaire ultrasound (IVUS), gedurende angiografie. In dit gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde klinisch onderzoek in meerdere centra, is IVUS bij 502 patiënten uitgevoerd op uitgangsniveau en na 18 maanden behandeling. In de atorvastatinegroep (n= 253) was er geen progressie van de atherosclerose.

Het mediane percentage verandering in totaal atheroomvolume (het primaire criterium van de studie) 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 de cardiovasculaire eindpunten (bijvoorbeeld de noodzaak tot revascularisatie, een niet fataal myocardinfarct, dood ten gevolge van coronaire hartziekten) is in deze studie niet onderzocht.

In de atorvastatinegroep werd het LDL-C gereduceerd tot een gemiddelde van 2,04 mmol/L $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dL $\pm$ 30) vanaf het uitgangsniveau 3,89 mmol/L $\pm$ 0,7 (150mg/dL $\pm$ 28) en in de pravastatinegroep werd LDL-C gereduceerd tot een gemiddelde van 2,85 mmol/L $\pm$ 0,7 (110 mg/dL $\pm$ 26) vanaf het uitgangsniveau 3,89 mmol/L $\pm$ 0,7 (150mg/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-cholesterol met 2,9% (pravastatine: +5,6%, $p = \text{NS}$). 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 studieresultaten zijn verkregen met de 80 mg dosering. Zij kunnen daarom niet geëxtrapoleerd worden naar de lagere doseringen.

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

Acuut coronair syndroom

In de MIRACL studie 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 infarct of instabiele angina pectoris). Met de behandeling werd begonnen in de acute fase na opname in het ziekenhuis en duurde 16 weken. Behandeling met 80 mg atorvastatine per dag verhoogde de tijd tot het voorkomen van het gecombineerde primaire eindpunt, gedefinieerd als dood door alle oorzaken, niet fataal myocardinfarct, reanimatie na hartstilstand of angina pectoris met bewijs van ischemie van de hartspier die ziekenhuisopname vereist. Dit indiceert een risicoverlaging van 16% ($p = 0,048$). Dit was voornamelijk te danken aan een reductie van 26% van hernieuwde ziekenhuisopname voor angina pectoris met bewijs van ischemie van de hartspier ($p = 0,018$). De andere secundaire eindpunten bereikten op zichzelf geen statistische significantie (overall: placebo 22,2%; atorvastatine 22,4%).

Het veiligheidsprofiel van atorvastatine in de MIRACL studie was consistent met wat is beschreven in rubriek 4.8.

Preventie van hart- en vaataandoeningen

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, de Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA), werd het effect bepaald van atorvastatine op fatale en niet-fatale coronaire hartaandoeningen. De patiënten hadden hypertensie, waren 40 tot 79 jaar oud, hadden niet eerder een myocardinfarct gehad, waren niet eerder behandeld voor angina pectoris en hadden een totaal cholesterol spiegel $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Alle patiënten hadden tenminste 3 van de vooraf gedefinieerde cardiovasculaire risicofactoren: mannelijk geslacht, 55 jaar of ouder, roker, diabetes, voorgeschiedenis van coronaire hartziekten bij familie in de eerste graad, verhouding van totaal cholesterol tot HDL-C > 6 , perifere vaataandoening, linkerventrikelhypertrofie, eerder doorgemaakt cerebrovasculair voorval, specifieke afwijking in het ECG, proteïnurie/albuminurie. Van niet alle geïnccludeerde patiënten was verwacht dat ze een hoge kans op een eerste cardiovasculair voorval zouden hebben.

De patiënten werden behandeld met antihypertensieve therapie (ofwel amlodipine of een atenolol gebaseerd regime) en ofwel atorvastatine 10 mg per dag ($n = 5.168$) ofwel placebo ($n = 5.137$).

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

Voorval	Relatieve Risico Reductie (%)	Aantal voorvallen (Atorvastatine vs placebo)	Absolute Risico Reductie ¹ (%)	p-waarde
Fatale CHD plus niet-fataal MI	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Totaal aantal cardiovasculaire voorvallen en revascularisatie procedures	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Totaal aantal coronaire voorvallen	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

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

CHD = coronaire 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 subgroepanalyse (81% mannen, 19% vrouwen) werd een gunstig effect van atorvastatine geconstateerd bij mannen maar kon niet bevestigd worden bij vrouwen, mogelijk door het lage aantal voorvallen in de vrouwelijke subgroep. De algemene 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 primair eindpunt (fataal CHD plus niet-fataal MI) was significant verminderd bij patiënten die met Amlodipine waren behandeld (HR 0,47 (0,32-0,69) $p=0,00008$), maar niet bij patiënten die met Atenolol werden behandeld (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Het effect van atorvastatine op fatale en niet-fatale cardiovasculaire aandoeningen is ook onderzocht bij patiënten met type 2 diabetes, 40 tot 75 jaar oud, zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen en met LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) en triglyceriden $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl), in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in meerdere centra, de Collaborative Atorvastatine Diabetes Study (CARDS). Alle patiënten hadden tenminste 1 van de volgende risicofactoren: hypertensie, huidig roker, retinopathie, micro-albuminurie of macro-albuminurie.

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

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

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

¹Gebaseerd op de verschillen in ongecorrigeerde verhoudingen van voorvallen, die plaatsvonden gedurende een mediane follow-up periode van 3,9 jaar
AMI= acuut myocardinfarct; MI= myocardinfarct; CABG= coronaire arterie bypass operatie; PTCA= percutane transluminale coronair angioplastiek.

Er was geen bewijs van een verschil in effect van de behandeling met betrekking tot het geslacht van de patiënt, leeftijd of uitgangswaarde van de LDL-C spiegel. Een gunstige trend werd waargenomen betreffende de mortaliteitsratio (82 doden in de placebogroep vs. 61 doden in de atorvastatinegroep, $p=0,0592$).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

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

Distributie

Het distributievolume van atorvastatine bedraagt ongeveer 381 l. Atorvastatine is voor meer dan 98% gebonden aan plasma-eiwitten.

Metabolisme

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

Excretie

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

Speciale patiëntengroepen

- Ouderen: Plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten zijn bij gezonde ouderen hoger dan bij jonge volwassenen maar de lipidenregulerende effecten zijn vergelijkbaar met die bij jongere patiënten.
- Kinderen: Farmacokinetische gegevens bij kinderen zijn niet beschikbaar.
- Geslacht: Concentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten bij vrouwen verschillen van die bij mannen (bij de vrouw is de $C_{\max}$ ongeveer 20% hoger, de AUC is 10% lager). Deze verschillen waren klinisch niet significant en leidden niet tot klinisch significante verschillen in lipidenregulerende effecten tussen mannen en vrouwen.
- Nierinsufficiëntie: Nierziekten hebben geen invloed op de plasmaconcentraties of lipidenregulering.

- lerende effecten van atorvastatine en de actieve metabolieten.
- Leverinsufficiëntie: De plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten zijn aanmerkelijk verhoogd ($C_{\max}$ ongeveer 16 maal, de AUC circa 11 maal) bij patiënten met chronische alcoholische leverziekte (Childs-Pugh B).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Atorvastatine was niet carcinogeen bij ratten. De maximale gebruikte dosering was 63 maal hoger dan de hoogste humane dosering (80 mg/dag) op een mg/kg lichaamsgewicht-basis en 8 tot 16 maal hoger gebaseerd op de AUC₍₀₋₂₄₎ waarden, bepaald middels de totale remmende activiteit. In een 2 jaar durende studie bij muizen was het aantal gevallen van hepatocellulaire adenomen bij mannelijke dieren en het aantal hepatocellulaire carcinomen bij vrouwelijke dieren toegenomen bij de maximale dosering, en was deze maximale dosering 250 maal hoger dan de hoogste humane dosering op een mg/kg lichaamsgewicht-basis. Systemische blootstelling was 6 tot 11 maal hoger gebaseerd op de AUC₍₀₋₂₄₎. Atorvastatine vertoonde geen mutagene en clastogene eigenschappen tijdens 4 in vitro testen, met en zonder metabole activering en tijdens 1 in vivo onderzoek. In dierexperimentele studies had atorvastatine geen effect op mannelijke en vrouwelijke fertiliteit in doseringen tot respectievelijk 175 en 225 mg/kg/dag, en was niet teratogeen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumcarbonaat
Microkristallijne cellulose
Lactose monohydraat
Croscarmellose natrium
Polysorbaat 80
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose
Polyethyleenglycol
Titaniumdioxide (E171)
Talk
Simethicon
Stearaat-emulgatoren
Sorbinezuur
Candelillawas

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Er zijn voor dit geneesmiddel geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Stripverpakkingen van 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 en 100 filmomhulde tabletten.
Ziekenhuisverpakkingen van 200 (10x20) of 500 filmomhulde tabletten.

De folie/folie strips bestaan uit een bovenzijde van polyamide/aluminium-folie/polyvinylchloride en een papier/polyester/aluminium folie/vinyl heat-seal gecoate achterzijde of een aluminium folie/vinyl heat-seal gecoate achterzijde.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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]

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

[Nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

21 november 1996/31 oktober 2001

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

{PRODUCTNAAM} 20, filmomhulde tabletten 20 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg atorvastatine (als atorvastatine calcium (trihydraat)).

Hulpstoffen:

Elke {PRODUCTNAAM} 20 mg filmomhulde tablet bevat 32,80 mg lactose monohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Witte, ovale, filmomhulde tabletten met aan de ene zijde de opdruk '20' en aan de andere zijde 'PD156'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie

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

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

Preventie van hart- en vaataandoeningen

Preventie van cardiovasculaire voorvallen bij patiënten, waarvan verwacht wordt dat ze een hoge kans op een eerste cardiovasculaire gebeurtenis hebben (zie rubriek 5.1), als aanvulling op correctie van andere risicofactoren.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De patiënt dient op een standaard cholesterolverlagend dieet te worden gezet alvorens {PRODUCTNAAM} wordt voorgeschreven. Tijdens de behandeling met {PRODUCTNAAM} dient de patiënt dit dieet vol te houden.

De dosering dient individueel te worden aangepast, op basis van uitgangs-LDL-cholesterolwaarden, de therapiedoelstelling en de reactie van de patiënt op {PRODUCTNAAM}.

De gebruikelijke aanvangsdosering bedraagt 10 mg éénmaal daags. Aanpassingen van de dosering dienen te geschieden met tussenpozen van tenminste 4 weken. De maximale dosering bedraagt 80 mg éénmaal daags.

De dagelijkse dosis atorvastatine dient in één gift te geschieden en kan op elk moment van de dag worden ingenomen, met of zonder voedsel.

Voor patiënten met coronaire hartziekten of andere patiënten met een verhoogd risico op ischemische reacties, is de behandelingsdoelstelling een LDL-C < 3 mmol/l (of < 115 mg/dl) en een totaal cholesterol < 5 mmol/l (of < 190 mg/dl).

Bewerkt naar “Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention” in Artherosclerosis 140 (1998) 199-270.

Patiënten met primaire hypercholesterolemie en gecombineerde hyperlipidemie

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

Patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie

De aanvangsdosering is 10 mg {PRODUCTNAAM} per dag. Doseringen dienen op individuele basis, iedere 4 weken, te worden aangepast tot 40 mg per dag. Daarna kan de dosis, indien noodzakelijk, worden verhoogd tot een maximum van 80 mg per dag, of kan eenmaal daags 40 mg atorvastatine worden gecombineerd met een galzuurbindend middel.

Patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie

In een ‘compassionate-use’ studie met 64 patiënten kwamen 46 patiënten voor, van wie gedocumenteerde LDL-receptor informatie beschikbaar was. Bij deze 46 patiënten bedroeg de gemiddelde verlaging van LDL-C ongeveer 21%. Atorvastatine werd toegediend in doseringen tot 80 mg per dag.

De dosering atorvastatine bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie bedraagt 10 tot 80 mg per dag. Bij deze patiënten dient atorvastatine te worden gebruikt als adjuvans bij andere lipiden-verlagende behandelingen (zoals LDL-afereze) of indien dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn.

Preventie van hart- en vaataandoeningen

In de primaire preventie-onderzoeken was de dosis 10 mg per dag. Hogere doseringen kunnen nodig zijn om (LDL)-cholesterolwaarden te verkrijgen volgens de geldende richtlijnen.

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

Nierziekten hebben geen invloed op de plasmaconcentraties van atorvastatine en ook niet op de lipidenregulerende effecten van {PRODUCTNAAM}; een aanpassing van de dosering is derhalve niet noodzakelijk.

Toepassing bij ouderen

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

Toepassing bij kinderen

Gebruik door kinderen dient uitsluitend door specialisten te worden begeleid.

De ervaring bij kinderen is beperkt tot een gering aantal patiënten (leeftijd 4 tot 17 jaar) met ernstige dyslipidemieën zoals homozygote familiale hypercholesterolemie. De aanbevolen aanvangsdosering bij deze populatie bedraagt 10 mg atorvastatine per dag. De dosering mag worden verhoogd tot 80 mg per dag, afhankelijk van het effect en de verdraagbaarheid. Veiligheidsgegevens over het groeiproces van deze populatie werden niet onderzocht.

4.3 Contra-indicaties

{PRODUCTNAAM} is gecontraïndiceerd bij patiënten:

- met een overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen van dit middel
- met een actieve leveraandoening of een onverklaarde en aanhoudende verhoging van de serumtransaminasen groter dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden
- met myopathie
- gedurende zwangerschap
- tijdens het geven van borstvoeding
- bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen adequate anticonceptieve maatregelen treffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Invloed op de lever

Vóór instelling van de behandeling en vervolgens periodiek tijdens de behandeling dienen leverfunctieproeven te worden uitgevoerd. Ook patiënten die symptomen wijzend op leverschade vertonen, dienen leverfunctieproeven te ondergaan. Patiënten bij wie de serumtransaminasen stijgen, dienen goed gecontroleerd te worden totdat de waarden weer genormaliseerd zijn. Indien stijgingen tot waarden groter dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden aanhouden, wordt aanbevolen de dosering van {PRODUCTNAAM} te verlagen of de behandeling te staken (zie sectie 4.8).

{PRODUCTNAAM} dient met terughoudendheid te worden gebruikt door patiënten die veel alcohol gebruiken en/of een leverziekte in de anamnese hebben.

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, zich voortzettend in rhabdomyolyse, een potentieel levensbedreigende aandoening die gekenmerkt wordt door duidelijk verhoogde CPK spiegels (groter dan 10 maal de bovengrens van de normaalwaarden), myoglobinemie en myoglobulinurie die tot nierfalen kunnen leiden.

Vóór de behandeling

Atorvastatine dient met voorzichtigheid voorgeschreven te worden aan patiënten met predispositie voor ontwikkeling van rhabdomyolyse. In de volgende situaties dient de creatinine fosfokinase (CPK) spiegel bepaald te worden voordat begonnen wordt met statinebehandeling:

- Nierinsufficiëntie,
- Hypothyreoïdie,
- Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spierziekten,
- Voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of fibraat,
- Voorgeschiedenis van leverziekte en/of aanmerkelijk alcoholgebruik,
- Bij ouderen (leeftijd > 70 jaar) dient de noodzaak van dergelijke bepalingen overwogen te worden, in samenhang met andere factoren die de kans op rhabdomyolyse vergroten.

In dergelijke situaties dient het risico van de behandeling afgewogen te worden tegen het mogelijk voordeel; regelmatige controle wordt aanbevolen.

Als de uitgangswaarde van de CPK spiegel significant verhoogd is (meer dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden) dient niet met de behandeling begonnen te worden.

Creatinine fosfokinase bepaling

Creatinine fosfokinase (CPK) spiegels dienen niet bepaald te worden na zware inspanning of bij aanwezigheid van enig andere plausibele reden tot CPK verhoging, aangezien dit de interpretatie van de waarden bemoeilijkt. Als de uitgangswaarde van de CPK spiegel significant verhoogd is (meer dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden), dient de waarde binnen 5 tot 7 dagen opnieuw bepaald te worden om de resultaten te bevestigen.

Tijdens de behandeling

- Patiënten moet gevraagd worden terstond melding te maken van spierpijn, kramp of spierzwakte, in het bijzonder indien er ook sprake is van malaise of koorts.
- Als dergelijke symptomen zich voordoen terwijl een patiënt behandeld wordt met atorvastatine, dienen CPK spiegels bepaald te worden. Indien deze waarden significant verhoogd blijken te zijn (meer dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden) dient de behandeling te worden gestopt.
- Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, zelfs bij CPK spiegels die minder dan 5 maal of 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden verhoogd zijn, dient overwogen te worden om de behandeling te staken.
- Als de symptomen vanzelf verdwijnen en de CPK spiegels normaliseren kan hertoediening van atorvastatine of toediening van een alternatief statine overwogen worden in de laagste dosering en onder strikte begeleiding.
- Behandeling met atorvastatine moet gestaakt worden bij klinisch significant verhoogde CPK spiegels (groter dan 10 maal de bovengrens van de normaalwaarden) of indien rhabdomyolyse wordt vermoed of gediagnosticeerd.

Het risico van rhabdomyolyse is groter wanneer atorvastatine gelijktijdig met middelen zoals ciclosporine, erytromycine, claritromycine, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nicotinezuur, gemfibrozil, andere fibraten of HIV-proteaseremmers wordt gebruikt (zie sectie 4.5 en sectie 4.8).

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De kans op myopathie gedurende behandeling met HMG-CoA-reductase-remmers neemt toe indien gelijktijdig middelen zoals ciclosporine, fibraten, macrolide antibiotica (waaronder erytromycine), azol-antimycotica of nicotinezuur, worden gebruikt; in zeldzame gevallen heeft dit geleid tot rhabdomyolyse, gepaard gaande met nierinsufficiëntie secundair aan myoglobulinurie. De voordelen en de nadelen van combinatie-behandeling dienen derhalve zorgvuldig te worden afgewogen (zie sectie 4.4).

Cytochroom P450 3A4 –remmers

Atorvastatine wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4. Er kunnen interacties optreden, indien {PRODUCTNAAM} gelijktijdig wordt toegediend met remmers van cytochroom P450 3A4 (zoals ciclosporine, macrolide antibiotica waaronder erytromycine en claritromycine, nefazodon, azol-antimycotica waaronder itraconazol en HIV proteaseremmers). Gelijktijdige toediening kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van atorvastatine. Men dient derhalve bijzonder voorzichtig te zijn wanneer atorvastatine in combinatie met dergelijke middelen wordt gebruikt (zie sectie 4.4).

P-glycoproteïne remmers

Atorvastatine en metabolieten van atorvastatine zijn substraten van P-glycoproteïne. P-glycoproteïne remmers (zoals ciclosporine) kunnen de biologische beschikbaarheid van atorvastatine verhogen.

Erytromycine, Claritromycine

Bij gelijktijdige toediening van eenmaal daags 10 mg atorvastatine en 4 maal daags 500 mg erytromycine of eenmaal daags 10 mg atorvastatine en tweemaal daags 500 mg claritromycine, bekend als remmers van cytochroom P450 3A4, namen de plasmaconcentraties van atorvastatine toe. Claritromycine deed de $C_{\max}$ en AUC van atorvastatine met respectievelijk 56% en 80% toenemen.

