

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT INNEHAVARE AV
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

Medlemsstat	Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringssätt
Österrike	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	10mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Österrike	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	20mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Österrike	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	40mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Österrike	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	80mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Belgien	Pfizer S.A.	Lipitor	10mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Belgien	Pfizer S.A.	Lipitor	20mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Belgien	Pfizer S.A.	Lipitor	40mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Belgien	Pfizer S.A.	Lipitor	80mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Danmark	Pfizer ApS	Zarator	10mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Danmark	Pfizer ApS	Zarator	20mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Danmark	Pfizer ApS	Zarator	40mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Danmark	Pfizer ApS	Zarator	80mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Finland	Pfizer Oy	Lipitor	10mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Finland	Pfizer Oy	Lipitor	20mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Finland	Pfizer Oy	Lipitor	40mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Finland	Pfizer Oy	Lipitor	80mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Tyskland	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	10mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Tyskland	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	20mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Tyskland	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	40mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Tyskland	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	80mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

Medlemsstat	Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Grekland	Pfizer Hellas AE	Lipitor	10mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Grekland	Pfizer Hellas AE	Lipitor	20mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Grekland	Pfizer Hellas AE	Lipitor	40mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Grekland	Pfizer Hellas AE	Lipitor	80mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Italien	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	10mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Italien	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	20mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Italien	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	40mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Italien	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	80mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Luxemburg	Pfizer S.A.	Lipitor	10mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Luxemburg	Pfizer S.A.	Lipitor	20mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Luxemburg	Pfizer S.A.	Lipitor	40mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Luxemburg	Pfizer S.A.	Lipitor	80mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Nederländerna	Pfizer bv	Lipitor	10mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Nederländerna	Pfizer bv	Lipitor	20mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Nederländerna	Pfizer bv	Lipitor	40mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Nederländerna	Pfizer bv	Lipitor	80mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	10mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	20mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	40mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Portugal	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	80mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Spanien	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	10mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

Medlemsstat	Innehavare av godkännande för försäljning	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringssätt
Spanien	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	20mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Spanien	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	40mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Spanien	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	80mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Sverige	Pfizer AB	Lipitor	10mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Sverige	Pfizer AB	Lipitor	20mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Sverige	Pfizer AB	Lipitor	40mg	Filmdragerad tablett	Oral användning
Sverige	Pfizer AB	Lipitor	80mg	Filmdragerad tablett	Oral användning

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV ATORVASTATIN

(Sortis och synonymer - se bilaga I)

Sortis och synonymer innehåller atorvastatin, en välkänd substans som hämmar enzymet HMG-CoA-reduktas (statin), registrerad i EU sedan 1996 genom förfarandet för ömsesidigt erkännande och nationella förfaranden. Godkända indikationer för atorvastatin är för närvarande följande:

- Som kosttillskott för att sänka höga värden av kolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B och triglycerider hos patienter med primär hyperkolesterolemi, inklusive familjär hyperkolesterolemi (heterozygot variant) eller kombinerad (blandad) hyperlipidemi (motsvarande typ IIa och IIb i Fredricksons klassificeringssystem) när reaktionen på dietariska och andra icke-farmakologiska åtgärder är otillräckliga.
- För att sänka höga värden av total-C och LDL-C hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi, som ett komplement till andra blodfettsänkande behandlingar (t.ex. LDL-aferesi) eller om sådana behandlingar inte finns tillgängliga.

Bakgrundsinformation om typ-II-ändringen genom förfarandet för ömsesidigt erkännande

I den ursprungliga dokumentationen för typ II-ändring som lämnades in inför förfarandet för ömsesidigt erkännande hävdade den sökande följande indikation:

“Förebyggande av hjärt-kärlsjukdom hos patienter med flera riskfaktorer (t.ex. typ 2-diabetes med en riskfaktor och patienter med högt blodtryck och tre riskfaktorer) med normala eller förhöjda kolesterolvärden men utan kliniskt konstaterad kranskärlssjukdom”.