Itraconazol

Gelijktijdige toediening van 40 mg atorvastatine en 200 mg itraconazol per dag resulteerde in een driedubbele toename van de AUC van atorvastatine.

Proteaseremmers

Gecombineerde toediening van atorvastatine en proteaseremmers (bekende cytochroom P450 3A4-remmers) is in verband gebracht met toegenomen plasmaconcentraties van atorvastatine.

Grapefruitsap

Grapefruitsap bevat een of meer bestanddelen die CYP3A4 remmen en kan dus de plasmaconcentratie verhogen van geneesmiddelen die middels CYP3A4 gemetaboliseerd worden. Het opdrinken van een glas met 240 ml grapefruitsap leidde tot een toename van de AUC van atorvastatine met 37% en een afname van de AUC van de actieve orthogehydroxyleerde metaboliet met 20,4%. Grote hoeveelheden grapefruitsap (dagelijks meer dan 1,2 liter gedurende 5 dagen) deden de AUC van atorvastatine echter 2,5-maal toenemen en de AUC van actieve (atorvastatine en metabolieten) HMG-CoA-reductaseremmers 1,3-maal. Het gebruiken van atorvastatine en gelijktijdige inname van grote hoeveelheden grapefruitsap wordt derhalve niet aangeraden.

Cytochroom P450 3A4-inductoren

Het effect van stoffen die het cytochroom P450 3A4 induceren (zoals rifampicine of fenytoïne) op {PRODUCTNAAM} is onbekend. De mogelijke interactie met andere substraten van dit iso-enzym is onbekend maar er dient rekening mee te worden gehouden indien het geneesmiddelen betreft met een nauwe therapeutische index, zoals klasse III anti-arrythmica waaronder amiodaron.

Andere combinatietherapieën

Gemfibrozil / Fibraten

De kans op atorvastatine-geïnduceerde myopathie is mogelijk groter bij gelijktijdig gebruik van fibraten. Zoals gebleken is uit in vitro studies wordt de afbraakroute van atorvastatine via glucuronidering geremd door Gemfibrozil. Dit zou mogelijk tot verhoogde plasmawaarden van atorvastatine kunnen leiden (zie sectie 4.4).

Digoxine

Bij gelijktijdige toediening van meerdere doseringen digoxine en 10 mg atorvastatine werden de steady-state plasmaconcentraties van digoxine niet beïnvloed. De digoxine concentraties stegen echter met ongeveer 20% na toediening van digoxine met 80 mg atorvastatine per dag. Deze interactie kan worden verklaard door de remming van het membraantransportproteïne, P-glycoproteïne. Patiënten die deze combinatie gebruiken dienen derhalve goed gecontroleerd te worden.

Orale anticonceptiva

Gelijktijdige toediening van {PRODUCTNAAM} met een oraal anticonceptivum leidde tot toename van de norethisteron en ethinyl-oestradiol plasmaconcentraties. Men dient met deze verhoogde concentraties rekening te houden bij de keuze van de dosering van een oraal anticonceptivum.

Colestipol

Bij gelijktijdige toediening van {PRODUCTNAAM} en colestipol waren de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten ongeveer 25% lager. De effecten op de lipiden waren groter bij het toedienen van {PRODUCTNAAM} samen met colestipol dan wanneer de geneesmiddelen afzonderlijk werden toegediend.

Antacida

Bij gelijktijdige toediening van {PRODUCTNAAM} en een oraal magnesium- en aluminiumhydroxides bevattend antacidum namen de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten met ongeveer 35% af. De LDL-C verlaging werd echter niet beïnvloed.

Warfarine

Gelijktijdige toediening van {PRODUCTNAAM} en warfarine veroorzaakte een geringe afname in de protrombinetijd gedurende de eerste dagen van toediening, welke binnen 15 dagen tijdens de {PRODUCTNAAM} behandeling weer genormaliseerd werd. Niettemin dienen patiënten die met warfarine behandeld worden nauwkeurig gecontroleerd te worden indien {PRODUCTNAAM} aan hun behandeling wordt toegevoegd.

Fenazon

Gelijktijdige toediening van meerdere doseringen {PRODUCTNAAM} en fenazon gaf geen noemenswaardige verandering van de klaring van fenazon.

Cimetidine

In een interactie studie met cimetidine en {PRODUCTNAAM} werd geen interactie waargenomen.

Amlodipine

De farmacokinetiek van atorvastatine wordt niet veranderd bij gelijktijdige toediening van 80 mg atorvastatine en 10 mg amlodipine in steady state.

Overig

In klinische studies waarin {PRODUCTNAAM} werd toegediend met antihypertensiva of met bloedsuikerverlagende middelen werden geen klinisch significante interacties waargenomen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

{PRODUCTNAAM} is gecontraïndiceerd tijdens zwangerschap en lactatie. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen adequate anticonceptieve maatregelen te treffen. De veiligheid van atorvastatine gedurende zwangerschap en lactatie is nog niet aangetoond.

Er zijn aanwijzingen uit dierexperimentele studies dat HMG-CoA-reductaseremmers de ontwikkeling van embryo's of foetussen kunnen beïnvloeden. De prenatale ontwikkeling van ratten werd vertraagd en de postnatale overleving nam af indien de moederdieren werden blootgesteld aan atorvastatine doseringen hoger dan 20 mg/kg/dag (de klinische systemische blootstelling).

Bij ratten komen de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten overeen met de concentraties in melk. Het is niet bekend of dit geneesmiddel of de metabolieten worden uitgescheiden in menselijke melk.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

{PRODUCTNAAM} heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequente bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard, zoals obstipatie, flatulentie, dyspepsie, buikpijn. Deze klachten verbeteren gewoonlijk bij voortduren van de behandeling.

Minder dan 2% van de patiënten in klinisch onderzoek stopte met de behandeling vanwege bijwerkingen van {PRODUCTNAAM}.

Aan de hand van gegevens uit klinisch onderzoek en uitgebreide post-marketing ervaring wordt in het navolgende overzicht het bijwerkingenprofiel voor {PRODUCTNAAM} weergegeven.

De geschatte frequenties van bijwerkingen zijn als volgt onderverdeeld: vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($\leq 1/10.000$).

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: obstipatie, flatulentie, dyspepsie, misselijkheid, diarree.
Soms: anorexia, braken.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: trombocytopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: allergische reacties.
Zeer zelden: anafylaxe.

Endocriene aandoeningen

Soms: alopecia, hyperglycemie, hypoglycemie, pancreatitis.

Psychische stoornissen

Vaak: slapeloosheid.

Soms: amnesie.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie, hypesthesie.

Soms: perifere neuropathie.

Lever- en galaandoeningen

Zelden: hepatitis, cholestatische icterus.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: huiduitslag, pruritus.

Soms: urticaria.

Zeer zelden: angioneurotisch oedeem, bulleuze dermatitis (waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse).

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: tinnitus.

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: myalgie, arthralgie.

Soms: myopathie.

Zelden: myositis, rhabdomyolyse.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: impotentie.

Algemene aandoeningen

Vaak: asthenie, pijn op de borst, rugpijn, perifeer oedeem.

Soms: malaise, gewichtstoename.

Onderzoeken

Net als met andere HMG-CoA-reductaseremmers zijn verhoogde serumtransaminasen gerapporteerd bij patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruikten. Deze veranderingen waren meestal mild en voorbijgaand van aard en onderbreking van de behandeling was niet noodzakelijk. Klinisch belangrijke (groter dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden) stijgingen van serumtransaminasen traden op bij 0,8% van de patiënten die met {PRODUCTNAAM} werden behandeld. Deze stijgingen waren dosisafhankelijk en reversibel bij alle patiënten.

Verhoogde serum creatinine fosfokinase (CPK) spiegels (groter dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden) traden op bij 2,5% van de patiënten die met {PRODUCTNAAM} werden behandeld, vergelijkbaar met andere HMG-CoA-reductaseremmers in klinische studies. Concentraties hoger dan 10 maal de bovengrens van de normaalwaarden, traden op bij 0,4% van de met {PRODUCTNAAM} behandelde patiënten (zie sectie 4.4).

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosering met {PRODUCTNAAM}. Indien een overdosering zou optreden, dient de patiënt symptomatisch behandeld te worden met, al naar gelang de situatie, ondersteunende maatregelen. Leverfunctietesten en bepaling van serum CPK concentraties

dienen te worden verricht. Vanwege de sterke plasma-eiwitbinding van atorvastatine is een vergroting van de klaring van atorvastatine door hemodialyse niet waarschijnlijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: HMG-CoA-reductaseremmers, ATC-code: C10AA05

Atorvastatine is een selectieve, competitieve remmer van HMG-CoA-reductase, het enzym dat de snelheidsbepalende stap vormt bij de omzetting van 3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzym A naar mevalonaat, een voorganger van sterolen, zoals 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 lipoproteïne (LDL) wordt gevormd uit VLDL en wordt voornamelijk gekataboliseerd via de "high affinity" LDL receptor.

Atorvastatine verlaagt de plasmacholesterol- en lipoproteïneserumspiegels 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 receptor activiteit, gekoppeld aan een gunstige verandering in de samenstelling van circulerende LDL deeltjes. Atorvastatine verlaagt het LDL-C bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie, een populatie die gewoonlijk niet reageert op lipidenverlagende middelen.

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-insuline-afhankelijke diabetes mellitus.

Verlagingen van totaal-C, LDL-C en apolipoproteïne B hebben bewezen de kans op cardiovasculaire gebeurtenissen en cardiovasculaire mortaliteit te verlagen. Mortaliteits- en morbiditeitsstudies met atorvastatine zijn nog niet afgerond.

Atherosclerose

In de Reversing Artherosclerosis 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 atherosclerose van de kransslagaders door middel van intravasculaire ultrasound (IVUS), gedurende angiografie. In dit gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde klinisch onderzoek in meerdere centra, is IVUS bij 502 patiënten uitgevoerd op uitgangsniveau en na 18 maanden behandeling. In de atorvastatinegroep (n= 253) was er geen progressie van de atherosclerose.

Het mediane percentage verandering in totaal atheroomvolume (het primaire criterium van de studie) 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 de cardiovasculaire eindpunten (bijvoorbeeld de noodzaak tot revascularisatie, een niet fataal myocardinfarct, dood ten gevolge van coronaire hartziekten) is in deze studie niet onderzocht.

In de atorvastatinegroep werd het LDL-C gereduceerd tot een gemiddelde van 2,04 mmol/L $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dL $\pm$ 30) vanaf het uitgangsniveau 3,89 mmol/L $\pm$ 0,7 (150mg/dL $\pm$ 28) en in de pravastatinegroep werd LDL-C gereduceerd tot een gemiddelde van 2,85 mmol/L $\pm$ 0,7 (110 mg/dL $\pm$ 26) vanaf het uitgangsniveau 3,89 mmol/L $\pm$ 0,7 (150mg/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-cholesterol met 2,9% (pravastatine: +5,6%, $p = \text{NS}$). 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 studieresultaten zijn verkregen met de 80 mg dosering. Zij kunnen daarom niet geëxtrapoleerd worden naar de lagere doseringen.

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

Acuut coronair syndroom

In de MIRACL studie is atorvastatine 80 mg geëvalueerd bij 3086 patiënten (atorvastatine $n = 1.538$; placebo $n = 1.548$) met een acuut coronair syndroom (non-Q-wave infarct of instabiele angina pectoris). Met de behandeling werd begonnen in de acute fase na opname in het ziekenhuis en duurde 16 weken. Behandeling met 80 mg atorvastatine per dag verhoogde de tijd tot het voorkomen van het gecombineerde primaire eindpunt, gedefinieerd als dood door alle oorzaken, niet fataal myocardinfarct, reanimatie na hartstilstand of angina pectoris met bewijs van ischemie van de hartspier die ziekenhuisopname vereist. Dit indiceert een risicoverlaging van 16% ($p = 0,048$). Dit was voornamelijk te danken aan een reductie van 26% van hernieuwde ziekenhuisopname voor angina pectoris met bewijs van ischemie van de hartspier ($p = 0,018$). De andere secundaire eindpunten bereikten op zichzelf geen statistische significantie (overall: placebo 22,2%; atorvastatine 22,4%).

Het veiligheidsprofiel van atorvastatine in de MIRACL studie was consistent met wat is beschreven in rubriek 4.8.

Preventie van hart- en vaataandoeningen

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, de Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA), werd het effect bepaald van atorvastatine op fatale en niet-fatale coronaire hartaandoeningen. De patiënten hadden hypertensie, waren 40 tot 79 jaar oud, hadden niet eerder een myocardinfarct gehad, waren niet eerder behandeld voor angina pectoris en hadden een totaal cholesterol spiegel $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Alle patiënten hadden tenminste 3 van de vooraf gedefinieerde cardiovasculaire risicofactoren: mannelijk geslacht, 55 jaar of ouder, roker, diabetes, voorgeschiedenis van coronaire hartziekten bij familie in de eerste graad, verhouding van totaal cholesterol tot HDL-C > 6 , perifere vaataandoening, linkerventrikelhypertrofie, eerder doorgemaakt cerebrovasculair voorval, specifieke afwijking in het ECG, proteïnurie/albuminurie. Van niet alle geïnccludeerde patiënten was verwacht dat ze een hoge kans op een eerste cardiovasculair voorval zouden hebben.

De patiënten werden behandeld met antihypertensieve therapie (ofwel amlodipine of een atenolol gebaseerd regime) en ofwel atorvastatine 10 mg per dag ($n = 5.168$) ofwel placebo ($n = 5.137$).

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

Voorval	Relatieve Risico Reductie (%)	Aantal voorvallen (Atorvastatine vs placebo)	Absolute Risico Reductie ¹ (%)	p-waarde
Fatale CHD plus niet-fataal MI	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Totaal aantal cardiovasculaire voorvallen en revascularisatie procedures	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Totaal aantal coronaire voorvallen	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

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

CHD = coronaire hartziekte; MI = myocardiinfarct

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 subgroepanalyse (81% mannen, 19% vrouwen) werd een gunstig effect van atorvastatine geconstateerd bij mannen maar kon niet bevestigd worden bij vrouwen, mogelijk door het lage aantal voorvallen in de vrouwelijke subgroep. De algemene 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 primair eindpunt (fataal CHD plus niet-fataal MI) was significant verminderd bij patiënten die met Amlodipine waren behandeld (HR 0,47 (0,32-0,69) $p=0,00008$), maar niet bij patiënten die met Atenolol werden behandeld (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Het effect van atorvastatine op fatale en niet-fatale cardiovasculaire aandoeningen is ook onderzocht bij patiënten met type 2 diabetes, 40 tot 75 jaar oud, zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen en met LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) en triglyceriden $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl), in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in meerdere centra, de Collaborative Atorvastatine Diabetes Study (CARDS). Alle patiënten hadden tenminste 1 van de volgende risicofactoren: hypertensie, huidig roker, retinopathie, micro-albuminurie of macro-albuminurie.

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

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

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

¹Gebaseerd op de verschillen in ongecorrigeerde verhoudingen van voorvallen, die plaatsvonden gedurende een mediane follow-up periode van 3,9 jaar
AMI= acuut myocardiinfarct; MI= myocardiinfarct; CABG= coronaire arterie bypass operatie; PTCA= percutane transluminale coronair angioplastiek.

Er was geen bewijs van een verschil in effect van de behandeling met betrekking tot het geslacht van de patiënt, leeftijd of uitgangswaarde van de LDL-C spiegel. Een gunstige trend werd waargenomen betreffende de mortaliteitsratio (82 doden in de placebogroep vs. 61 doden in de atorvastatinegroep, $p=0,0592$).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

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

Distributie

Het distributievolume van atorvastatine bedraagt ongeveer 381 liter. Atorvastatine is voor meer dan 98% gebonden aan plasma-eiwitten.

Metabolisme

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

Excretie

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

Speciale patiëntengroepen

- Ouderen: Plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten zijn bij gezonde ouderen hoger dan bij jonge volwassenen maar de lipidenregulerende effecten zijn vergelijkbaar met die bij jongere patiënten.
- Kinderen: Farmacokinetische gegevens bij kinderen zijn niet beschikbaar.
- Geslacht: Concentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten bij vrouwen verschillen van die bij mannen (bij de vrouw is de C_{max} ongeveer 20% hoger, de AUC is 10% lager). Deze verschillen waren klinisch niet significant en leidden niet tot klinisch significante verschillen in lipidenregulerende effecten tussen mannen en vrouwen.
- Nierinsufficiëntie: Nierziekten hebben geen invloed op de plasmaconcentraties of lipidenregulering.

- lerende effecten van atorvastatine en de actieve metabolieten.
- Leverinsufficiëntie: De plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten zijn aanmerkelijk verhoogd ($C_{\max}$ ongeveer 16 maal, de AUC circa 11 maal) bij patiënten met chronische alcoholische leverziekte (Childs-Pugh B).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Atorvastatine was niet carcinogeen bij ratten. De maximale gebruikte dosering was 63 maal hoger dan de hoogste humane dosering (80 mg/dag) op een mg/kg lichaamsgewicht-basis en 8 tot 16 maal hoger gebaseerd op de AUC₍₀₋₂₄₎ waarden, bepaald middels de totale remmende activiteit. In een 2 jaar durende studie bij muizen was het aantal gevallen van hepatocellulaire adenomen bij mannelijke dieren en het aantal hepatocellulaire carcinomen bij vrouwelijke dieren toegenomen bij de maximale dosering, en was deze maximale dosering 250 maal hoger dan de hoogste humane dosering op een mg/kg lichaamsgewicht-basis. Systemische blootstelling was 6 tot 11 maal hoger gebaseerd op de AUC₍₀₋₂₄₎. Atorvastatine vertoonde geen mutagene en clastogene eigenschappen tijdens 4 in vitro testen, met en zonder metabole activering en tijdens 1 in vivo onderzoek. In dierexperimentele studies had atorvastatine geen effect op mannelijke en vrouwelijke fertiliteit in doseringen tot respectievelijk 175 en 225 mg/kg/dag, en was niet teratogeen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumcarbonaat
Microkristallijne cellulose
Lactose monohydraat
Croscarmellose natrium
Polysorbaat 80
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose
Polyethyleenglycol
Titaniumdioxide (E171)
Talk
Simethicon
Stearaat-emulgatoren
Sorbinezuur
Candelillawas

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Er zijn voor dit geneesmiddel geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Stripverpakkingen van 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 en 100 filmomhulde tabletten.
Ziekenhuisverpakkingen van 200 (10x20) of 500 filmomhulde tabletten.

De folie/folie strips bestaan uit een bovenzijde van polyamide/aluminium-folie/polyvinylchloride en een papier/polyester/aluminium folie/vinyl heat-seal gecoate achterzijde of een aluminium folie/vinyl heat-seal gecoate achterzijde.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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]

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

[Nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

21 november 1996/31 oktober 2001

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

{PRODUCTNAAM} 40, filmomhulde tabletten 40 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg atorvastatine (als atorvastatine calcium (trihydraat)).

Hulpstoffen:

Elke {PRODUCTNAAM} 40 mg filmomhulde tablet bevat 32,80 mg lactose monohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Witte, ovale, filmomhulde tabletten met aan de ene zijde de opdruk '40' en aan de andere zijde 'PD157'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie

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

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

Preventie van hart- en vaataandoeningen

Preventie van cardiovasculaire voorvallen bij patiënten, waarvan verwacht wordt dat ze een hoge kans op een eerste cardiovasculaire gebeurtenis hebben (zie rubriek 5.1), als aanvulling op correctie van andere risicofactoren.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De patiënt dient op een standaard cholesterolverlagend dieet te worden gezet alvorens {PRODUCTNAAM} wordt voorgeschreven. Tijdens de behandeling met {PRODUCTNAAM} dient de patiënt dit dieet vol te houden.

De dosering dient individueel te worden aangepast, op basis van uitgangs-LDL-cholesterolwaarden, de therapiedoelstelling en de reactie van de patiënt op {PRODUCTNAAM}.

De gebruikelijke aanvangsdosering bedraagt 10 mg éénmaal daags. Aanpassingen van de dosering dienen te geschieden met tussenpozen van tenminste 4 weken. De maximale dosering bedraagt 80 mg éénmaal daags.

De dagelijkse dosis atorvastatine dient in één gift te geschieden en kan op elk moment van de dag worden ingenomen, met of zonder voedsel.

Voor patiënten met coronaire hartziekten of andere patiënten met een verhoogd risico op ischemische reacties, is de behandelingsdoelstelling een LDL-C < 3 mmol/l (of < 115 mg/dl) en een totaal cholesterol < 5 mmol/l (of < 190 mg/dl).

Bewerkt naar “Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention” in Artherosclerosis 140 (1998) 199-270.

Patiënten met primaire hypercholesterolemie en gecombineerde hyperlipidemie

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

Patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie

De aanvangsdosering is 10 mg {PRODUCTNAAM} per dag. Doseringen dienen op individuele basis, iedere 4 weken, te worden aangepast tot 40 mg per dag. Daarna kan de dosis, indien noodzakelijk, worden verhoogd tot een maximum van 80 mg per dag, of kan eenmaal daags 40 mg atorvastatine worden gecombineerd met een galzuurbindend middel.

Patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie

In een ‘compassionate-use’ studie met 64 patiënten kwamen 46 patiënten voor, van wie gedocumenteerde LDL-receptor informatie beschikbaar was. Bij deze 46 patiënten bedroeg de gemiddelde verlaging van LDL-C ongeveer 21%. Atorvastatine werd toegediend in doseringen tot 80 mg per dag.

De dosering atorvastatine bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie bedraagt 10 tot 80 mg per dag. Bij deze patiënten dient atorvastatine te worden gebruikt als adjuvans bij andere lipiden-verlagende behandelingen (zoals LDL-afereze) of indien dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn.

Preventie van hart- en vaataandoeningen

In de primaire preventie-onderzoeken was de dosis 10 mg per dag. Hogere doseringen kunnen nodig zijn om (LDL)-cholesterolwaarden te verkrijgen volgens de geldende richtlijnen.

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

Nierziekten hebben geen invloed op de plasmaconcentraties van atorvastatine en ook niet op de lipidenregulerende effecten van {PRODUCTNAAM}; een aanpassing van de dosering is derhalve niet noodzakelijk.

Toepassing bij ouderen

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

Toepassing bij kinderen

Gebruik door kinderen dient uitsluitend door specialisten te worden begeleid.

De ervaring bij kinderen is beperkt tot een gering aantal patiënten (leeftijd 4 tot 17 jaar) met ernstige dyslipidemieën zoals homozygote familiale hypercholesterolemie. De aanbevolen aanvangsdosering bij deze populatie bedraagt 10 mg atorvastatine per dag. De dosering mag worden verhoogd tot 80 mg per dag, afhankelijk van het effect en de verdraagbaarheid. Veiligheidsgegevens over het groeiproces van deze populatie werden niet onderzocht.

4.3 Contra-indicaties

{PRODUCTNAAM} is gecontraïndiceerd bij patiënten:

- met een overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen van dit middel
- met een actieve leveraandoening of een onverklaarde en aanhoudende verhoging van de serumtransaminasen groter dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden
- met myopathie
- gedurende zwangerschap
- tijdens het geven van borstvoeding
- bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen adequate anticonceptieve maatregelen treffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Invloed op de lever

Vóór instelling van de behandeling en vervolgens periodiek tijdens de behandeling dienen leverfunctieproeven te worden uitgevoerd. Ook patiënten die symptomen wijzend op leverschade vertonen, dienen leverfunctieproeven te ondergaan. Patiënten bij wie de serumtransaminasen stijgen, dienen goed gecontroleerd te worden totdat de waarden weer genormaliseerd zijn. Indien stijgingen tot waarden groter dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden aanhouden, wordt aanbevolen de dosering van {PRODUCTNAAM} te verlagen of de behandeling te staken (zie sectie 4.8).

{PRODUCTNAAM} dient met terughoudendheid te worden gebruikt door patiënten die veel alcohol gebruiken en/of een leverziekte in de anamnese hebben.

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, zich voortzettend in rhabdomyolyse, een potentieel levensbedreigende aandoening die gekenmerkt wordt door duidelijk verhoogde CPK spiegels (groter dan 10 maal de bovengrens van de normaalwaarden), myoglobinemie en myoglobulinurie die tot nierfalen kunnen leiden.

Vóór de behandeling

Atorvastatine dient met voorzichtigheid voorgeschreven te worden aan patiënten met predispositie voor ontwikkeling van rhabdomyolyse. In de volgende situaties dient de creatinine fosfokinase (CPK) spiegel bepaald te worden voordat begonnen wordt met statinebehandeling:

- Nierinsufficiëntie,
- Hypothyreoïdie,
- Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spierziekten,
- Voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of fibraat,
- Voorgeschiedenis van leverziekte en/of aanmerkelijk alcoholgebruik,
- Bij ouderen (leeftijd > 70 jaar) dient de noodzaak van dergelijke bepalingen overwogen te worden, in samenhang met andere factoren die de kans op rhabdomyolyse vergroten.

In dergelijke situaties dient het risico van de behandeling afgewogen te worden tegen het mogelijk voordeel; regelmatige controle wordt aanbevolen.

Als de uitgangswaarde van de CPK spiegel significant verhoogd is (meer dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden) dient niet met de behandeling begonnen te worden.

Creatinine fosfokinase bepaling

Creatinine fosfokinase (CPK) spiegels dienen niet bepaald te worden na zware inspanning of bij aanwezigheid van enig andere plausibele reden tot CPK verhoging, aangezien dit de interpretatie van de waarden bemoeilijkt. Als de uitgangswaarde van de CPK spiegel significant verhoogd is (meer dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden), dient de waarde binnen 5 tot 7 dagen opnieuw bepaald te worden om de resultaten te bevestigen.

Tijdens de behandeling

- Patiënten moet gevraagd worden terstond melding te maken van spierpijn, kramp of spierzwakte, in het bijzonder indien er ook sprake is van malaise of koorts.
- Als dergelijke symptomen zich voordoen terwijl een patiënt behandeld wordt met atorvastatine, dienen CPK spiegels bepaald te worden. Indien deze waarden significant verhoogd blijken te zijn (meer dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden) dient de behandeling te worden gestopt.
- Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, zelfs bij CPK spiegels die minder dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden verhoogd zijn, dient overwogen te worden om de behandeling te staken.
- Als de symptomen vanzelf verdwijnen en de CPK spiegels normaliseren kan hertoediening van atorvastatine of toediening van een alternatief statine overwogen worden in de laagste dosering en onder strikte begeleiding.
- Behandeling met atorvastatine moet gestaakt worden bij klinisch significant verhoogde CPK spiegels (groter dan 10 maal de bovengrens van de normaalwaarden) of indien rhabdomyolyse wordt vermoed of gediagnosticeerd.

Het risico van rhabdomyolyse is groter wanneer atorvastatine gelijktijdig met middelen zoals ciclosporine, erytromycine, claritromycine, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nicotinezuur, gemfibrozil, andere fibraten of HIV-proteaseremmers wordt gebruikt (zie sectie 4.5 en sectie 4.8).

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De kans op myopathie gedurende behandeling met HMG-CoA-reductase-remmers neemt toe indien gelijktijdig middelen zoals ciclosporine, fibraten, macrolide antibiotica (waaronder erytromycine), azol-antimycotica of nicotinezuur, worden gebruikt; in zeldzame gevallen heeft dit geleid tot rhabdomyolyse, gepaard gaande met nierinsufficiëntie secundair aan myoglobulinurie. De voordelen en de nadelen van combinatie-behandeling dienen derhalve zorgvuldig te worden afgewogen (zie sectie 4.4).

Cytochroom P450 3A4 –remmers

Atorvastatine wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4. Er kunnen interacties optreden, indien {PRODUCTNAAM} gelijktijdig wordt toegediend met remmers van cytochroom P450 3A4 (zoals ciclosporine, macrolide antibiotica waaronder erytromycine en claritromycine, nefazodon, azol-antimycotica waaronder itraconazol en HIV proteaseremmers). Gelijktijdige toediening kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van atorvastatine. Men dient derhalve bijzonder voorzichtig te zijn wanneer atorvastatine in combinatie met dergelijke middelen wordt gebruikt (zie sectie 4.4).

P-glycoproteïne remmers

Atorvastatine en metabolieten van atorvastatine zijn substraten van P-glycoproteïne. P-glycoproteïne remmers (zoals ciclosporine) kunnen de biologische beschikbaarheid van atorvastatine verhogen.

Erytromycine, Claritromycine

Bij gelijktijdige toediening van eenmaal daags 10 mg atorvastatine en 4 maal daags 500 mg erytromycine of eenmaal daags 10 mg atorvastatine en tweemaal daags 500 mg claritromycine, bekend als remmers van cytochroom P450 3A4, namen de plasmaconcentraties van atorvastatine toe. Claritromycine deed de $C_{\max}$ en AUC van atorvastatine met respectievelijk 56% en 80% toenemen.

Itraconazol

Gelijktijdige toediening van 40 mg atorvastatine en 200 mg itraconazol per dag resulteerde in een driedubbele toename van de AUC van atorvastatine.

Proteaseremmers

Gecombineerde toediening van atorvastatine en proteaseremmers (bekende cytochroom P450 3A4-remmers) is in verband gebracht met toegenomen plasmaconcentraties van atorvastatine.

Grapefruitsap

Grapefruitsap bevat een of meer bestanddelen die CYP3A4 remmen en kan dus de plasmaconcentratie verhogen van geneesmiddelen die middels CYP3A4 gemetaboliseerd worden. Het opdrinken van een glas met 240 ml grapefruitsap leidde tot een toename van de AUC van atorvastatine met 37% en een afname van de AUC van de actieve orthogehydroxyleerde metaboliet met 20,4%. Grote hoeveelheden grapefruitsap (dagelijks meer dan 1,2 liter gedurende 5 dagen) deden de AUC van atorvastatine echter 2,5-maal toenemen en de AUC van actieve (atorvastatine en metabolieten) HMG-CoA-reductaseremmers 1,3-maal. Het gebruiken van atorvastatine en gelijktijdige inname van grote hoeveelheden grapefruitsap wordt derhalve niet aangeraden.

Cytochroom P450 3A4-inductoren

Het effect van stoffen die het cytochroom P450 3A4 induceren (zoals rifampicine of fenytoïne) op {PRODUCTNAAM} is onbekend. De mogelijke interactie met andere substraten van dit iso-enzym is onbekend maar er dient rekening mee te worden gehouden indien het geneesmiddelen betreft met een nauwe therapeutische index, zoals klasse III anti-arrythmica waaronder amiodaron.

Andere combinatietherapieën

Gemfibrozil / Fibraten

De kans op atorvastatine-geïnduceerde myopathie is mogelijk groter bij gelijktijdig gebruik van fibraten. Zoals gebleken is uit in vitro studies wordt de afbraakroute van atorvastatine via glucuronidering geremd door Gemfibrozil. Dit zou mogelijk tot verhoogde plasmawaarden van atorvastatine kunnen leiden (zie sectie 4.4).

Digoxine

Bij gelijktijdige toediening van meerdere doseringen digoxine en 10 mg atorvastatine werden de steady-state plasmaconcentraties van digoxine niet beïnvloed. De digoxine concentraties stegen echter met ongeveer 20% na toediening van digoxine met 80 mg atorvastatine per dag. Deze interactie kan worden verklaard door de remming van het membraantransportproteïne, P-glycoproteïne. Patiënten die deze combinatie gebruiken dienen derhalve goed gecontroleerd te worden.

Orale anticonceptiva

Gelijktijdige toediening van {PRODUCTNAAM} met een oraal anticonceptivum leidde tot toename van de norethisteron en ethinyl-oestradiol plasmaconcentraties. Men dient met deze verhoogde concentraties rekening te houden bij de keuze van de dosering van een oraal anticonceptivum.

Colestipol

Bij gelijktijdige toediening van {PRODUCTNAAM} en colestipol waren de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten ongeveer 25% lager. De effecten op de lipiden waren groter bij het toedienen van {PRODUCTNAAM} samen met colestipol dan wanneer de geneesmiddelen afzonderlijk werden toegediend.

Antacida

Bij gelijktijdige toediening van {PRODUCTNAAM} en een oraal magnesium- en aluminiumhydroxides bevattend antacidum namen de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten met ongeveer 35% af. De LDL-C verlaging werd echter niet beïnvloed.

Warfarine

Gelijktijdige toediening van {PRODUCTNAAM} en warfarine veroorzaakte een geringe afname in de protrombinetijd gedurende de eerste dagen van toediening, welke binnen 15 dagen tijdens de {PRODUCTNAAM} behandeling weer genormaliseerd werd. Niettemin dienen patiënten die met warfarine behandeld worden nauwkeurig gecontroleerd te worden indien {PRODUCTNAAM} aan hun behandeling wordt toegevoegd.

Fenazon

Gelijktijdige toediening van meerdere doseringen {PRODUCTNAAM} en fenazon gaf geen noemenswaardige verandering van de klaring van fenazon.

Cimetidine

In een interactie studie met cimetidine en {PRODUCTNAAM} werd geen interactie waargenomen.

Amlodipine

De farmacokinetiek van atorvastatine wordt niet veranderd bij gelijktijdige toediening van 80 mg atorvastatine en 10 mg amlodipine in steady state.

Overig

In klinische studies waarin {PRODUCTNAAM} werd toegediend met antihypertensiva of met bloedsuikerverlagende middelen werden geen klinisch significante interacties waargenomen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

{PRODUCTNAAM} is gecontraïndiceerd tijdens zwangerschap en lactatie. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen adequate anticonceptieve maatregelen te treffen. De veiligheid van atorvastatine gedurende zwangerschap en lactatie is nog niet aangetoond.

Er zijn aanwijzingen uit dierexperimentele studies dat HMG-CoA-reductaseremmers de ontwikkeling van embryo's of foetussen kunnen beïnvloeden. De prenatale ontwikkeling van ratten werd vertraagd en de postnatale overleving nam af indien de moederdieren werden blootgesteld aan atorvastatine doseringen hoger dan 20 mg/kg/dag (de klinische systemische blootstelling).

Bij ratten komen de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten overeen met de concentraties in melk. Het is niet bekend of dit geneesmiddel of de metabolieten worden uitgescheiden in menselijke melk.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

{PRODUCTNAAM} heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequente bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard, zoals obstipatie, flatulentie, dyspepsie, buikpijn. Deze klachten verbeteren gewoonlijk bij voortduren van de behandeling.

Minder dan 2% van de patiënten in klinisch onderzoek stopte met de behandeling vanwege bijwerkingen van {PRODUCTNAAM}.

Aan de hand van gegevens uit klinisch onderzoek en uitgebreide post-marketing ervaring wordt in het navolgende overzicht het bijwerkingenprofiel voor {PRODUCTNAAM} weergegeven.

De geschatte frequenties van bijwerkingen zijn als volgt onderverdeeld: vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($\leq 1/10.000$).

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: obstipatie, flatulentie, dyspepsie, misselijkheid, diarree.
Soms: anorexia, braken.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: trombocytopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: allergische reacties.
Zeer zelden: anafylaxe.

Endocriene aandoeningen

Soms: alopecia, hyperglycemie, hypoglycemie, pancreatitis.

Psychische stoornissen

Vaak: slapeloosheid.

Soms: amnesie.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie, hypesthesie.

Soms: perifere neuropathie.

Lever- en galaandoeningen

Zelden: hepatitis, cholestatische icterus.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: huiduitslag, pruritus.

Soms: urticaria.

Zeer zelden: angioneurotisch oedeem, bulleuze dermatitis (waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse).

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: tinnitus.

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: myalgie, arthralgie.

Soms: myopathie.

Zelden: myositis, rhabdomyolyse.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: impotentie.

Algemene aandoeningen

Vaak: asthenie, pijn op de borst, rugpijn, perifeer oedeem.

Soms: malaise, gewichtstoename.

Onderzoeken

Net als met andere HMG-CoA-reductaseremmers zijn verhoogde serumtransaminasen gerapporteerd bij patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruikten. Deze veranderingen waren meestal mild en voorbijgaand van aard en onderbreking van de behandeling was niet noodzakelijk. Klinisch belangrijke (groter dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden) stijgingen van serumtransaminasen traden op bij 0,8% van de patiënten die met {PRODUCTNAAM} werden behandeld. Deze stijgingen waren dosisafhankelijk en reversibel bij alle patiënten.

Verhoogde serum creatinine fosfokinase (CPK) spiegels (groter dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden) traden op bij 2,5% van de patiënten die met {PRODUCTNAAM} werden behandeld, vergelijkbaar met andere HMG-CoA-reductaseremmers in klinische studies. Concentraties hoger dan 10 maal de bovengrens van de normaalwaarden, traden op bij 0,4% van de met {PRODUCTNAAM} behandelde patiënten (zie sectie 4.4).

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosering met {PRODUCTNAAM}. Indien een overdosering zou optreden, dient de patiënt symptomatisch behandeld te worden met, al naar gelang de situatie, ondersteunende maatregelen. Leverfunctietesten en bepaling van serum CPK concentraties

dienen te worden verricht. Vanwege de sterke plasma-eiwitbinding van atorvastatine is een vergroting van de klaring van atorvastatine door hemodialyse niet waarschijnlijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: HMG-CoA-reductaseremmers, ATC-code: C10AA05

Atorvastatine is een selectieve, competitieve remmer van HMG-CoA-reductase, het enzym dat de snelheidsbepalende stap vormt bij de omzetting van 3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzym A naar mevalonaat, een voorganger van sterolen, zoals 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 lipoproteïne (LDL) wordt gevormd uit VLDL en wordt voornamelijk gekataboliseerd via de "high affinity" LDL receptor.

Atorvastatine verlaagt de plasmacholesterol- en lipoproteïneserumspiegels 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 receptor activiteit, gekoppeld aan een gunstige verandering in de samenstelling van circulerende LDL deeltjes. Atorvastatine verlaagt het LDL-C bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie, een populatie die gewoonlijk niet reageert op lipidenverlagende middelen.