Formuleringen bygger på resultaten från två randomiserade, kontrollerade studier av atorvastatin 10 mg för primär prevention av hjärt-kärlsjukdom. ASCOT-LLA-studien genomfördes på 10 000 patienter (40-79 år) med normala till lätt förhöjda kolesterolvärden, ingen tidigare hjärtinfarkt (MI) eller behandling för kärlkramp men med förhöjt blodtryck och minst tre andra riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom. Syftet med studien var att utvärdera effekterna av atorvastatin på dödlig och icke-dödlig kranskärlssjukdom. Atorvastatin sänkte antalet fall av kranskärlssjukdom och hjärt-kärlsjukdom, stroke och revaskulariseringsförfaranden i hela försökspopulationen. I delgruppsanalyserna utifrån kön (81 procent män, 19 procent kvinnor) kunde man emellertid konstatera att atorvastatin hade en gynnsam effekt på män, men att ingen sådan effekt kunde säkerställas hos kvinnor, och att den totala dödligheten och dödligheten i hjärt-kärlsjukdomar var numeriskt högre (ej signifikant) bland de kvinnliga patienterna. CARDS-studien genomfördes på 2 838 patienter (40-75 år) med normala till något förhöjda kolesterolnivåer, med typ 2-diabetes och en ytterligare riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom och utan kliniskt evident kranskärlssjukdom. Atorvastatin medförde en kraftig sänkning av antalet fall av allvarlig hjärt-kärlsjukdom, dödlig och icke-dödlig akut hjärtinfarkt (AMI) och symptomfri hjärtinfarkt (silent MI) samt stroke.

I den slutliga utvärderingsrapporten (den 1 november 2005) föreslog referenslandet, och innehavaren av godkännande för försäljning gick med på, indikationen

“Förebyggande av hjärt-kärlsjukdom hos patienter med typ 2-diabetes och en ytterligare riskfaktor med normala eller lätt förhöjda kolesterolvärden, utan kliniskt påvisbar kranskärlssjukdom”

för att därigenom begränsa indikationen till den population som ingick i CARD-studien och förpassa resultaten från ASCOT-LLA-studien till en beskrivning i avdelning 5.1. i produktresumén, på grund av bristen på påvisbar effekt i den kvinnliga delgruppen.

I slutfasen av förfarandet för ömsesidigt erkännande förelåg det en skillnad mellan medlemsstaterna vad gällde formuleringen av den föreslagna indikationen, som på ett korrekt sätt återspeglade data från ASCOT-LLA- och CARDS-studien och som i realiteten undantog behandling av icke-diabetiker, och

en officiell begäran om förlikningsförfarande ingavs av Spanien till CHMP den 1 december 2005. I sitt plenarsammanträde i december antog CHMP en frågelista (LoQ) som fokuserade på följande punkter:

1. Hur man på ett korrekt sätt i produktresumén skulle kunna återge bristen på märkbar effekt för atorvastatin för det gemensamma primära utvärderingskriteriet och flera sekundära utvärderingskriterier för den kvinnliga delgruppen.
2. Om man skulle utesluta ASCOT-LLA-studiens målpopulation från den föreslagna indikationen, för att därigenom utesluta behandling av icke-diabetiska patienter med hög risk för hjärt-kärlsjukdomar.
3. Om atorvastatinets skyddande effekt vad gäller hjärt-kärlsjukdom är högre när det används i kombination med speciella blodtryckssänkande behandlingar och om detta bör framgå av produktresumén.
4. I vilken utsträckning den påstådda terapeutiska indikationen kunde tillämpas på andra atorvastatin-doser än dem som provats i CARDS- och ASCOT-LLA-studierna.
5. En översikt över de godkända indikationerna för atorvastatin baserad på ASCOT-LLA- och CARDS-studierna i hela EU.

Översikt över den kliniska effekten

Den fråga som i första hand diskuterades av CHMP var resultaten från ASCOT-LLA-studien, i första hand bristen på etablerad gynnsam effekt och negativa mortalitetstrender i den kvinnliga delgruppen och, för det andra, effekten av den konstaterade samverkan mellan det blodtryckssänkande medlet amlodipin och atorvastatin för huvudstudiens resultat för vissa delgrupper. Atorvastatin medförde en betydande sänkning av antalet fall av kranskärls- och hjärt-kärlsjukdomar, stroke och revaskulariseringsförfaranden i hela studiepopulationen, men ingen gynnsam effekt kunde konstateras i den kvinnliga delgruppen och den totala dödligheten och dödligheten i hjärt-kärlsjukdomar var numeriskt större (ej signifikant) hos kvinnliga patienter. För att sätta in resultaten från ASCOT-LLA i ett bredare perspektiv och ytterligare öka säkerheten och fördelarna med atorvastatin i samband med primär förebyggande behandling av hjärt-kärlsjukdomar, oavsett kön, har den sökande ingett i) en kortfattad översikt över data som gäller kön från andra kliniska försök med statin, ii) forskarsamhällets nuvarande ståndpunkt när det gäller rekommenderad behandling av hjärt-kärlsjukdom hos kvinnor, iii) nyckelresultat per kön från ASCOT-LLA och CARDS som särskilt lyfter fram likheter mellan de olika studierna, och iv) hänvisningar till gällande regelverk och vetenskapliga begränsningar när det gäller att tolka resultaten från delgruppsanalyserna.