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-insuline-afhankelijke diabetes mellitus.

Verlagingen van totaal-C, LDL-C en apolipoproteïne B hebben bewezen de kans op cardiovasculaire gebeurtenissen en cardiovasculaire mortaliteit te verlagen. Mortaliteits- en morbiditeitsstudies met atorvastatine zijn nog niet afgerond.

Atherosclerose

In de Reversing Artherosclerosis 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 atherosclerose van de kransslagaders door middel van intravasculaire ultrasound (IVUS), gedurende angiografie. In dit gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde klinisch onderzoek in meerdere centra, is IVUS bij 502 patiënten uitgevoerd op uitgangsniveau en na 18 maanden behandeling. In de atorvastatinegroep (n= 253) was er geen progressie van de atherosclerose.

Het mediane percentage verandering in totaal atheroomvolume (het primaire criterium van de studie) 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 de cardiovasculaire eindpunten (bijvoorbeeld de noodzaak tot revascularisatie, een niet fataal myocardinfarct, dood ten gevolge van coronaire hartziekten) is in deze studie niet onderzocht.

In de atorvastatinegroep werd het LDL-C gereduceerd tot een gemiddelde van 2,04 mmol/L $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dL $\pm$ 30) vanaf het uitgangsniveau 3,89 mmol/L $\pm$ 0,7 (150mg/dL $\pm$ 28) en in de pravastatinegroep werd LDL-C gereduceerd tot een gemiddelde van 2,85 mmol/L $\pm$ 0,7 (110 mg/dL $\pm$ 26) vanaf het uitgangsniveau 3,89 mmol/L $\pm$ 0,7 (150mg/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-cholesterol met 2,9% (pravastatine: +5,6%, $p = \text{NS}$). 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 studieresultaten zijn verkregen met de 80 mg dosering. Zij kunnen daarom niet geëxtrapoleerd worden naar de lagere doseringen.

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

Acuut coronair syndroom

In de MIRACL studie 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 infarct of instabiele angina pectoris). Met de behandeling werd begonnen in de acute fase na opname in het ziekenhuis en duurde 16 weken. Behandeling met 80 mg atorvastatine per dag verhoogde de tijd tot het voorkomen van het gecombineerde primaire eindpunt, gedefinieerd als dood door alle oorzaken, niet fataal myocardinfarct, reanimatie na hartstilstand of angina pectoris met bewijs van ischemie van de hartspier die ziekenhuisopname vereist. Dit indiceert een risicoverlaging van 16% ($p = 0,048$). Dit was voornamelijk te danken aan een reductie van 26% van hernieuwde ziekenhuisopname voor angina pectoris met bewijs van ischemie van de hartspier ($p = 0,018$). De andere secundaire eindpunten bereikten op zichzelf geen statistische significantie (overall: placebo 22,2%; atorvastatine 22,4%).

Het veiligheidsprofiel van atorvastatine in de MIRACL studie was consistent met wat is beschreven in rubriek 4.8.

Preventie van hart- en vaataandoeningen

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, de Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA), werd het effect bepaald van atorvastatine op fatale en niet-fatale coronaire hartaandoeningen. De patiënten hadden hypertensie, waren 40 tot 79 jaar oud, hadden niet eerder een myocardinfarct gehad, waren niet eerder behandeld voor angina pectoris en hadden een totaal cholesterol spiegel $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Alle patiënten hadden tenminste 3 van de vooraf gedefinieerde cardiovasculaire risicofactoren: mannelijk geslacht, 55 jaar of ouder, roker, diabetes, voorgeschiedenis van coronaire hartziekten bij familie in de eerste graad, verhouding van totaal cholesterol tot HDL-C > 6 , perifere vaataandoening, linkerventrikelhypertrofie, eerder doorgemaakt cerebrovasculair voorval, specifieke afwijking in het ECG, proteïnurie/albuminurie. Van niet alle geïnccludeerde patiënten was verwacht dat ze een hoge kans op een eerste cardiovasculair voorval zouden hebben.

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

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

Voorval	Relatieve Risico Reductie (%)	Aantal voorvallen (Atorvastatine vs placebo)	Absolute Risico Reductie ¹ (%)	p-waarde
Fatale CHD plus niet-fataal MI	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Totaal aantal cardiovasculaire voorvallen en revascularisatie procedures	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Totaal aantal coronaire voorvallen	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

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

CHD = coronaire 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 subgroepanalyse (81% mannen, 19% vrouwen) werd een gunstig effect van atorvastatine geconstateerd bij mannen maar kon niet bevestigd worden bij vrouwen, mogelijk door het lage aantal voorvallen in de vrouwelijke subgroep. De algemene 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 primair eindpunt (fataal CHD plus niet-fataal MI) was significant verminderd bij patiënten die met Amlodipine waren behandeld (HR 0,47 (0,32-0,69) $p=0,00008$), maar niet bij patiënten die met Atenolol werden behandeld (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Het effect van atorvastatine op fatale en niet-fatale cardiovasculaire aandoeningen is ook onderzocht bij patiënten met type 2 diabetes, 40 tot 75 jaar oud, zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen en met LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) en triglyceriden $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl), in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in meerdere centra, de Collaborative Atorvastatine Diabetes Study (CARDS). Alle patiënten hadden tenminste 1 van de volgende risicofactoren: hypertensie, huidig roker, retinopathie, micro-albuminurie of macro-albuminurie.

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

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

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

¹Gebaseerd op de verschillen in ongecorrigeerde verhoudingen van voorvallen, die plaatsvonden gedurende een mediane follow-up periode van 3,9 jaar
AMI= acuut myocardiinfarct; MI= myocardiinfarct; CABG= coronaire arterie bypass operatie; PTCA= percutane transluminale coronair angioplastiek.

Er was geen bewijs van een verschil in effect van de behandeling met betrekking tot het geslacht van de patiënt, leeftijd of uitgangswaarde van de LDL-C spiegel. Een gunstige trend werd waargenomen betreffende de mortaliteitsratio (82 doden in de placebogroep vs. 61 doden in de atorvastatinegroep, $p=0,0592$).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

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

Distributie

Het distributievolume van atorvastatine bedraagt ongeveer 381 liter. Atorvastatine is voor meer dan 98% gebonden aan plasma-eiwitten.

Metabolisme

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

Excretie

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

Speciale patiëntengroepen

- Ouderen: Plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten zijn bij gezonde ouderen hoger dan bij jonge volwassenen maar de lipidenregulerende effecten zijn vergelijkbaar met die bij jongere patiënten.
- Kinderen: Farmacokinetische gegevens bij kinderen zijn niet beschikbaar.
- Geslacht: Concentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten bij vrouwen verschillen van die bij mannen (bij de vrouw is de $C_{\max}$ ongeveer 20% hoger, de AUC is 10% lager). Deze verschillen waren klinisch niet significant en leidden niet tot klinisch significante verschillen in lipidenregulerende effecten tussen mannen en vrouwen.
- Nierinsufficiëntie: Nierziekten hebben geen invloed op de plasmaconcentraties of lipidenregulering.

- lerende effecten van atorvastatine en de actieve metabolieten.
- Leverinsufficiëntie: De plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten zijn aanmerkelijk verhoogd ($C_{\max}$ ongeveer 16 maal, de AUC circa 11 maal) bij patiënten met chronische alcoholische leverziekte (Childs-Pugh B).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Atorvastatine was niet carcinogeen bij ratten. De maximale gebruikte dosering was 63 maal hoger dan de hoogste humane dosering (80 mg/dag) op een mg/kg lichaamsgewicht-basis en 8 tot 16 maal hoger gebaseerd op de AUC₍₀₋₂₄₎ waarden, bepaald middels de totale remmende activiteit. In een 2 jaar durende studie bij muizen was het aantal gevallen van hepatocellulaire adenomen bij mannelijke dieren en het aantal hepatocellulaire carcinomen bij vrouwelijke dieren toegenomen bij de maximale dosering, en was deze maximale dosering 250 maal hoger dan de hoogste humane dosering op een mg/kg lichaamsgewicht-basis. Systemische blootstelling was 6 tot 11 maal hoger gebaseerd op de AUC₍₀₋₂₄₎. Atorvastatine vertoonde geen mutagene en clastogene eigenschappen tijdens 4 in vitro testen, met en zonder metabole activering en tijdens 1 in vivo onderzoek. In dierexperimentele studies had atorvastatine geen effect op mannelijke en vrouwelijke fertiliteit in doseringen tot respectievelijk 175 en 225 mg/kg/dag, en was niet teratogeen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumcarbonaat
Microkristallijne cellulose
Lactose monohydraat
Croscarmellose natrium
Polysorbaat 80
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose
Polyethyleenglycol
Titaniumdioxide (E171)
Talk
Simethicon
Stearaat-emulgatoren
Sorbinezuur
Candelillawas

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Er zijn voor dit geneesmiddel geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Stripverpakkingen van 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 en 100 filmomhulde tabletten.
Ziekenhuisverpakkingen van 200 (10x20) of 500 filmomhulde tabletten.

De folie/folie strips bestaan uit een bovenzijde van polyamide/aluminium-folie/polyvinylchloride en een papier/polyester/aluminium folie/vinyl heat-seal gecoate achterzijde of een aluminium folie/vinyl heat-seal gecoate achterzijde.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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]

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

[Nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

21 november 1996/31 oktober 2001

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

{PRODUCTNAAM} 80, filmomhulde tabletten 80 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg atorvastatine (als atorvastatine calcium (trihydraat)).

Hulpstoffen:

Elke {PRODUCTNAAM} 80 mg filmomhulde tablet bevat 32,80 mg lactose monohydraat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Witte, ovale, filmomhulde tabletten met aan de ene zijde de opdruk '80' en aan de andere zijde 'PD158'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie

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

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

Preventie van hart- en vaataandoeningen

Preventie van cardiovasculaire voorvallen bij patiënten, waarvan verwacht wordt dat ze een hoge kans op een eerste cardiovasculaire gebeurtenis hebben (zie rubriek 5.1), als aanvulling op correctie van andere risicofactoren.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De patiënt dient op een standaard cholesterolverlagend dieet te worden gezet alvorens {PRODUCTNAAM} wordt voorgeschreven. Tijdens de behandeling met {PRODUCTNAAM} dient de patiënt dit dieet vol te houden.

De dosering dient individueel te worden aangepast, op basis van uitgangs-LDL-cholesterolwaarden, de therapiedoelstelling en de reactie van de patiënt op {PRODUCTNAAM}.

De gebruikelijke aanvangsdosering bedraagt 10 mg éénmaal daags. Aanpassingen van de dosering dienen te geschieden met tussenpozen van tenminste 4 weken. De maximale dosering bedraagt 80 mg éénmaal daags.

De dagelijkse dosis atorvastatine dient in één gift te geschieden en kan op elk moment van de dag worden ingenomen, met of zonder voedsel.

Voor patiënten met coronaire hartziekten of andere patiënten met een verhoogd risico op ischemische reacties, is de behandelingsdoelstelling een LDL-C < 3 mmol/l (of < 115 mg/dl) en een totaal cholesterol < 5 mmol/l (of < 190 mg/dl).

Bewerkt naar "Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention" in Artherosclerosis 140 (1998) 199-270.

Patiënten met primaire hypercholesterolemie en gecombineerde hyperlipidemie

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

Patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie

De aanvangsdosering is 10 mg {PRODUCTNAAM} per dag. Doseringen dienen op individuele basis, iedere 4 weken, te worden aangepast tot 40 mg per dag. Daarna kan de dosis, indien noodzakelijk, worden verhoogd tot een maximum van 80 mg per dag, of kan eenmaal daags 40 mg atorvastatine worden gecombineerd met een galzuurbindend middel.

Patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie

In een 'compassionate-use' studie met 64 patiënten kwamen 46 patiënten voor, van wie gedocumenteerde LDL-receptor informatie beschikbaar was. Bij deze 46 patiënten bedroeg de gemiddelde verlaging van LDL-C ongeveer 21%. Atorvastatine werd toegediend in doseringen tot 80 mg per dag.

De dosering atorvastatine bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie bedraagt 10 tot 80 mg per dag. Bij deze patiënten dient atorvastatine te worden gebruikt als adjuvans bij andere lipiden-verlagende behandelingen (zoals LDL-afereze) of indien dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn.

Preventie van hart- en vaataandoeningen

In de primaire preventie-onderzoeken was de dosis 10 mg per dag. Hogere doseringen kunnen nodig zijn om (LDL)-cholesterolwaarden te verkrijgen volgens de geldende richtlijnen.

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

Nierziekten hebben geen invloed op de plasmaconcentraties van atorvastatine en ook niet op de lipidenregulerende effecten van {PRODUCTNAAM}; een aanpassing van de dosering is derhalve niet noodzakelijk.

Toepassing bij ouderen

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

Toepassing bij kinderen

Gebruik door kinderen dient uitsluitend door specialisten te worden begeleid.

De ervaring bij kinderen is beperkt tot een gering aantal patiënten (leeftijd 4 tot 17 jaar) met ernstige dyslipidemieën zoals homozygote familiale hypercholesterolemie. De aanbevolen aanvangsdosering bij deze populatie bedraagt 10 mg atorvastatine per dag. De dosering mag worden verhoogd tot 80 mg per dag, afhankelijk van het effect en de verdraagbaarheid. Veiligheidsgegevens over het groeiproces van deze populatie werden niet onderzocht.

4.3 Contra-indicaties

{PRODUCTNAAM} is gecontraïndiceerd bij patiënten:

- met een overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen van dit middel
- met een actieve leveraandoening of een onverklaarde en aanhoudende verhoging van de serumtransaminasen groter dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden
- met myopathie
- gedurende zwangerschap
- tijdens het geven van borstvoeding
- bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen adequate anticonceptieve maatregelen treffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Invloed op de lever

Vóór instelling van de behandeling en vervolgens periodiek tijdens de behandeling dienen leverfunctieproeven te worden uitgevoerd. Ook patiënten die symptomen wijzend op leverschade vertonen, dienen leverfunctieproeven te ondergaan. Patiënten bij wie de serumtransaminasen stijgen, dienen goed gecontroleerd te worden totdat de waarden weer genormaliseerd zijn. Indien stijgingen tot waarden groter dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden aanhouden, wordt aanbevolen de dosering van {PRODUCTNAAM} te verlagen of de behandeling te staken (zie sectie 4.8).

{PRODUCTNAAM} dient met terughoudendheid te worden gebruikt door patiënten die veel alcohol gebruiken en/of een leverziekte in de anamnese hebben.

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, zich voortzettend in rhabdomyolyse, een potentieel levensbedreigende aandoening die gekenmerkt wordt door duidelijk verhoogde CPK spiegels (groter dan 10 maal de bovengrens van de normaalwaarden), myoglobinemie en myoglobulinurie die tot nierfalen kunnen leiden.

Vóór de behandeling

Atorvastatine dient met voorzichtigheid voorgeschreven te worden aan patiënten met predispositie voor ontwikkeling van rhabdomyolyse. In de volgende situaties dient de creatinine fosfokinase (CPK) spiegel bepaald te worden voordat begonnen wordt met statinebehandeling:

- Nierinsufficiëntie,
- Hypothyreoïdie,
- Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spierziekten,
- Voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of fibraat,
- Voorgeschiedenis van leverziekte en/of aanmerkelijk alcoholgebruik,
- Bij ouderen (leeftijd > 70 jaar) dient de noodzaak van dergelijke bepalingen overwogen te worden, in samenhang met andere factoren die de kans op rhabdomyolyse vergroten.

In dergelijke situaties dient het risico van de behandeling afgewogen te worden tegen het mogelijk voordeel; regelmatige controle wordt aanbevolen.

Als de uitgangswaarde van de CPK spiegel significant verhoogd is (meer dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden) dient niet met de behandeling begonnen te worden.

Creatinine fosfokinase bepaling

Creatinine fosfokinase (CPK) spiegels dienen niet bepaald te worden na zware inspanning of bij aanwezigheid van enig andere plausibele reden tot CPK verhoging, aangezien dit de interpretatie van de waarden bemoeilijkt. Als de uitgangswaarde van de CPK spiegel significant verhoogd is (meer dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden), dient de waarde binnen 5 tot 7 dagen opnieuw bepaald te worden om de resultaten te bevestigen.

Tijdens de behandeling

- Patiënten moet gevraagd worden terstond melding te maken van spierpijn, kramp of spierzwakte, in het bijzonder indien er ook sprake is van malaise of koorts.
- Als dergelijke symptomen zich voordoen terwijl een patiënt behandeld wordt met atorvastatine, dienen CPK spiegels bepaald te worden. Indien deze waarden significant verhoogd blijken te zijn (meer dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden) dient de behandeling te worden gestopt.
- Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, zelfs bij CPK spiegels die minder dan 5 maal of 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden verhoogd zijn, dient overwogen te worden om de behandeling te staken.
- Als de symptomen vanzelf verdwijnen en de CPK spiegels normaliseren kan hertoediening van atorvastatine of toediening van een alternatief statine overwogen worden in de laagste dosering en onder strikte begeleiding.
- Behandeling met atorvastatine moet gestaakt worden bij klinisch significant verhoogde CPK spiegels (groter dan 10 maal de bovengrens van de normaalwaarden) of indien rhabdomyolyse wordt vermoed of gediagnosticeerd.

Het risico van rhabdomyolyse is groter wanneer atorvastatine gelijktijdig met middelen zoals ciclosporine, erytromycine, claritromycine, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nicotinezuur, gemfibrozil, andere fibraten of HIV-proteaseremmers wordt gebruikt (zie sectie 4.5 en sectie 4.8).

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De kans op myopathie gedurende behandeling met HMG-CoA-reductase-remmers neemt toe indien gelijktijdig middelen zoals ciclosporine, fibraten, macrolide antibiotica (waaronder erytromycine), azol-antimycotica of nicotinezuur, worden gebruikt; in zeldzame gevallen heeft dit geleid tot rhabdomyolyse, gepaard gaande met nierinsufficiëntie secundair aan myoglobulinurie. De voordelen en de nadelen van combinatie-behandeling dienen derhalve zorgvuldig te worden afgewogen (zie sectie 4.4).

Cytochroom P450 3A4 –remmers

Atorvastatine wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4. Er kunnen interacties optreden, indien {PRODUCTNAAM} gelijktijdig wordt toegediend met remmers van cytochroom P450 3A4 (zoals ciclosporine, macrolide antibiotica waaronder erytromycine en claritromycine, nefazodon, azol-antimycotica waaronder itraconazol en HIV proteaseremmers). Gelijktijdige toediening kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van atorvastatine. Men dient derhalve bijzonder voorzichtig te zijn wanneer atorvastatine in combinatie met dergelijke middelen wordt gebruikt (zie sectie 4.4).

P-glycoproteïne remmers

Atorvastatine en metabolieten van atorvastatine zijn substraten van P-glycoproteïne. P-glycoproteïne remmers (zoals ciclosporine) kunnen de biologische beschikbaarheid van atorvastatine verhogen.

Erytromycine, Claritromycine

Bij gelijktijdige toediening van eenmaal daags 10 mg atorvastatine en 4 maal daags 500 mg erytromycine of eenmaal daags 10 mg atorvastatine en tweemaal daags 500 mg claritromycine, bekend als remmers van cytochroom P450 3A4, namen de plasmaconcentraties van atorvastatine toe. Claritromycine deed de $C_{\max}$ en AUC van atorvastatine met respectievelijk 56% en 80% toenemen.

Itraconazol

Gelijktijdige toediening van 40 mg atorvastatine en 200 mg itraconazol per dag resulteerde in een driedubbele toename van de AUC van atorvastatine.

Proteaseremmers

Gecombineerde toediening van atorvastatine en proteaseremmers (bekende cytochroom P450 3A4-remmers) is in verband gebracht met toegenomen plasmaconcentraties van atorvastatine.

Grapefruitsap

Grapefruitsap bevat een of meer bestanddelen die CYP3A4 remmen en kan dus de plasmaconcentratie verhogen van geneesmiddelen die middels CYP3A4 gemetaboliseerd worden. Het opdrinken van een glas met 240 ml grapefruitsap leidde tot een toename van de AUC van atorvastatine met 37% en een afname van de AUC van de actieve orthogehydroxyleerde metaboliet met 20,4%. Grote hoeveelheden grapefruitsap (dagelijks meer dan 1,2 liter gedurende 5 dagen) deden de AUC van atorvastatine echter 2,5-maal toenemen en de AUC van actieve (atorvastatine en metabolieten) HMG-CoA-reductaseremmers 1,3-maal. Het gebruiken van atorvastatine en gelijktijdige inname van grote hoeveelheden grapefruitsap wordt derhalve niet aangeraden.

Cytochroom P450 3A4-inductoren

Het effect van stoffen die het cytochroom P450 3A4 induceren (zoals rifampicine of fenytoïne) op {PRODUCTNAAM} is onbekend. De mogelijke interactie met andere substraten van dit iso-enzym is onbekend maar er dient rekening mee te worden gehouden indien het geneesmiddelen betreft met een nauwe therapeutische index, zoals klasse III anti-arrythmica waaronder amiodaron.

Andere combinatietherapieën

Gemfibrozil / Fibraten

De kans op atorvastatine-geïnduceerde myopathie is mogelijk groter bij gelijktijdig gebruik van fibraten. Zoals gebleken is uit in vitro studies wordt de afbraakroute van atorvastatine via glucuronidering geremd door Gemfibrozil. Dit zou mogelijk tot verhoogde plasmawaarden van atorvastatine kunnen leiden (zie sectie 4.4).

Digoxine

Bij gelijktijdige toediening van meerdere doseringen digoxine en 10 mg atorvastatine werden de steady-state plasmaconcentraties van digoxine niet beïnvloed. De digoxine concentraties stegen echter met ongeveer 20% na toediening van digoxine met 80 mg atorvastatine per dag. Deze interactie kan worden verklaard door de remming van het membraantransportproteïne, P-glycoproteïne. Patiënten die deze combinatie gebruiken dienen derhalve goed gecontroleerd te worden.

Orale anticonceptiva

Gelijktijdige toediening van {PRODUCTNAAM} met een oraal anticonceptivum leidde tot toename van de norethisteron en ethinyl-oestradiol plasmaconcentraties. Men dient met deze verhoogde concentraties rekening te houden bij de keuze van de dosering van een oraal anticonceptivum.

Colestipol

Bij gelijktijdige toediening van {PRODUCTNAAM} en colestipol waren de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten ongeveer 25% lager. De effecten op de lipiden waren groter bij het toedienen van {PRODUCTNAAM} samen met colestipol dan wanneer de geneesmiddelen afzonderlijk werden toegediend.

Antacida

Bij gelijktijdige toediening van {PRODUCTNAAM} en een oraal magnesium- en aluminiumhydroxides bevattend antacidum namen de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten met ongeveer 35% af. De LDL-C verlaging werd echter niet beïnvloed.

Warfarine

Gelijktijdige toediening van {PRODUCTNAAM} en warfarine veroorzaakte een geringe afname in de protrombinetijd gedurende de eerste dagen van toediening, welke binnen 15 dagen tijdens de {PRODUCTNAAM} behandeling weer genormaliseerd werd. Niettemin dienen patiënten die met warfarine behandeld worden nauwkeurig gecontroleerd te worden indien {PRODUCTNAAM} aan hun behandeling wordt toegevoegd.

Fenazon

Gelijktijdige toediening van meerdere doseringen {PRODUCTNAAM} en fenazon gaf geen noemenswaardige verandering van de klaring van fenazon.

Cimetidine

In een interactie studie met cimetidine en {PRODUCTNAAM} werd geen interactie waargenomen.

Amlodipine

De farmacokinetiek van atorvastatine wordt niet veranderd bij gelijktijdige toediening van 80 mg atorvastatine en 10 mg amlodipine in steady state.

Overig

In klinische studies waarin {PRODUCTNAAM} werd toegediend met antihypertensiva of met bloedsuikerverlagende middelen werden geen klinisch significante interacties waargenomen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

{PRODUCTNAAM} is gecontraïndiceerd tijdens zwangerschap en lactatie. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen adequate anticonceptieve maatregelen te treffen. De veiligheid van atorvastatine gedurende zwangerschap en lactatie is nog niet aangetoond.

Er zijn aanwijzingen uit dierexperimentele studies dat HMG-CoA-reductaseremmers de ontwikkeling van embryo's of foetussen kunnen beïnvloeden. De prenatale ontwikkeling van ratten werd vertraagd en de postnatale overleving nam af indien de moederdieren werden blootgesteld aan atorvastatine doseringen hoger dan 20 mg/kg/dag (de klinische systemische blootstelling).

Bij ratten komen de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten overeen met de concentraties in melk. Het is niet bekend of dit geneesmiddel of de metabolieten worden uitgescheiden in menselijke melk.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

{PRODUCTNAAM} heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequente bijwerkingen zijn van gastro-intestinale aard, zoals obstipatie, flatulentie, dyspepsie, buikpijn. Deze klachten verbeteren gewoonlijk bij voortduren van de behandeling.

Minder dan 2% van de patiënten in klinisch onderzoek stopte met de behandeling vanwege bijwerkingen van {PRODUCTNAAM}.

Aan de hand van gegevens uit klinisch onderzoek en uitgebreide post-marketing ervaring wordt in het navolgende overzicht het bijwerkingenprofiel voor {PRODUCTNAAM} weergegeven.

De geschatte frequenties van bijwerkingen zijn als volgt onderverdeeld: vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($\leq 1/10.000$).

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: obstipatie, flatulentie, dyspepsie, misselijkheid, diarree.
Soms: anorexia, braken.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: trombocytopenie.

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: allergische reacties.
Zeer zelden: anafylaxe.

Endocriene aandoeningen

Soms: alopecia, hyperglycemie, hypoglycemie, pancreatitis.

Psychische stoornissen

Vaak: slapeloosheid.

Soms: amnesie.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie, hypesthesie.

Soms: perifere neuropathie.

Lever- en galaandoeningen

Zelden: hepatitis, cholestatische icterus.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: huiduitslag, pruritus.

Soms: urticaria.

Zeer zelden: angioneurotisch oedeem, bulleuze dermatitis (waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse).

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: tinnitus.

Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: myalgie, arthralgie.

Soms: myopathie.

Zelden: myositis, rhabdomyolyse.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: impotentie.

Algemene aandoeningen

Vaak: asthenie, pijn op de borst, rugpijn, perifeer oedeem.

Soms: malaise, gewichtstoename.

Onderzoeken

Net als met andere HMG-CoA-reductaseremmers zijn verhoogde serumtransaminasen gerapporteerd bij patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruikten. Deze veranderingen waren meestal mild en voorbijgaand van aard en onderbreking van de behandeling was niet noodzakelijk. Klinisch belangrijke (groter dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden) stijgingen van serumtransaminasen traden op bij 0,8% van de patiënten die met {PRODUCTNAAM} werden behandeld. Deze stijgingen waren dosisafhankelijk en reversibel bij alle patiënten.

Verhoogde serum creatinine fosfokinase (CPK) spiegels (groter dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden) traden op bij 2,5% van de patiënten die met {PRODUCTNAAM} werden behandeld, vergelijkbaar met andere HMG-CoA-reductaseremmers in klinische studies. Concentraties hoger dan 10 maal de bovengrens van de normaalwaarden, traden op bij 0,4% van de met {PRODUCTNAAM} behandelde patiënten (zie sectie 4.4).

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosering met {PRODUCTNAAM}. Indien een overdosering zou optreden, dient de patiënt symptomatisch behandeld te worden met, al naar gelang de situatie, ondersteunende maatregelen. Leverfunctietesten en bepaling van serum CPK concentraties

dienen te worden verricht. Vanwege de sterke plasma-eiwitbinding van atorvastatine is een vergroting van de klaring van atorvastatine door hemodialyse niet waarschijnlijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: HMG-CoA-reductaseremmers, ATC-code: C10AA05

Atorvastatine is een selectieve, competitieve remmer van HMG-CoA-reductase, het enzym dat de snelheidsbepalende stap vormt bij de omzetting van 3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzym A naar mevalonaat, een voorganger van sterolen, zoals 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 lipoproteïne (LDL) wordt gevormd uit VLDL en wordt voornamelijk gekataboliseerd via de "high affinity" LDL receptor.

Atorvastatine verlaagt de plasmacholesterol- en lipoproteïneserumspiegels 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 receptor activiteit, gekoppeld aan een gunstige verandering in de samenstelling van circulerende LDL deeltjes. Atorvastatine verlaagt het LDL-C bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie, een populatie die gewoonlijk niet reageert op lipidenverlagende middelen.

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-insuline-afhankelijke diabetes mellitus.

Verlagingen van totaal-C, LDL-C en apolipoproteïne B hebben bewezen de kans op cardiovasculaire gebeurtenissen en cardiovasculaire mortaliteit te verlagen. Mortaliteits- en morbiditeitsstudies met atorvastatine zijn nog niet afgerond.

Atherosclerose

In de Reversing Artherosclerosis 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 atherosclerose van de kransslagaders door middel van intravasculaire ultrasound (IVUS), gedurende angiografie. In dit gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde klinisch onderzoek in meerdere centra, is IVUS bij 502 patiënten uitgevoerd op uitgangsniveau en na 18 maanden behandeling. In de atorvastatinegroep (n= 253) was er geen progressie van de atherosclerose.

Het mediane percentage verandering in totaal atheroomvolume (het primaire criterium van de studie) 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 de cardiovasculaire eindpunten (bijvoorbeeld de noodzaak tot revascularisatie, een niet fataal myocardinfarct, dood ten gevolge van coronaire hartziekten) is in deze studie niet onderzocht.

In de atorvastatinegroep werd het LDL-C gereduceerd tot een gemiddelde van 2,04 mmol/L $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dL $\pm$ 30) vanaf het uitgangsniveau 3,89 mmol/L $\pm$ 0,7 (150mg/dL $\pm$ 28) en in de pravastatinegroep werd LDL-C gereduceerd tot een gemiddelde van 2,85 mmol/L $\pm$ 0,7 (110 mg/dL $\pm$ 26) vanaf het uitgangsniveau 3,89 mmol/L $\pm$ 0,7 (150mg/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-cholesterol met 2,9% (pravastatine: +5,6%, $p = \text{NS}$). 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 studieresultaten zijn verkregen met de 80 mg dosering. Zij kunnen daarom niet geëxtrapoleerd worden naar de lagere doseringen.

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

Acuut coronair syndroom

In de MIRACL studie 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 infarct of instabiele angina pectoris). Met de behandeling werd begonnen in de acute fase na opname in het ziekenhuis en duurde 16 weken. Behandeling met 80 mg atorvastatine per dag verhoogde de tijd tot het voorkomen van het gecombineerde primaire eindpunt, gedefinieerd als dood door alle oorzaken, niet fataal myocardinfarct, reanimatie na hartstilstand of angina pectoris met bewijs van ischemie van de hartspier die ziekenhuisopname vereist. Dit indiceert een risicoverlaging van 16% ($p = 0,048$). Dit was voornamelijk te danken aan een reductie van 26% van hernieuwde ziekenhuisopname voor angina pectoris met bewijs van ischemie van de hartspier ($p = 0,018$). De andere secundaire eindpunten bereikten op zichzelf geen statistische significantie (overall: placebo 22,2%; atorvastatine 22,4%).

Het veiligheidsprofiel van atorvastatine in de MIRACL studie was consistent met wat is beschreven in rubriek 4.8.

Preventie van hart- en vaataandoeningen

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, de Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA), werd het effect bepaald van atorvastatine op fatale en niet-fatale coronaire hartaandoeningen. De patiënten hadden hypertensie, waren 40 tot 79 jaar oud, hadden niet eerder een myocardinfarct gehad, waren niet eerder behandeld voor angina pectoris en hadden een totaal cholesterol spiegel $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Alle patiënten hadden tenminste 3 van de vooraf gedefinieerde cardiovasculaire risicofactoren: mannelijk geslacht, 55 jaar of ouder, roker, diabetes, voorgeschiedenis van coronaire hartziekten bij familie in de eerste graad, verhouding van totaal cholesterol tot HDL-C > 6 , perifere vaataandoening, linkerventrikelhypertrofie, eerder doorgemaakt cerebrovasculair voorval, specifieke afwijking in het ECG, proteïnurie/albuminurie. Van niet alle geïncludeerde patiënten was verwacht dat ze een hoge kans op een eerste cardiovasculair voorval zouden hebben.

De patiënten werden behandeld met antihypertensieve therapie (ofwel amlodipine of een atenolol gebaseerd regime) en ofwel atorvastatine 10 mg per dag ($n = 5.168$) ofwel placebo ($n = 5.137$).

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

Voorval	Relatieve Risico Reductie (%)	Aantal voorvallen (Atorvastatine vs placebo)	Absolute Risico Reductie ¹ (%)	p-waarde
Fatale CHD plus niet-fataal MI	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Totaal aantal cardiovasculaire voorvallen en revascularisatie procedures	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Totaal aantal coronaire voorvallen	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

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

CHD = coronaire hartziekte; MI = myocardiinfarct

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 subgroepanalyse (81% mannen, 19% vrouwen) werd een gunstig effect van atorvastatine geconstateerd bij mannen maar kon niet bevestigd worden bij vrouwen, mogelijk door het lage aantal voorvallen in de vrouwelijke subgroep. De algemene 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 primair eindpunt (fataal CHD plus niet-fataal MI) was significant verminderd bij patiënten die met Amlodipine waren behandeld (HR 0,47 (0,32-0,69) $p=0,00008$), maar niet bij patiënten die met Atenolol werden behandeld (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Het effect van atorvastatine op fatale en niet-fatale cardiovasculaire aandoeningen is ook onderzocht bij patiënten met type 2 diabetes, 40 tot 75 jaar oud, zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen en met LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) en triglyceriden $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl), in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in meerdere centra, de Collaborative Atorvastatine Diabetes Study (CARDS). Alle patiënten hadden tenminste 1 van de volgende risicofactoren: hypertensie, huidig roker, retinopathie, micro-albuminurie of macro-albuminurie.

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

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

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

¹Gebaseerd op de verschillen in ongecorrigeerde verhoudingen van voorvallen, die plaatsvonden gedurende een mediane follow-up periode van 3,9 jaar
AMI= acuut myocardinfarct; MI= myocardinfarct; CABG= coronaire arterie bypass operatie; PTCA= percutane transluminale coronair angioplastiek.

Er was geen bewijs van een verschil in effect van de behandeling met betrekking tot het geslacht van de patiënt, leeftijd of uitgangswaarde van de LDL-C spiegel. Een gunstige trend werd waargenomen betreffende de mortaliteitsratio (82 doden in de placebogroep vs. 61 doden in de atorvastatinegroep, $p=0,0592$).

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

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

Distributie

Het distributievolume van atorvastatine bedraagt ongeveer 381 liter. Atorvastatine is voor meer dan 98% gebonden aan plasma-eiwitten.

Metabolisme

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

Excretie

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

Speciale patiëntengroepen

- Ouderen: Plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten zijn bij gezonde ouderen hoger dan bij jonge volwassenen maar de lipidenregulerende effecten zijn vergelijkbaar met die bij jongere patiënten.
- Kinderen: Farmacokinetische gegevens bij kinderen zijn niet beschikbaar.
- Geslacht: Concentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten bij vrouwen verschillen van die bij mannen (bij de vrouw is de $C_{\max}$ ongeveer 20% hoger, de AUC is 10% lager). Deze verschillen waren klinisch niet significant en leidden niet tot klinisch significante verschillen in lipidenregulerende effecten tussen mannen en vrouwen.
- Nierinsufficiëntie: Nierziekten hebben geen invloed op de plasmaconcentraties of lipidenregulering.

- lerende effecten van atorvastatine en de actieve metabolieten.
- Leverinsufficiëntie: De plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten zijn aanmerkelijk verhoogd ($C_{\max}$ ongeveer 16 maal, de AUC circa 11 maal) bij patiënten met chronische alcoholische leverziekte (Childs-Pugh B).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Atorvastatine was niet carcinogeen bij ratten. De maximale gebruikte dosering was 63 maal hoger dan de hoogste humane dosering (80 mg/dag) op een mg/kg lichaamsgewicht-basis en 8 tot 16 maal hoger gebaseerd op de AUC₍₀₋₂₄₎ waarden, bepaald middels de totale remmende activiteit. In een 2 jaar durende studie bij muizen was het aantal gevallen van hepatocellulaire adenomen bij mannelijke dieren en het aantal hepatocellulaire carcinomen bij vrouwelijke dieren toegenomen bij de maximale dosering, en was deze maximale dosering 250 maal hoger dan de hoogste humane dosering op een mg/kg lichaamsgewicht-basis. Systemische blootstelling was 6 tot 11 maal hoger gebaseerd op de AUC₍₀₋₂₄₎. Atorvastatine vertoonde geen mutagene en clastogene eigenschappen tijdens 4 in vitro testen, met en zonder metabole activering en tijdens 1 in vivo onderzoek. In dierexperimentele studies had atorvastatine geen effect op mannelijke en vrouwelijke fertiliteit in doseringen tot respectievelijk 175 en 225 mg/kg/dag, en was niet teratogeen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumcarbonaat
Microkristallijne cellulose
Lactose monohydraat
Croscarmellose natrium
Polysorbaat 80
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose
Polyethyleenglycol
Titaniumdioxide (E171)
Talk
Simethicon
Stearaat-emulgatoren
Sorbinezuur
Candelillawas

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Er zijn voor dit geneesmiddel geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Stripverpakkingen van 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 en 100 filmomhulde tabletten.
Ziekenhuisverpakkingen van 200 (10x20) of 500 filmomhulde tabletten.