Den sökande har lagt fram argument för ståndpunkten att resultaten för kvinnor i ASCOT-LLA baserade på delgruppsanalyser förmodligen är slumpmässiga resultat som inte kan anses vara tillräckligt vetenskapligt underbyggda för att utgöra grund för att ändra reglerna. Dessutom har den sökande lämnat en adekvat och objektiv motivering för att inte införa en restriktion som utesluter kvinnor från den föreslagna indikationen med tanke på aktuella kunskaper om de gynnsamma effekterna av statinbehandling totalt och även för kvinnor, inklusive försöksresultat, riktlinjer och internationella rekommendationer.

Den viktigaste invändningen gällde ”risken för hjärt-kärlsjukdom”. Det står klart att den åldersjusterade absoluta fördelen med primär hjärt-kärlsjukdomsprevention är mycket lägre för kvinnor än för män, eftersom kvinnor har en mycket lägre risk för hjärt-kärlsjukdomar i samma åldersgrupp. För att man skall erhålla samma absoluta effekt med atorvastatin hos båda könen är det därför nödvändigt att behandla kvinnor som har samma absoluta risk som män, dvs. kvinnor med flera ytterligare riskfaktorer, såsom högre ålder, klimakteriet etc. Läkaren bör ha i åtanke att beslutet att behandla kvinnor bör baseras inte bara på riktlinjerna för klinisk behandling, utan dessutom på en utredning av den absoluta risken för hjärt-kärlsjukdomar, där man tar hänsyn till kön, ålder, rökning,

blodtryck, kolesterol etc. (t.ex. genom att använda Score och Framingham). CHMP håller därför med om att ett uteslutande av kvinnor från indikationen skulle beröva en viktig delgrupp av populationen atorvastatinbehandling om deras risk för hjärt-kärlsjukdom motiverar en sådan behandling, och anser att ovanstående resultat i den kvinnliga delgruppen av ASCOT-LLA bör återspeglas i avdelning 5.1 av produktresumén.

När det gäller den interaktion som kunde observeras mellan atorvastatin och amlodipin, anger de data som bedömts att denna samverkan har tveksam klinisk relevans, om den överhuvudtaget föreligger, och inte motiverar ytterligare bestämmelser för förskrivning av produkten. Trots detta ansåg CHMP det vara relevant att låta dessa resultat återspeglas och att ta med nedanstående uttalande i avsnittet som sammanfattar resultaten från ASCOT-LLA i avdelning 5.1 i produktresumén.

En punkt som ägnades mindre uppmärksamhet var möjligheten att tillämpa resultaten från studierna på övriga fördelar med atorvastatin. CHMP håller med om att det inte finns någon anledning att tro att högre doser skulle få lägre effekt än den dos på 10 mg som anges i den godkända indikationen, oberoende av individuella målnivåer för kolesterol och möjligheterna till en annan säkerhetsprofil för högre doser. Rätt plats för dosrekommendationer är avdelning 4.2 i produktresumén, inte avdelning 4.1, och adekvata doseringsrekommendationer har lagts till.

Slutligen har det förekommit många diskussioner om en formulering av indikationen som på bästa sätt återspeglar resultaten från de utvärderade studierna. Trots att CHMP godkänner den sökandes begäran att inte exkludera kvinnor och icke-diabetiker från indikationen, betraktar CHMP den uppgivna indikationen, som återspeglar patientpopulationerna i ASCOT-LLA och CARDS, som alltför bred. Många av patienterna var verkligen lågriskpatienter, framför allt kvinnorna i ASCOT-LLA. Försöksresultaten visar att för vissa lågriskdelgrupper som ingick i studien, och som motsvarade stora populationer, var behandling förmodligen inte försvarbar med nuvarande kunskaper, och att godkänna en sådan indikation skulle resultera i behandling av många patienter som inte har någon nytta av blodfettsänkande behandling. CHMP anser därför att man bör begränsa indikationen till patienter som har hög risk för en första hjärt-kärlsjukdom, vilket skulle tvinga den förskrivande läkaren att göra en individuell riskbedömning, snarare än att följa en viss mall för att fatta beslut om behandlingen.

I ljuset av ovanstående drar CHMP slutsatsen att indikationen för atorvastatin *“Förebyggande av hjärt-kärlsjukdom hos patienter som bedöms ha en hög risk att för första gången drabbas av hjärt-kärlsjukdomar, som ett komplement till korrigering av övriga riskfaktorer”* på ett korrekt sätt återspeglar tillgängliga data.

Allmän slutsats om nytta/risk

Vid sitt sammanträde den 20-23 mars 2006 behandlade CHMP de data om effekterna som lagts fram av innehavaren av godkännande för försäljning och drog slutsatsen att det hade visats att atorvastatin, som ett komplement till en korrigering av andra riskfaktorer, var effektivt när det gällde att förebygga hjärt-kärlsjukdom hos patienter som bedömdes ha hög risk för sin första hjärt-kärlsjukdom.

CHMP rekommenderade godkännandet av en typ II-ändring för att utöka indikationen.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN

CHMP förordar en ändring av produktresumén med beaktande av följande:

- CHMP har behandlat den framställan som gjorts enligt artikel 6.12 i kommissionens förordning (EG) nr 1084/2003, för atorvastatin (Sortis och synonymer - se bilaga I).
- Innehavaren av godkännande för försäljning har använt den text som föreslogs av CHMP i produktresumén.
 - Det föreslås att följande indikation läggs till i avdelning 4.1:

Förebyggande av hjärt-kärlsjukdom hos patienter som bedöms ha en hög risk för att för första gången drabbas av hjärt-kärlsjukdom (se avdelning 5.1) som ett komplement till en korrigering av övriga riskfaktorer.

- Doseringsanvisningen i avdelning 4.2 har ändrats som följer:
I de primära preventiva försöken var dosen 10 mg/dag. Högre doser kan vara nödvändiga för att uppnå (LDL-)kolesterolnivåer i enlighet med nuvarande riktlinjer.
- Avdelning 5.1 har uppdaterats för att inkludera resultaten från ASCOT-LLA- och CARDS-studierna enligt följande:

Förebyggande av hjärt-kärlsjukdom

Effekterna av atorvastatin på dödlig och icke-dödlig hjärt-kärlsjukdom utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Patienterna led av högt blodtryck, de var 40-79 år, hade inte tidigare drabbats av hjärtinfarkt eller behandlats mot kärlkramp och hade TC-nivåer $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Samtliga patienter hade minst tre av de fördefinierade riskfaktorerna för hjärt-kärlsjukdom: man, ålder ≥ 55 år, rökare, diabetes, historia av kranskärlssjukdom hos första gradens släkting, TC:HDL-C > 6 , perifer kärlsjukdom, vänstersidig hjärtmuskelf hypertrofi, tidigare cerebrovaskulär sjukdom, specifik ECG-avvikelse, proteinuri/albuminuri. Inte alla patienter ansågs ha hög risk för att för första gången drabbas av hjärt-kärlsjukdom. Patienterna behandlades med blodtryckssänkande medel (amlodipin eller atenolol-baserad behandling) och antingen atorvastatin 10 mg dagligen (n=5168) eller placebo (n=5137).

Den absoluta och relativa risksänkande effekten av atorvastatin var som följer:

Sjukdom	Relativ risk-reduktion (%)	Antal sjukdomar (Sortis mot placebo)	Absolut risk-reduktion (¹) (%)	p-värde
Dödlig CHD och icke-dödlig MI	36 %	100 mot 154	1,1 %	0,0005
CHD och revaskulariseringsprocesser totalt	20 % 29 %	389 mot 483 178 mot 247	1,9 % 1,4 %	0,0008 0,0006
Kranskärlsjukdomar totalt				

(¹) Baserat på skillnaden i ojusterade siffror för antal sjukdomsfall under en genomsnittlig uppföljningsperiod av 3,3 år.

CHD = coronary heart disease (hjärt-kärlsjukdom); MI = myocardial infarction (hjärtinfarkt).