De folie/folie strips bestaan uit een bovenzijde van polyamide/aluminium-folie/polyvinylchloride en een papier/polyester/aluminium folie/vinyl heat-seal gecoate achterzijde of een aluminium folie/vinyl heat-seal gecoate achterzijde.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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]

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

[Nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

21 november 1996/31 oktober 2001

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

STRIPVERPAKKING (voor blisters met 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletten)
ZIEKENHUISVERPAKKING (voor blisters met 200 & 500 tabletten)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

{PRODUCTNAAM} 10 mg filmomhulde tabletten
Atorvastatinecalcium

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

Een filmomhulde tablet bevat 10 mg atorvastatine (als atorvastatinecalcium trihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat eveneens lactose monohydraat. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor het gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

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

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.
Volg de instructies van uw arts.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Veiligheidsverzegeling
Niet gebruiken indien de verpakking reeds geopend is.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

<Lot/EXP> <Charge/EXP>: zie individuele verpakking (of op het etiket van de ziekenhuisverpakking)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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

<[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> <Charge>

<Lot/EXP> <Charge/EXP>: zie individuele verpakking (of op het etiket van de ziekenhuisverpakking)

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

<[nationaal te implementeren]>

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE OVER BRAILLE

{PRODUCTNAAM} 10 mg filmomhulde tabletten

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

{PRODUCTNAAM} 10 mg filmomhulde tabletten
Atorvastatinecalcium

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

<[nationaal te implementeren]>
{Naam}

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

<Lot> <Charge>:

5. OVERIGE

Voor blisters met 7 tabletten – de afkortingen van de weekdays kunnen op de folie van elke tablet gedrukt zijn b.v. MAA, DIN, WOE, DON, VRIJ, ZAT, ZON

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

STRIPVERPAKKING (voor blisters met 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletten)
ZIEKENHUISVERPAKKING (voor blisters met 200 & 500 tabletten)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

{PRODUCTNAAM} 20 mg filmomhulde tabletten
Atorvastatinecalcium

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

Een filmomhulde tablet bevat 20 mg atorvastatine (als atorvastatinecalcium trihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat eveneens lactose monohydraat. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor het gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

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

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.
Volg de instructies van uw arts.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Veiligheidsverzegeling
Niet gebruiken indien de verpakking reeds geopend is.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

<Lot/EXP> <Charge/EXP>: zie individuele verpakking (of op het etiket van de ziekenhuisverpakking)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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

<[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> <Charge>

<Lot/EXP> <Charge/EXP>: zie individuele verpakking (of op het etiket van de ziekenhuisverpakking)

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

<[nationaal te implementeren]>

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE OVER BRAILLE

{PRODUCTNAAM} 20 mg filmomhulde tabletten

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

{PRODUCTNAAM} 20 mg filmomhulde tabletten
Atorvastatinecalcium

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

<[nationaal te implementeren]>
{Naam}

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

<Lot> <Charge>:

5. OVERIGE

Voor blisters met 7 tabletten – de afkortingen van de weekdays kunnen op de folie van elke tablet gedrukt zijn b.v. MAA, DIN, WOE, DON, VRIJ, ZAT, ZON

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**STRIPVERPAKKING** (voor blisters met 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletten)**ZIEKENHUISVERPAKKING** (voor blisters met 200 & 500 tabletten)**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

{PRODUCTNAAM} 40 mg filmomhulde tabletten
Atorvastatinecalcium

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

Een filmomhulde tablet bevat 40 mg atorvastatine (als atorvastatinecalcium trihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat eveneens lactose monohydraat. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor het gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

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

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.
Volg de instructies van uw arts.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Veiligheidsverzegeling
Niet gebruiken indien de verpakking reeds geopend is.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

<Lot/EXP> <Charge/EXP>: zie individuele verpakking (of op het etiket van de ziekenhuisverpakking)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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

<[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> <Charge>

<Lot/EXP> <Charge/EXP>: zie individuele verpakking (of op het etiket van de ziekenhuisverpakking)

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

<[nationaal te implementeren]>

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE OVER BRAILLE

{PRODUCTNAAM} 40 mg filmomhulde tabletten

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

{PRODUCTNAAM} 40 mg filmomhulde tabletten
Atorvastatinecalcium

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

<[nationaal te implementeren]>
{Naam}

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

<Lot> <Charge>:

5. OVERIGE

Voor blisters met 7 tabletten – de afkortingen van de weekdays kunnen op de folie van elke tablet gedrukt zijn b.v. MAA, DIN, WOE, DON, VRIJ, ZAT, ZON

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

STRIPVERPAKKING (voor blisters met 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletten)
ZIEKENHUISVERPAKKING (voor blisters met 200 & 500 tabletten)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

{PRODUCTNAAM} 80 mg filmomhulde tabletten
Atorvastatinecalcium

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

Een filmomhulde tablet bevat 80 mg atorvastatine (als atorvastatinecalcium trihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat eveneens lactose monohydraat. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor het gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

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

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.
Volg de instructies van uw arts.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Veiligheidsverzegeling
Niet gebruiken indien de verpakking reeds geopend is.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

<Lot/EXP> <Charge/EXP>: zie individuele verpakking (of op het etiket van de ziekenhuisverpakking)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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

<[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> <Charge>

<Lot/EXP> <Charge/EXP>: zie individuele verpakking (of op het etiket van de ziekenhuisverpakking)

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

<[nationaal te implementeren]>

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE OVER BRAILLE

{PRODUCTNAAM} 80 mg filmomhulde tabletten

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

{PRODUCTNAAM} 80 mg filmomhulde tabletten
Atorvastatinecalcium

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

<[nationaal te implementeren]>
{Naam}

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

<Lot> <Charge>:

5. OVERIGE

Voor blisters met 7 tabletten – de afkortingen van de weekdays kunnen op de folie van elke tablet gedrukt zijn b.v. MAA, DIN, WOE, DON, VRIJ, ZAT, ZON

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

{PRODUCTNAAM} 10 mg filmomhulde tabletten

Atorvastatinecalcium

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is {PRODUCTNAAM} 10 mg en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u {PRODUCTNAAM} 10 mg inneemt
3. Hoe wordt {PRODUCTNAAM} 10 mg ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u {PRODUCTNAAM} 10 mg
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS {PRODUCTNAAM} 10 mg EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

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

{PRODUCTNAAM} wordt gebruikt om 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 van hartaandoeningen hebt, kan {PRODUCTNAAM} ook worden gebruikt om een dergelijk risico te verminderen zelfs als uw cholesterolniveaus normaal zijn. Een standaard cholesterolverlagend dieet moet tijdens de behandeling worden voortgezet.

Cholesterol is een van nature in het lichaam voorkomende stof die noodzakelijk is voor normale groei. Als er echter teveel cholesterol in uw bloed aanwezig is, kan het worden afgezet tegen de wanden van de bloedvaten, die uiteindelijk verstopt kunnen raken. Dit is één van de meest voorkomende oorzaken van hartaandoeningen. Het wordt aangenomen dat verhoogde cholesterolspiegels het risico van hartaandoeningen verhogen. Andere factoren die het risico van hartaandoeningen zullen verhogen zijn onder andere verhoogde bloeddruk, diabetes, toegenomen gewicht, gebrek aan lichaamsbeweging, roken of het in de familie voorkomen van hartaandoeningen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U {PRODUCTNAAM} 10 mg INNEEMT

Neem {PRODUCTNAAM} 10 mg niet in

als u overgevoelig (allergisch) bent voor {PRODUCTNAAM} of voor een soortgelijk geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het verlagen van lipiden in het bloed of voor één van de andere bestanddelen van het geneesmiddel – zie rubriek 5 voor nadere informatie.

- als u een ziekte die de lever aantast heeft of heeft gehad
- als u enige onverklaarde abnormale bloedsuitslagen voor leverfunctie heeft gehad
- als u een vrouw bent die kinderen kan krijgen en geen betrouwbare anticonceptie gebruikt
- als u zwanger bent, probeert zwanger te worden of borstvoeding geeft
- als u een spieraandoening heeft die myopathie wordt genoemd (herhaalde of onverklaarde spierpijn)

Wees extra voorzichtig met {PRODUCTNAAM} 10 mg

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

- 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 geschiedenis van spierproblemen
- Als u eerder spierproblemen heeft gehad tijdens behandeling met andere lipideverlagende geneesmiddelen (bijv. andere ‘statine-’ of ‘fibraat-’ geneesmiddelen)
- Als u regelmatig een grote hoeveelheid alcohol drinkt
- Als u ooit een leveraandoening heeft gehad
- Als u ouder bent dan 70 jaar
- Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt

Als één van deze waarschuwingen op u van toepassing is, zal uw arts een bloedonderzoek moeten doen vóór en mogelijk tijdens uw {PRODUCTNAAM} behandeling om uw kans op spiergerelateerde bijwerkingen te voorspellen.

Innemen van andere geneesmiddelen

Er is een aantal geneesmiddelen dat een wisselwerking kan hebben met {PRODUCTNAAM}:

- Geneesmiddelen die gebruikt worden om de manier waarop uw immuunsysteem werkt te veranderen, bijv. ciclosporine
- Bepaalde antibiotica of antischimmelmiddelen, bijv. erythromycine, clarithromycine, ketoconazol, itraconazol, rifampicine
- Andere geneesmiddelen om de lipidespiegels te reguleren, bijv. gemfibrozil, andere fibraten, nicotinezuurderivaten, colestipol
- Sommige calciumkanaalblokkers die gebruikt worden voor angina of verhoogde bloeddruk, bijv. nifedipine; geneesmiddelen om uw hartritme te reguleren, bijv. digoxine
- Sommige benzodiazepines die gebruikt worden bij angst en andere aandoeningen, bijv. nefazodon
- Proteaseremmers die gebruikt worden bij de behandeling van HIV
- Andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een wisselwerking hebben met {PRODUCTNAAM} zijn onder andere warfarine (hetgeen bloedstolling vermindert), orale anticonceptiva, fenytoïne (een middel tegen epileptische aanvallen) en antacida (middelen tegen maag- en darmstoornissen die aluminium of magnesium bevatten)

U dient het uw arts altijd te laten weten als u enig ander geneesmiddel gebruikt of onlangs gebruikt heeft, zelfs degene die zonder voorschrift verkrijgbaar zijn, omdat het zou kunnen dat ze een wisselwerking hebben.

Inname van {PRODUCTNAAM} 10 mg met voedsel en drank*Grapefruitsap*

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

Alcohol

Vermijd het drinken van teveel alcohol terwijl u dit geneesmiddel gebruikt. Zie rubriek 2 “Wees extra voorzichtig met {PRODUCTNAAM} 10 mg” voor nadere informatie.

Zwangerschap

Gebruik {PRODUCTNAAM} niet als u zwanger bent, als u denkt dat u zwanger zou kunnen zijn, of als u probeert zwanger te worden. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen gepaste anticonceptieve maatregelen te nemen.

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

Borstvoeding

Gebruik {PRODUCTNAAM} niet als u borstvoeding geeft.

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rijd niet indien dit geneesmiddel uw rijvaardigheid beïnvloedt.

Gebruik geen gereedschap of machines, als uw vermogen om ze te gebruiken wordt beïnvloed door dit geneesmiddel.

3. HOE WORDT {PRODUCTNAAM} INGENOMEN

De gebruikelijke startdosering van {PRODUCTNAAM} 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 {PRODUCTNAAM} is 80 mg eenmaal daags.

{PRODUCTNAAM} 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 u echter wel uw tablet elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen.

Neem {PRODUCTNAAM} 10 mg altijd precies in, zoals uw arts u dat heeft verteld. Raadpleeg uw arts of apotheker als u daar niet zeker van bent.

Voordat met 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 {PRODUCTNAAM} 10 mg.

De behandelingsduur met {PRODUCTNAAM} 10 mg wordt bepaald door uw arts.

Raadpleeg alstublieft uw arts indien u denkt dat {PRODUCTNAAM} 10 mg te sterk of te weinig werkt.

Wat u moet doen als u meer van {PRODUCTNAAM} 10 mg heeft ingenomen dan u zou mogen

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

Wat u moet doen als u bent vergeten {PRODUCTNAAM} 10 mg 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 gebruik van {PRODUCTNAAM} 10 mg

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, stel deze dan aan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan {PRODUCTNAAM} 10 mg bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt. Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

De volgende bijwerkingen zijn belangrijk en vereisen onmiddellijk actie als u ze krijgt:

- Angioneurotisch oedeem (zwellen van het gezicht, de tong en de luchtpijp, hetgeen kan leiden tot ernstige ademhalingsmoeilijkheden). Dit is een zeer zeldzame bijwerking die, als ze optreedt, ernstig kan zijn. U dient onmiddellijk contact op te nemen met uw arts als dit gebeurt.
- Soms is bij patiënten afbraak of onstekingen van spierweefsel opgetreden, en zeer zelden ontwikkelde zich dit tot een ernstige, mogelijk levensbedreigende aandoening (ook wel 'rhabdomyolyse' genoemd). Als u spierzwakte, gevoeligheid van de spieren of spierpijn krijgt, in het bijzonder als u zich tegelijkertijd onwel voelt of koorts heeft, stop dan met het gebruik van {PRODUCTNAAM} en vertel het uw arts onmiddellijk.

Zeer zelden voorkomende aandoeningen treden op bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken (dit betekent dat er bij 9.999 van elke 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken, niet verwacht wordt dat deze bijwerkingen zullen optreden).

- Als u problemen krijgt als gevolg van onverwachte of ongebruikelijke bloedingen of kneuzingen, dan kan dit wijzen op een leveraandoening. Raadpleeg dan zo snel mogelijk uw arts.

Overige bijwerkingen van {PRODUCTNAAM}:

Zoals alle geneesmiddelen kan {PRODUCTNAAM} soms bijwerkingen veroorzaken bij sommige personen. Vaak voorkomende aandoeningen treden op bij tenminste 100 op de 10.000 patiënten, die {PRODUCTNAAM} gebruiken. (dit betekent dat bij tot 9.900 van elke 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken, niet verwacht wordt dat deze bijwerkingen zullen optreden).

Het zijn onder andere:

- Misselijkheid; buikpijn, verstopping, winderigheid, spijsverteringsstoornissen, hoofdpijn, spierpijn, zwakte, diarree, slapeloosheid, duizeligheid, pijn op de borst, allergische reacties, gevoelloosheid bij aanraking, gewrichtspijn en rugpijn, krachteloosheid, perifeer oedeem, jeuk.

Andere minder vaak voorkomende bijwerkingen werden gezien bij sommige patiënten die {PRODUCTNAAM} of andere soortgelijke geneesmiddelen gebruikten. Al deze effecten hoeven niet noodzakelijk verband te houden met het gebruik van deze geneesmiddelen. Soms voorkomende aandoeningen treden op bij minder dan 100 op de 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken (dit betekent dat er bij tenminste 9.900 van elke 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken, niet verwacht wordt dat deze bijwerkingen zullen optreden).

Deze zijn onder andere:

- Anorexia (verlies van eetlust); gevoelloosheid bij aanraking of tintelingen in vingers en tenen, braken, huiduitslag, spierkrampen, onverwachte bloedingen of kneuzingen, oorsuizen, gewichtstoename, geheugenverlies, netelroos, zich onwel voelen, impotentie, haaruitval, pancreatitis (ontsteking van de alvleesklier leidend tot maagpijn).

Zelden voorkomende aandoeningen treden op bij minder dan 10 op de 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken (dit betekent dat bij tenminste 9.990 van elke 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken, niet verwacht wordt dat deze bijwerkingen zullen optreden).

Deze zijn onder andere:

- Verminderde gevoeligheid van de huid bij lichte aanraking of bij pijn, gevoeligheid van de spieren, huiduitslag gepaard gaand met blaarvorming, perifeer oedeem (bijv. zwelling van de enkels), hepatitis (leverontsteking), geelzucht (gele verkleuring van de huid en het wit van de ogen), rhabdomyolyse (ernstige spierpijn en zwakte, vaak in combinatie met koorts).

Zeer zelden voorkomende aandoeningen treden op bij minder dan 1 op 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken (dit betekent dat er bij tenminste 9.999 van de 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken niet verwacht wordt dat deze bijwerkingen optreden).

Deze zijn onder andere:

- Angioneurotisch oedeem (zwellen van het gezicht, de tong en de luchtpijp die grote problemen met ademen veroorzaken), Stevens-Johnson syndroom (ernstige blaarvorming van de huid, mond, ogen en geslachtsdelen), erythema multiforme (huiduitslag met rode onregelmatige

vlekken). Verhoging en verlaging van bloedsuikerspiegels zijn ook waargenomen (Indien u diabetes heeft, dient u zorgvuldig uw bloedsuikerspiegels te volgen).

Wanneer bij u bijwerkingen optreden, informeer dan uw arts. Hij/zij zal dan beslissen over de te nemen stappen.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

5. HOE BEWAART U {PRODUCTNAAM} 10 mg

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.
Dit geneesmiddel hoeft niet op een speciale manier bewaard te worden.

Gebruik {PRODUCTNAAM} 10 mg niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doordrukstrip en de doos. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Gebruik {PRODUCTNAAM} 10 mg niet als u zichtbare verschijnselen van bederf bemerkt.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat {PRODUCTNAAM} 10 mg

Het werkzame bestanddeel van {PRODUCTNAAM} is atorvastatine. Elke tablet bevat 10 mg atorvastatine als atorvastatinecalcium trihydraat.

{PRODUCTNAAM} tabletten bevatten ook de inactieve bestanddelen: calciumcarbonaat, microkristallijne cellulose, lactose, croscarmellose natrium, polysorbaat 80, hydroxypropylcellulose en magnesiumstearaat.

De filmomhulling van {PRODUCTNAAM} 10 bevat hypromellose, macrogol 8000, titaniumdioxide (E 171), talk, simethicon, macrogolstearaat, sorbinezuur en candelillawas.

Hoe ziet {PRODUCTNAAM} 10 mg er uit en de inhoud van de verpakking

{PRODUCTNAAM} 10 mg filmomhulde tabletten zijn wit met een ovale vorm. Aan de ene zijde hebben ze de opdruk “10” en aan de andere zijde “PD155”.

{PRODUCTNAAM} 10 mg is beschikbaar in doordrukstrips van 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 en 100 filmomhulde tabletten en ziekenhuisverpakkingen van 200 (10 x 20) of 500 filmomhulde tabletten.

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

Registratiehouder en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

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

Oostenrijk

Sortis

België	Lipitor
Denemarken	Zarator
Finland	Lipitor
Duitsland	Sortis
Griekenland	Lipitor
Italië	Xarator
Luxemburg	Lipitor
Portugal	Zarator
Nederland	Lipitor
Spanje	Zarator
Zweden	Lipitor

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op {MM/JJJJ}.

[nationaal te implementeren]

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

{PRODUCTNAAM} 20 mg filmomhulde tabletten Atorvastatinecalcium

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is {PRODUCTNAAM} 20 mg en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u {PRODUCTNAAM} 20 mg inneemt
3. Hoe wordt {PRODUCTNAAM} 20 mg ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u {PRODUCTNAAM} 20 mg
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS {PRODUCTNAAM} 20 mg EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

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

{PRODUCTNAAM} wordt gebruikt om 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 van hartaandoeningen hebt, kan {PRODUCTNAAM} ook worden gebruikt om een dergelijk risico te verminderen zelfs als uw cholesterolniveaus normaal zijn. Een standaard cholesterolverlagend dieet moet tijdens de behandeling worden voortgezet.

Cholesterol is een van nature in het lichaam voorkomende stof die noodzakelijk is voor normale groei. Als er echter teveel cholesterol in uw bloed aanwezig is, kan het worden afgezet tegen de wanden van de bloedvaten, die uiteindelijk verstopt kunnen raken. Dit is één van de meest voorkomende oorzaken van hartaandoeningen. Het wordt aangenomen dat verhoogde cholesterolspiegels het risico van hartaandoeningen verhogen. Andere factoren die het risico van hartaandoeningen zullen verhogen zijn onder andere verhoogde bloeddruk, diabetes, toegenomen gewicht, gebrek aan lichaamsbeweging, roken of het in de familie voorkomen van hartaandoeningen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U {PRODUCTNAAM} 20 mg INNEEMT

Neem {PRODUCTNAAM} 20 mg niet in

als u overgevoelig (allergisch) bent voor {PRODUCTNAAM} of voor een soortgelijk geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het verlagen van lipiden in het bloed of voor één van de andere bestanddelen van het geneesmiddel – zie rubriek 5 voor nadere informatie.

- als u een ziekte die de lever aantast heeft of heeft gehad
- als u enige onverklaarde abnormale bloedsuitslagen voor leverfunctie heeft gehad
- als u een vrouw bent die kinderen kan krijgen en geen betrouwbare anticonceptie gebruikt
- als u zwanger bent, probeert zwanger te worden of borstvoeding geeft
- als u een spieraandoening heeft die myopathie wordt genoemd (herhaalde of onverklaarde spierpijn)

Wees extra voorzichtig met {PRODUCTNAAM} 20 mg

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

- 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 geschiedenis van spierproblemen
- Als u eerder spierproblemen heeft gehad tijdens behandeling met andere lipideverlagende geneesmiddelen (bijv. andere ‘statine-’ of ‘fibraat-’ geneesmiddelen)
- Als u regelmatig een grote hoeveelheid alcohol drinkt
- Als u ooit een leveraandoening heeft gehad
- Als u ouder bent dan 70 jaar
- Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt

Als één van deze waarschuwingen op u van toepassing is, zal uw arts een bloedonderzoek moeten doen vóór en mogelijk tijdens uw {PRODUCTNAAM} behandeling om uw kans op spiergerelateerde bijwerkingen te voorspellen.

Innemen van andere geneesmiddelen

Er is een aantal geneesmiddelen dat een wisselwerking kan hebben met {PRODUCTNAAM}:

- Geneesmiddelen die gebruikt worden om de manier waarop uw immuunsysteem werkt te veranderen, bijv. ciclosporine
- Bepaalde antibiotica of antischimmelmiddelen, bijv. erythromycine, clarithromycine, ketoconazol, itraconazol, rifampicine
- Andere geneesmiddelen om de lipidespiegels te reguleren, bijv. gemfibrozil, andere fibraten, nicotinezuurderivaten, colestipol
- Sommige calciumkanaalblokkers die gebruikt worden voor angina of verhoogde bloeddruk, bijv. nifedipine; geneesmiddelen om uw hartritme te reguleren, bijv. digoxine
- Sommige benzodiazepines die gebruikt worden bij angst en andere aandoeningen, bijv. nefazodon
- Proteaseremmers die gebruikt worden bij de behandeling van HIV
- Andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een wisselwerking hebben met {PRODUCTNAAM} zijn onder andere warfarine (hetgeen bloedstolling vermindert), orale anticonceptiva, fenytoïne (een middel tegen epileptische aanvallen) en antacida (middelen tegen maag- en darmstoornissen die aluminium of magnesium bevatten)

U dient het uw arts altijd te laten weten als u enig ander geneesmiddel gebruikt of onlangs gebruikt heeft, zelfs degene die zonder voorschrift verkrijgbaar zijn, omdat het zou kunnen dat ze een wisselwerking hebben.

Inname van {PRODUCTNAAM} 20 mg met voedsel en drank*Grapefruitsap*

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

Alcohol

Vermijd het drinken van teveel alcohol terwijl u dit geneesmiddel gebruikt. Zie rubriek 2 “Wees extra voorzichtig met {PRODUCTNAAM} 20 mg” voor nadere informatie.

Zwangerschap

Gebruik {PRODUCTNAAM} niet als u zwanger bent, als u denkt dat u zwanger zou kunnen zijn, of als u probeert zwanger te worden. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen gepaste anticonceptieve maatregelen te nemen.

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

Borstvoeding

Gebruik {PRODUCTNAAM} niet als u borstvoeding geeft.

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rijd niet indien dit geneesmiddel uw rijvaardigheid beïnvloedt.

Gebruik geen gereedschap of machines, als uw vermogen om ze te gebruiken wordt beïnvloed door dit geneesmiddel.

3. HOE WORDT {PRODUCTNAAM} INGENOMEN

De gebruikelijke startdosering van {PRODUCTNAAM} is 20 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 {PRODUCTNAAM} is 80 mg eenmaal daags.

{PRODUCTNAAM} 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 u echter wel uw tablet elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen.

Neem {PRODUCTNAAM} 20 mg altijd precies in, zoals uw arts u dat heeft verteld. Raadpleeg uw arts of apotheker als u daar niet zeker van bent.

Voordat met 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 {PRODUCTNAAM} 20 mg.

De behandelingsduur met {PRODUCTNAAM} 20 mg wordt bepaald door uw arts.

Raadpleeg alstublieft uw arts indien u denkt dat {PRODUCTNAAM} 20 mg te sterk of te weinig werkt.

Wat u moet doen als u meer van {PRODUCTNAAM} 20 mg heeft ingenomen dan u zou mogen

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

Wat u moet doen als u bent vergeten {PRODUCTNAAM} 20 mg 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 gebruik van {PRODUCTNAAM} 20 mg

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, stel deze dan aan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan {PRODUCTNAAM} 20 mg bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt. Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

De volgende bijwerkingen zijn belangrijk en vereisen onmiddellijk actie als u ze krijgt:

- Angioneurotisch oedeem (zwellen van het gezicht, de tong en de luchtpijp, hetgeen kan leiden tot ernstige ademhalingsmoeilijkheden). Dit is een zeer zeldzame bijwerking die, als ze optreedt, ernstig kan zijn. U dient onmiddellijk contact op te nemen met uw arts als dit gebeurt.
- Soms is bij patiënten afbraak of onstekingen van spierweefsel opgetreden, en zeer zelden ontwikkelde zich dit tot een ernstige, mogelijk levensbedreigende aandoening (ook wel 'rhabdomyolyse' genoemd). Als u spierzwakte, gevoeligheid van de spieren of spierpijn krijgt, in het bijzonder als u zich tegelijkertijd onwel voelt of koorts heeft, stop dan met het gebruik van {PRODUCTNAAM} en vertel het uw arts onmiddellijk.

Zeer zelden voorkomende aandoeningen treden op bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken (dit betekent dat er bij 9.999 van elke 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken, niet verwacht wordt dat deze bijwerkingen zullen optreden).

- Als u problemen krijgt als gevolg van onverwachte of ongebruikelijke bloedingen of kneuzingen, dan kan dit wijzen op een leveraandoening. Raadpleeg dan zo snel mogelijk uw arts.

Overige bijwerkingen van {PRODUCTNAAM}:

Zoals alle geneesmiddelen kan {PRODUCTNAAM} soms bijwerkingen veroorzaken bij sommige personen. Vaak voorkomende aandoeningen treden op bij tenminste 100 op de 10.000 patiënten, die {PRODUCTNAAM} gebruiken. (dit betekent dat bij tot 9.900 van elke 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken, niet verwacht wordt dat deze bijwerkingen zullen optreden).

Het zijn onder andere:

- Misselijkheid; buikpijn, verstopping, winderigheid, spijsverteringsstoornissen, hoofdpijn, spierpijn, zwakte, diarree, slapeloosheid, duizeligheid, pijn op de borst, allergische reacties, gevoelloosheid bij aanraking, gewrichtspijn en rugpijn, krachteloosheid, perifeer oedeem, jeuk.

Andere minder vaak voorkomende bijwerkingen werden gezien bij sommige patiënten die {PRODUCTNAAM} of andere soortgelijke geneesmiddelen gebruikten. Al deze effecten hoeven niet noodzakelijk verband te houden met het gebruik van deze geneesmiddelen. Soms voorkomende aandoeningen treden op bij minder dan 100 op de 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken (dit betekent dat er bij tenminste 9.900 van elke 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken, niet verwacht wordt dat deze bijwerkingen zullen optreden).

Deze zijn onder andere:

- Anorexia (verlies van eetlust); gevoelloosheid bij aanraking of tintelingen in vingers en tenen, braken, huiduitslag, spierkrampen, onverwachte bloedingen of kneuzingen, oorsuizen, gewichtstoename, geheugenverlies, netelroos, zich onwel voelen, impotentie, haaruitval, pancreatitis (ontsteking van de alvleesklier leidend tot maagpijn).

Zelden voorkomende aandoeningen treden op bij minder dan 10 op de 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken (dit betekent dat bij tenminste 9.990 van elke 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken, niet verwacht wordt dat deze bijwerkingen zullen optreden).

Deze zijn onder andere:

- Verminderde gevoeligheid van de huid bij lichte aanraking of bij pijn, gevoeligheid van de spieren, huiduitslag gepaard gaand met blaarvorming, perifeer oedeem (bijv. zwelling van de enkels), hepatitis (leverontsteking), geelzucht (gele verkleuring van de huid en het wit van de ogen), rhabdomyolyse (ernstige spierpijn en zwakte, vaak in combinatie met koorts).

Zeer zelden voorkomende aandoeningen treden op bij minder dan 1 op 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken (dit betekent dat er bij tenminste 9.999 van de 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken niet verwacht wordt dat deze bijwerkingen optreden).

Deze zijn onder andere:

- Angioneurotisch oedeem (zwellen van het gezicht, de tong en de luchtpijp die grote problemen met ademen veroorzaken), Stevens-Johnson syndroom (ernstige blaarvorming van de huid, mond, ogen en geslachtsdelen), erythema multiforme (huiduitslag met rode onregelmatige

vlekken). Verhoging en verlaging van bloedsuikerspiegels zijn ook waargenomen (Indien u diabetes heeft, dient u zorgvuldig uw bloedsuikerspiegels te volgen).

Wanneer bij u bijwerkingen optreden, informeer dan uw arts. Hij/zij zal dan beslissen over de te nemen stappen.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

5. HOE BEWAART U {PRODUCTNAAM} 20 mg

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.
Dit geneesmiddel hoeft niet op een speciale manier bewaard te worden.

Gebruik {PRODUCTNAAM} 20 mg niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doordrukstrip en de doos. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Gebruik {PRODUCTNAAM} 20 mg niet als u zichtbare verschijnselen van bederf bemerkt.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat {PRODUCTNAAM} 20 mg

Het werkzame bestanddeel van {PRODUCTNAAM} is atorvastatine. Elke tablet bevat 20 mg atorvastatine als atorvastatinecalcium trihydraat.

{PRODUCTNAAM} tabletten bevatten ook de inactieve bestanddelen: calciumcarbonaat, microkristallijne cellulose, lactose, croscarmellose natrium, polysorbaat 80, hydroxypropylcellulose en magnesiumstearaat.

De filmomhulling van {PRODUCTNAAM} 10 bevat hypromellose, macrogol 8000, titaniumdioxide (E 171), talk, simethicon, macrogolstearaat, sorbinezuur en candelillawas.

Hoe ziet {PRODUCTNAAM} 20 mg er uit en de inhoud van de verpakking

{PRODUCTNAAM} 20 mg filmomhulde tabletten zijn wit met een ovale vorm. Aan de ene zijde hebben ze de opdruk “20” en aan de andere zijde “PD156”.

{PRODUCTNAAM} 20 mg is beschikbaar in doordrukstrips van 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 en 100 filmomhulde tabletten en ziekenhuisverpakkingen van 200 (10 x 20) of 500 filmomhulde tabletten.

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

Registratiehouder en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

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

Oostenrijk

Sortis

België	Lipitor
Denemarken	Zarator
Finland	Lipitor
Duitsland	Sortis
Griekenland	Lipitor
Italië	Xarator
Luxemburg	Lipitor
Portugal	Zarator
Nederland	Lipitor
Spanje	Zarator
Zweden	Lipitor

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op {MM/JJJJ}.

[nationaal te implementeren]

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

{PRODUCTNAAM} 40 mg filmomhulde tabletten

Atorvastatinecalcium

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is {PRODUCTNAAM} 40 mg en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u {PRODUCTNAAM} 40 mg inneemt
3. Hoe wordt {PRODUCTNAAM} 40 mg ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u {PRODUCTNAAM} 40 mg
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS {PRODUCTNAAM} 40 mg EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

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

{PRODUCTNAAM} wordt gebruikt om 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 van hartaandoeningen hebt, kan {PRODUCTNAAM} ook worden gebruikt om een dergelijk risico te verminderen zelfs als uw cholesterolniveaus normaal zijn. Een standaard cholesterolverlagend dieet moet tijdens de behandeling worden voortgezet.

Cholesterol is een van nature in het lichaam voorkomende stof die noodzakelijk is voor normale groei. Als er echter teveel cholesterol in uw bloed aanwezig is, kan het worden afgezet tegen de wanden van de bloedvaten, die uiteindelijk verstopt kunnen raken. Dit is één van de meest voorkomende oorzaken van hartaandoeningen. Het wordt aangenomen dat verhoogde cholesterolspiegels het risico van hartaandoeningen verhogen. Andere factoren die het risico van hartaandoeningen zullen verhogen zijn onder andere verhoogde bloeddruk, diabetes, toegenomen gewicht, gebrek aan lichaamsbeweging, roken of het in de familie voorkomen van hartaandoeningen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U {PRODUCTNAAM} 40 mg INNEEMT

Neem {PRODUCTNAAM} 40 mg niet in

als u overgevoelig (allergisch) bent voor {PRODUCTNAAM} of voor een soortgelijk geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het verlagen van lipiden in het bloed of voor één van de andere bestanddelen van het geneesmiddel – zie rubriek 5 voor nadere informatie.

- als u een ziekte die de lever aantast heeft of heeft gehad
- als u enige onverklaarde abnormale bloedsuitslagen voor leverfunctie heeft gehad
- als u een vrouw bent die kinderen kan krijgen en geen betrouwbare anticonceptie gebruikt
- als u zwanger bent, probeert zwanger te worden of borstvoeding geeft
- als u een spieraandoening heeft die myopathie wordt genoemd (herhaalde of onverklaarde spierpijn)

Wees extra voorzichtig met {PRODUCTNAAM} 40 mg

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

- 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 geschiedenis van spierproblemen
- Als u eerder spierproblemen heeft gehad tijdens behandeling met andere lipideverlagende geneesmiddelen (bijv. andere ‘statine-‘ of ‘fibraat-‘ geneesmiddelen)
- Als u regelmatig een grote hoeveelheid alcohol drinkt
- Als u ooit een leveraandoening heeft gehad
- Als u ouder bent dan 70 jaar
- Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt

Als één van deze waarschuwingen op u van toepassing is, zal uw arts een bloedonderzoek moeten doen vóór en mogelijk tijdens uw {PRODUCTNAAM} behandeling om uw kans op spiergerelateerde bijwerkingen te voorspellen.

Innemen van andere geneesmiddelen

Er is een aantal geneesmiddelen dat een wisselwerking kan hebben met {PRODUCTNAAM}:

- Geneesmiddelen die gebruikt worden om de manier waarop uw immuunsysteem werkt te veranderen, bijv. ciclosporine
- Bepaalde antibiotica of antischimmelmiddelen, bijv. erythromycine, clarithromycine, ketoconazol, itraconazol, rifampicine
- Andere geneesmiddelen om de lipidespiegels te reguleren, bijv. gemfibrozil, andere fibraten, nicotinezuurderivaten, colestipol
- Sommige calciumkanaalblokkers die gebruikt worden voor angina of verhoogde bloeddruk, bijv. nifedipine; geneesmiddelen om uw hartritme te reguleren, bijv. digoxine
- Sommige benzodiazepines die gebruikt worden bij angst en andere aandoeningen, bijv. nefazodon
- Proteaseremmers die gebruikt worden bij de behandeling van HIV
- Andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een wisselwerking hebben met {PRODUCTNAAM} zijn onder andere warfarine (hetgeen bloedstolling vermindert), orale anticonceptiva, fenytoïne (een middel tegen epileptische aanvallen) en antacida (middelen tegen maag- en darmstoornissen die aluminium of magnesium bevatten)

U dient het uw arts altijd te laten weten als u enig ander geneesmiddel gebruikt of onlangs gebruikt heeft, zelfs degene die zonder voorschrift verkrijgbaar zijn, omdat het zou kunnen dat ze een wisselwerking hebben.

Inname van {PRODUCTNAAM} 40 mg met voedsel en drank*Grapefruitsap*

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

Alcohol

Vermijd het drinken van teveel alcohol terwijl u dit geneesmiddel gebruikt. Zie rubriek 2 “Wees extra voorzichtig met {PRODUCTNAAM} 40 mg” voor nadere informatie.

Zwangerschap

Gebruik {PRODUCTNAAM} niet als u zwanger bent, als u denkt dat u zwanger zou kunnen zijn, of als u probeert zwanger te worden. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen gepaste anticonceptieve maatregelen te nemen.

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

Borstvoeding

Gebruik {PRODUCTNAAM} niet als u borstvoeding geeft.

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rijd niet indien dit geneesmiddel uw rijvaardigheid beïnvloedt.

Gebruik geen gereedschap of machines, als uw vermogen om ze te gebruiken wordt beïnvloed door dit geneesmiddel.

3. HOE WORDT {PRODUCTNAAM} INGENOMEN

De gebruikelijke startdosering van {PRODUCTNAAM} is 40 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 {PRODUCTNAAM} is 80 mg eenmaal daags.

{PRODUCTNAAM} 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 u echter wel uw tablet elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen.

Neem {PRODUCTNAAM} 40 mg altijd precies in, zoals uw arts u dat heeft verteld. Raadpleeg uw arts of apotheker als u daar niet zeker van bent.

Voordat met 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 {PRODUCTNAAM} 40 mg.

De behandelingsduur met {PRODUCTNAAM} 40 mg wordt bepaald door uw arts.

Raadpleeg alstublieft uw arts indien u denkt dat {PRODUCTNAAM} 40 mg te sterk of te weinig werkt.

Wat u moet doen als u meer van {PRODUCTNAAM} 40 mg heeft ingenomen dan u zou mogen

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

Wat u moet doen als u bent vergeten {PRODUCTNAAM} 40 mg 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 gebruik van {PRODUCTNAAM} 40 mg

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, stel deze dan aan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan {PRODUCTNAAM} 40 mg bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt. Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

De volgende bijwerkingen zijn belangrijk en vereisen onmiddellijk actie als u ze krijgt:

- Angioneurotisch oedeem (zwellen van het gezicht, de tong en de luchtpijp, hetgeen kan leiden tot ernstige ademhalingsmoeilijkheden). Dit is een zeer zeldzame bijwerking die, als ze optreedt, ernstig kan zijn. U dient onmiddellijk contact op te nemen met uw arts als dit gebeurt.
- Soms is bij patiënten afbraak of onstekingen van spierweefsel opgetreden, en zeer zelden ontwikkelde zich dit tot een ernstige, mogelijk levensbedreigende aandoening (ook wel 'rhabdomyolyse' genoemd). Als u spierzwakte, gevoeligheid van de spieren of spierpijn krijgt, in het bijzonder als u zich tegelijkertijd onwel voelt of koorts heeft, stop dan met het gebruik van {PRODUCTNAAM} en vertel het uw arts onmiddellijk.