Den totala dödligheten och dödligheten i hjärt-kärlsjukdomar minskades inte signifikativt (185 mot 212 sjukdomsfall, $p=0,17$ och 74 mot 82 sjukdomar, $p=0,51$). I delgruppsanalysen per kön (81 % män, 19 % kvinnor) kunde man konstatera en gynnsam effekt av atorvastatin hos män, men en sådan gynnsam effekt kunde inte fastställas hos kvinnor, förmodligen på grund av den låga sjukdomsfrekvensen i den kvinnliga delgruppen. Antalet dödsfall och antalet dödsfall i hjärt-kärlsjukdomar var numeriskt högre bland kvinnliga patienter (38 mot 30 och 17 mot 12), men detta var inte statistiskt signifikant. Det förekom en signifikant behandlingsinterferens från primärbehandling för högt blodtryck. Det primära utvärderingskriteriet (dödlig hjärt-kärlsjukdom och icke-dödlig MI) minskades signifikant av atorvastatin hos patienter som behandlades med Amlodipin (HR 0,47 (0,32-0,69) $p=0,00008$), men inte hos patienter som behandlades med Atenolol (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Atorvastatinets effekt på dödlig och icke-dödlig hjärt-kärlsjukdom undersöktes också i en randomiserad, dubbelblind, multicenter, placebokontrollerad studie, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) för patienter med typ 2-diabetes, 40-75 år, utan tidigare historia av hjärt-kärlsjukdom, och med LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) och

TC ≤ 6.78 mmol/l (600 mg/dl). Samtliga patienter uppvisade minst en av följande riskfaktorer: högt blodtryck, rökare, retinopati, mikroalbuminuri eller makroalbuminuri. Patienterna behandlades med antingen atorvastatin 10 mg dagligen (n=1428) eller placebo (n=1410) under en genomsnittlig uppföljningstid på 3,9 år. Den absoluta och relativa risksänkande effekten av atorvastatin var som följer:

Sjukdom	Relativ risk-reduktion (%)	Antal sjukdomar (Sortis mot placebo)	Absolut risk-reduktion (¹) (%)	p-värde
Allvarlig hjärt-kärlsjukdom (dödlig eller icke-dödlig AMI, symtomfri MI, akut dödsfall i CHD, instabil kärlkramp, CABG, PTCA, revaskularisering, stroke)	37 %	83 mot 127	3,2 %	0,0010
MI (dödlig/icke-dödlig AMI, symtomfri MI)	42 %	38 mot 64	1,9 %	0,0070
	48 %	21 mot 39	1,3 %	0,0163
Stroke (dödligt och icke-dödligt)				

(¹) Baserat på skillnaden i ojusterade siffror för antal sjukdomsfall under en genomsnittlig uppföljningsperiod av 3,9 år.

AMI = acute myocardial infarction (akut hjärtinfarkt); CABG = coronary artery bypass graft (kranskärlsoperation); CHD = coronary heart disease (hjärt-kärlsjukdom); MI = myocardial infarction (hjärtinfarkt); PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty (perkutan transluminal koronar angioplastik).

Det fanns inga tecken på skillnad i behandlingseffekt på grund av patientens kön, ålder eller basnivå av LDL-kolesterol. En gynnsam trend kunde konstateras med avseende på dödligheten (82 dödsfall i placebogruppern mot 61 dödsfall i atorvastatingruppen, p=0,0592).

En relativ minskning av risken för dödsfall på 27 procent (82 dödsfall i placebogruppern, jämfört med 61 dödsfall i atorvastatingruppen) observerades med statistisk gränsvärdessignifikans (p=0,0592).

- Inga ogynnsamma säkerhetsresultat som avser utökning av indikationen har identifierats.
- CHMP ansåg följaktligen att nytta/riskbalansen för ovanstående utökning av indikationen var gynnsam.

CHMP förordar därför en ändring av de godkännanden för försäljning för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln beskrivs i bilaga III för atorvastatin (Sortis och synonymer – se bilaga I).

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

<[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]> [För referral procedurer]
{PRODUCT NAME} 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg atorvastatin (som kalcium trihydrat).

Hjälpämne(n):

{PRODUCT NAME} 10 mg filmdragerad tablett innehåller 32,80 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vit, elliptisk filmdragerad tablett, präglad ”10” på ena sidan och ”PD155” på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hyperkolesterolemi

{PRODUCT NAME} är indicerat som tillägg till diet för sänkning av förhöjt total kolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B och triglycerider hos patienter med primär hyperkolesterolemi inkluderande familjär hyperkolesterolemi (heterozygot) eller kombinerad hyperlipidemi (motsvarande typ IIa och IIb i Fredricksons klassifikationssystem) när effekten av diet eller annan icke-farmakologisk behandling är otillräcklig.

{PRODUCT NAME} är även indicerat för sänkning av total kolesterol och LDL-kolesterol hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi. {PRODUCT NAME} ges som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t ex LDL-aferes) eller om sådan behandling ej finns tillgänglig.