Zeer zelden voorkomende aandoeningen treden op bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken (dit betekent dat er bij 9.999 van elke 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken, niet verwacht wordt dat deze bijwerkingen zullen optreden).

- Als u problemen krijgt als gevolg van onverwachte of ongebruikelijke bloedingen of kneuzingen, dan kan dit wijzen op een leveraandoening. Raadpleeg dan zo snel mogelijk uw arts.

Overige bijwerkingen van {PRODUCTNAAM}:

Zoals alle geneesmiddelen kan {PRODUCTNAAM} soms bijwerkingen veroorzaken bij sommige personen. Vaak voorkomende aandoeningen treden op bij tenminste 100 op de 10.000 patiënten, die {PRODUCTNAAM} gebruiken. (dit betekent dat bij tot 9.900 van elke 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken, niet verwacht wordt dat deze bijwerkingen zullen optreden).

Het zijn onder andere:

- Misselijkheid; buikpijn, verstopping, winderigheid, spijsverteringsstoornissen, hoofdpijn, spierpijn, zwakte, diarree, slapeloosheid, duizeligheid, pijn op de borst, allergische reacties, gevoelloosheid bij aanraking, gewrichtspijn en rugpijn, krachteloosheid, perifeer oedeem, jeuk.

Andere minder vaak voorkomende bijwerkingen werden gezien bij sommige patiënten die {PRODUCTNAAM} of andere soortgelijke geneesmiddelen gebruikten. Al deze effecten hoeven niet noodzakelijk verband te houden met het gebruik van deze geneesmiddelen. Soms voorkomende aandoeningen treden op bij minder dan 100 op de 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken (dit betekent dat er bij tenminste 9.900 van elke 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken, niet verwacht wordt dat deze bijwerkingen zullen optreden).

Deze zijn onder andere:

- Anorexia (verlies van eetlust); gevoelloosheid bij aanraking of tintelingen in vingers en tenen, braken, huiduitslag, spierkrampen, onverwachte bloedingen of kneuzingen, oorsuizen, gewichtstoename, geheugenverlies, netelroos, zich onwel voelen, impotentie, haaruitval, pancreatitis (ontsteking van de alvleesklier leidend tot maagpijn).

Zelden voorkomende aandoeningen treden op bij minder dan 10 op de 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken (dit betekent dat er bij tenminste 9.990 van elke 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken, niet verwacht wordt dat deze bijwerkingen zullen optreden).

Deze zijn onder andere:

- Verminderde gevoeligheid van de huid bij lichte aanraking of bij pijn, gevoeligheid van de spieren, huiduitslag gepaard gaand met blaarvorming, perifeer oedeem (bijv. zwelling van de enkels), hepatitis (leverontsteking), geelzucht (gele verkleuring van de huid en het wit van de ogen), rhabdomyolyse (ernstige spierpijn en zwakte, vaak in combinatie met koorts).

Zeer zelden voorkomende aandoeningen treden op bij minder dan 1 op 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken (dit betekent dat er bij tenminste 9.999 van de 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken niet verwacht wordt dat deze bijwerkingen optreden).

Deze zijn onder andere:

- Angioneurotisch oedeem (zwellen van het gezicht, de tong en de luchtpijp die grote problemen met ademen veroorzaken), Stevens-Johnson syndroom (ernstige blaarvorming van de huid, mond, ogen en geslachtsdelen), erythema multiforme (huiduitslag met rode onregelmatige

vlekken). Verhoging en verlaging van bloedsuikerspiegels zijn ook waargenomen (Indien u diabetes heeft, dient u zorgvuldig uw bloedsuikerspiegels te volgen).

Wanneer bij u bijwerkingen optreden, informeer dan uw arts. Hij/zij zal dan beslissen over de te nemen stappen.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

5. HOE BEWAART U {PRODUCTNAAM} 40 mg

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.
Dit geneesmiddel hoeft niet op een speciale manier bewaard te worden.

Gebruik {PRODUCTNAAM} 40 mg niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doordrukstrip en de doos. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Gebruik {PRODUCTNAAM} 40 mg niet als u zichtbare verschijnselen van bederf bemerkt.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat {PRODUCTNAAM} 40 mg

Het werkzame bestanddeel van {PRODUCTNAAM} is atorvastatine. Elke tablet bevat 40 mg atorvastatine als atorvastatinecalcium trihydraat.

{PRODUCTNAAM} tabletten bevatten ook de inactieve bestanddelen: calciumcarbonaat, microkristallijne cellulose, lactose, croscarmellose natrium, polysorbaat 80, hydroxypropylcellulose en magnesiumstearaat.

De filmomhulling van {PRODUCTNAAM} 10 bevat hypromellose, macrogol 8000, titaniumdioxide (E 171), talk, simethicon, macrogolstearaat, sorbinezuur en candelillawas.

Hoe ziet {PRODUCTNAAM} 40 mg er uit en de inhoud van de verpakking

{PRODUCTNAAM} 40 mg filmomhulde tabletten zijn wit met een ovale vorm. Aan de ene zijde hebben ze de opdruk “40” en aan de andere zijde “PD157”.

{PRODUCTNAAM} 40 mg is beschikbaar in doordrukstrips van 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 en 100 filmomhulde tabletten en ziekenhuisverpakkingen van 200 (10 x 20) of 500 filmomhulde tabletten.

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

Registratiehouder en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

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

Oostenrijk

Sortis

België	Lipitor
Denemarken	Zarator
Finland	Lipitor
Duitsland	Sortis
Griekenland	Lipitor
Italië	Xarator
Luxemburg	Lipitor
Portugal	Zarator
Nederland	Lipitor
Spanje	Zarator
Zweden	Lipitor

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op {MM/JJJJ}.

[nationaal te implementeren]

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

{PRODUCTNAAM} 80 mg filmomhulde tabletten

Atorvastatinecalcium

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is {PRODUCTNAAM} 80 mg en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u {PRODUCTNAAM} 80 mg inneemt
3. Hoe wordt {PRODUCTNAAM} 80 mg ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u {PRODUCTNAAM} 80 mg
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS {PRODUCTNAAM} 80 mg EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

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

{PRODUCTNAAM} wordt gebruikt om 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 van hartaandoeningen hebt, kan {PRODUCTNAAM} ook worden gebruikt om een dergelijk risico te verminderen zelfs als uw cholesterolniveaus normaal zijn. Een standaard cholesterolverlagend dieet moet tijdens de behandeling worden voortgezet.

Cholesterol is een van nature in het lichaam voorkomende stof die noodzakelijk is voor normale groei. Als er echter teveel cholesterol in uw bloed aanwezig is, kan het worden afgezet tegen de wanden van de bloedvaten, die uiteindelijk verstopt kunnen raken. Dit is één van de meest voorkomende oorzaken van hartaandoeningen. Het wordt aangenomen dat verhoogde cholesterolspiegels het risico van hartaandoeningen verhogen. Andere factoren die het risico van hartaandoeningen zullen verhogen zijn onder andere verhoogde bloeddruk, diabetes, toegenomen gewicht, gebrek aan lichaamsbeweging, roken of het in de familie voorkomen van hartaandoeningen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U {PRODUCTNAAM} 80 mg INNEEMT

Neem {PRODUCTNAAM} 80 mg niet in

als u overgevoelig (allergisch) bent voor {PRODUCTNAAM} of voor een soortgelijk geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het verlagen van lipiden in het bloed of voor één van de andere bestanddelen van het geneesmiddel – zie rubriek 5 voor nadere informatie.

- als u een ziekte die de lever aantast heeft of heeft gehad
- als u enige onverklaarde abnormale bloedsuitslagen voor leverfunctie heeft gehad
- als u een vrouw bent die kinderen kan krijgen en geen betrouwbare anticonceptie gebruikt
- als u zwanger bent, probeert zwanger te worden of borstvoeding geeft
- als u een spieraandoening heeft die myopathie wordt genoemd (herhaalde of onverklaarde spierpijn)

Wees extra voorzichtig met {PRODUCTNAAM} 80 mg

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

- 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 geschiedenis van spierproblemen
- Als u eerder spierproblemen heeft gehad tijdens behandeling met andere lipideverlagende geneesmiddelen (bijv. andere ‘statine-’ of ‘fibraat-’ geneesmiddelen)
- Als u regelmatig een grote hoeveelheid alcohol drinkt
- Als u ooit een leveraandoening heeft gehad
- Als u ouder bent dan 70 jaar
- Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt

Als één van deze waarschuwingen op u van toepassing is, zal uw arts een bloedonderzoek moeten doen vóór en mogelijk tijdens uw {PRODUCTNAAM} behandeling om uw kans op spiergerelateerde bijwerkingen te voorspellen.

Innemen van andere geneesmiddelen

Er is een aantal geneesmiddelen dat een wisselwerking kan hebben met {PRODUCTNAAM}:

- Geneesmiddelen die gebruikt worden om de manier waarop uw immuunsysteem werkt te veranderen, bijv. ciclosporine
- Bepaalde antibiotica of antischimmelmiddelen, bijv. erythromycine, clarithromycine, ketoconazol, itraconazol, rifampicine
- Andere geneesmiddelen om de lipidespiegels te reguleren, bijv. gemfibrozil, andere fibraten, nicotinezuurderivaten, colestipol
- Sommige calciumkanaalblokkers die gebruikt worden voor angina of verhoogde bloeddruk, bijv. nifedipine; geneesmiddelen om uw hartritme te reguleren, bijv. digoxine
- Sommige benzodiazepines die gebruikt worden bij angst en andere aandoeningen, bijv. nefazodon
- Proteaseremmers die gebruikt worden bij de behandeling van HIV
- Andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een wisselwerking hebben met {PRODUCTNAAM} zijn onder andere warfarine (hetgeen bloedstolling vermindert), orale anticonceptiva, fenytoïne (een middel tegen epileptische aanvallen) en antacida (middelen tegen maag- en darmstoornissen die aluminium of magnesium bevatten)

U dient het uw arts altijd te laten weten als u enig ander geneesmiddel gebruikt of onlangs gebruikt heeft, zelfs degene die zonder voorschrift verkrijgbaar zijn, omdat het zou kunnen dat ze een wisselwerking hebben.

Inname van {PRODUCTNAAM} 80 mg met voedsel en drank*Grapefruitsap*

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

Alcohol

Vermijd het drinken van teveel alcohol terwijl u dit geneesmiddel gebruikt. Zie rubriek 2 “Wees extra voorzichtig met {PRODUCTNAAM} 80 mg” voor nadere informatie.

Zwangerschap

Gebruik {PRODUCTNAAM} niet als u zwanger bent, als u denkt dat u zwanger zou kunnen zijn, of als u probeert zwanger te worden. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen gepaste anticonceptieve maatregelen te nemen.

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

Borstvoeding

Gebruik {PRODUCTNAAM} niet als u borstvoeding geeft.

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rijd niet indien dit geneesmiddel uw rijvaardigheid beïnvloedt.

Gebruik geen gereedschap of machines, als uw vermogen om ze te gebruiken wordt beïnvloed door dit geneesmiddel.

3. HOE WORDT {PRODUCTNAAM} INGENOMEN

De gebruikelijke startdosering van {PRODUCTNAAM} is 80 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 {PRODUCTNAAM} is 80 mg eenmaal daags.

{PRODUCTNAAM} 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 u echter wel uw tablet elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen.

Neem {PRODUCTNAAM} 80 mg altijd precies in, zoals uw arts u dat heeft verteld. Raadpleeg uw arts of apotheker als u daar niet zeker van bent.

Voordat met 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 {PRODUCTNAAM} 80 mg.

De behandelingsduur met {PRODUCTNAAM} 80 mg wordt bepaald door uw arts.

Raadpleeg alstublieft uw arts indien u denkt dat {PRODUCTNAAM} 80 mg te sterk of te weinig werkt.

Wat u moet doen als u meer van {PRODUCTNAAM} 80 mg heeft ingenomen dan u zou mogen

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

Wat u moet doen als u bent vergeten {PRODUCTNAAM} 80 mg 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 gebruik van {PRODUCTNAAM} 80 mg

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, stel deze dan aan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan {PRODUCTNAAM} 80 mg bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt. Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

De volgende bijwerkingen zijn belangrijk en vereisen onmiddellijk actie als u ze krijgt:

- Angioneurotisch oedeem (zwellen van het gezicht, de tong en de luchtpijp, hetgeen kan leiden tot ernstige ademhalingsmoeilijkheden). Dit is een zeer zeldzame bijwerking die, als ze optreedt, ernstig kan zijn. U dient onmiddellijk contact op te nemen met uw arts als dit gebeurt.
- Soms is bij patiënten afbraak of onstekingen van spierweefsel opgetreden, en zeer zelden ontwikkelde zich dit tot een ernstige, mogelijk levensbedreigende aandoening (ook wel 'rhabdomyolyse' genoemd). Als u spierzwakte, gevoeligheid van de spieren of spierpijn krijgt, in het bijzonder als u zich tegelijkertijd onwel voelt of koorts heeft, stop dan met het gebruik van {PRODUCTNAAM} en vertel het uw arts onmiddellijk.

Zeer zelden voorkomende aandoeningen treden op bij minder dan 1 op de 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken (dit betekent dat er bij 9.999 van elke 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken, niet verwacht wordt dat deze bijwerkingen zullen optreden).

- Als u problemen krijgt als gevolg van onverwachte of ongebruikelijke bloedingen of kneuzingen, dan kan dit wijzen op een leveraandoening. Raadpleeg dan zo snel mogelijk uw arts.

Overige bijwerkingen van {PRODUCTNAAM}:

Zoals alle geneesmiddelen kan {PRODUCTNAAM} soms bijwerkingen veroorzaken bij sommige personen. Vaak voorkomende aandoeningen treden op bij tenminste 100 op de 10.000 patiënten, die {PRODUCTNAAM} gebruiken. (dit betekent dat bij tot 9.900 van elke 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken, niet verwacht wordt dat deze bijwerkingen zullen optreden).

Het zijn onder andere:

- Misselijkheid; buikpijn, verstopping, winderigheid, spijsverteringsstoornissen, hoofdpijn, spierpijn, zwakte, diarree, slapeloosheid, duizeligheid, pijn op de borst, allergische reacties, gevoelloosheid bij aanraking, gewrichtspijn en rugpijn, krachteloosheid, perifeer oedeem, jeuk.

Andere minder vaak voorkomende bijwerkingen werden gezien bij sommige patiënten die {PRODUCTNAAM} of andere soortgelijke geneesmiddelen gebruikten. Al deze effecten hoeven niet noodzakelijk verband te houden met het gebruik van deze geneesmiddelen. Soms voorkomende aandoeningen treden op bij minder dan 100 op de 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken (dit betekent dat er bij tenminste 9.900 van elke 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken, niet verwacht wordt dat deze bijwerkingen zullen optreden).

Deze zijn onder andere:

- Anorexia (verlies van eetlust); gevoelloosheid bij aanraking of tintelingen in vingers en tenen, braken, huiduitslag, spierkrampen, onverwachte bloedingen of kneuzingen, oorsuizen, gewichtstoename, geheugenverlies, netelroos, zich onwel voelen, impotentie, haaruitval, pancreatitis (ontsteking van de alvleesklier leidend tot maagpijn).

Zelden voorkomende aandoeningen treden op bij minder dan 10 op de 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken (dit betekent dat bij tenminste 9.990 van elke 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken, niet verwacht wordt dat deze bijwerkingen zullen optreden).

Deze zijn onder andere:

- Verminderde gevoeligheid van de huid bij lichte aanraking of bij pijn, gevoeligheid van de spieren, huiduitslag gepaard gaand met blaarvorming, perifeer oedeem (bijv. zwelling van de enkels), hepatitis (leverontsteking), geelzucht (gele verkleuring van de huid en het wit van de ogen), rhabdomyolyse (ernstige spierpijn en zwakte, vaak in combinatie met koorts).

Zeer zelden voorkomende aandoeningen treden op bij minder dan 1 op 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken (dit betekent dat er bij tenminste 9.999 van de 10.000 patiënten die {PRODUCTNAAM} gebruiken niet verwacht wordt dat deze bijwerkingen optreden).

Deze zijn onder andere:

- Angioneurotisch oedeem (zwellen van het gezicht, de tong en de luchtpijp die grote problemen met ademen veroorzaken), Stevens-Johnson syndroom (ernstige blaarvorming van de huid, mond, ogen en geslachtsdelen), erythema multiforme (huiduitslag met rode onregelmatige

vlekken). Verhoging en verlaging van bloedsuikerspiegels zijn ook waargenomen (Indien u diabetes heeft, dient u zorgvuldig uw bloedsuikerspiegels te volgen).

Wanneer bij u bijwerkingen optreden, informeer dan uw arts. Hij/zij zal dan beslissen over de te nemen stappen.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

5. HOE BEWAART U {PRODUCTNAAM} 80 mg

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.
Dit geneesmiddel hoeft niet op een speciale manier bewaard te worden.

Gebruik {PRODUCTNAAM} 80 mg niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doordrukstrip en de doos. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Gebruik {PRODUCTNAAM} 80 mg niet als u zichtbare verschijnselen van bederf bemerkt.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat {PRODUCTNAAM} 80 mg

Het werkzame bestanddeel van {PRODUCTNAAM} is atorvastatine. Elke tablet bevat 80 mg atorvastatine als atorvastatinecalcium trihydraat.

{PRODUCTNAAM} tabletten bevatten ook de inactieve bestanddelen: calciumcarbonaat, microkristallijne cellulose, lactose, croscarmellose natrium, polysorbaat 80, hydroxypropylcellulose en magnesiumstearaat.

De filmomhulling van {PRODUCTNAAM} 10 bevat hypromellose, macrogol 8000, titaniumdioxide (E 171), talk, simethicon, macrogolstearaat, sorbinezuur en candelillawas.

Hoe ziet {PRODUCTNAAM} 80 mg er uit en de inhoud van de verpakking

{PRODUCTNAAM} 80 mg filmomhulde tabletten zijn wit met een ovale vorm. Aan de ene zijde hebben ze de opdruk “80” en aan de andere zijde “PD158”.

{PRODUCTNAAM} 80 mg is beschikbaar in doordrukstrips van 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 en 100 filmomhulde tabletten en ziekenhuisverpakkingen van 200 (10 x 20) of 500 filmomhulde tabletten.

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

Registratiehouder en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

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

Oostenrijk

Sortis

België	Lipitor
Denemarken	Zarator
Finland	Lipitor
Duitsland	Sortis
Griekenland	Lipitor
Italië	Xarator
Luxemburg	Lipitor
Portugal	Zarator
Nederland	Lipitor
Spanje	Zarator
Zweden	Lipitor

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op {MM/JJJJ}.

[nationaal te implementeren]