Prevention av kardiovaskulär sjukdom

Prevention av kardiovaskulära händelser hos patienter som bedöms ha en hög risk för en första kardiovaskulär händelse (se avsnitt 5.1) som tillägg till korrigerande av andra riskfaktorer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Innan behandling med {PRODUCT NAME} inleds, skall patienten erhålla kolesterolsänkande diet, som skall fortsättas under behandlingen.

Doseringen är individuell och skall anpassas efter LDL-kolesterolnivåerna vid insättande av behandling, terapimål och patientens svar på behandlingen.

Vanlig initialdos är 10 mg en gång dagligen. Dosjustering bör göras i intervall om minst fyra veckor. Maximal dos är 80 mg en gång dagligen.

Hela dygnsdosen ges vid ett doseringstillfälle. Dosen kan ges vid valfri tidpunkt på dagen med eller utan samtidigt intag av föda.

För patienter med etablerad kranskärslsjukdom eller patienter med ökad risk för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom är behandlingsmålet att nå LDL-kolesterol < 3 mmol/l (< 115 mg/dl) och totalkolesterol < 5 mmol/l (< 190 mg/dl).

Anpassat efter "Prevention of coronary heart disease in clinical practice; Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention" i Atherosclerosis 140 (1998) 199-270.

Primär hyperkolesterolemi och kombinerad hyperlipidemi

De flesta patienter kan kontrolleras med {PRODUCT NAME} 10 mg en gång dagligen. Terapeutisk effekt ses inom 2 veckor och maximal effekt uppnås vanligen inom 4 veckor. Effekten kvarstår vid fortsatt behandling.

Heterozygot familjär hyperkolesterolemi

Initialdos är 10 mg dagligen. Doseringen är individuell och justeras var fjärde vecka upp till 40 mg dagligen. Därefter kan dosen ökas till maximalt 80 mg dagligen. Alternativt kan ett gallsyrabindande medel kombineras med 40 mg atorvastatin en gång dagligen.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

I ett öppen studie med 64 patienter fanns 46 patienter med uppgift om bestämning av LDL-receptorer. Hos dessa 46 patienter minskade LDL-kolesterol med i genomsnitt 21% då atorvastatin gavs i doser upp till 80 mg dagligen.

Dosen till patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi är 10-80 mg dagligen. Atorvastatin ges som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t ex LDL-aferes) till dessa patienter eller när sådan behandlingsmöjlighet saknas.

Prevention av kardiovaskulär sjukdom

I primärpreventionsstudierna var dosen 10 mg/dag. Högre doser kan behövas för att nå LDL-kolesterolnivåer enligt gällande rekommendationer.

Dosering till patienter med njurinsufficiens

Njursjukdom påverkar vare sig plasmakoncentrationen eller den lipidreglerande effekten av {PRODUCT NAME}, varför ingen dosjustering krävs.

Behandling av äldre

Effekt och säkerhet hos äldre (över 70 år) är samma som hos vuxna vid rekommenderade doser.

Behandling av barn

Barn bör endast behandlas av specialister. Erfarenhet av behandling av barn (4-17 år) är begränsad till ett litet antal patienter med allvarlig dyslipidemi, såsom homozygot familjär hyperkolesterolemi. Rekommenderad initialdos till denna patientgrupp är 10 mg {PRODUCT NAME} dagligen. Dosen kan ökas till 80 mg beroende på kliniskt svar och tolerans. Påverkan på barnets utveckling har ej utvärderats.

4.3 Kontraindikationer

{PRODUCT NAME} är kontraindicerat hos patienter

- med överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller något hjälpämne.
- med aktiv leversjukdom eller oförklarade kvarstående förhöjningar av serumtransaminaser till mer än tre gånger den övre gränsen för normalvärdet
- med myopati
- under graviditet
- under amning
- som är kvinnor i fertil ålder och som inte använder preventivmedel.

4.4 Varningar och försiktighet

Leverpåverkan

Leverfunktionsprover skall tas innan behandling med {PRODUCT NAME} inleds och därefter med regelbundna intervall. Patienter som utvecklar symtom som tyder på leverskada skall undersökas med avseende på leverfunktionen. Patienter som utvecklar förhöjda transaminasvärden skall följas noggrant tills nivåerna återgått till det normala. Om förhöjda transaminas-nivåer (mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet) kvarstår, rekommenderas dosminskning eller utsättande av {PRODUCT NAME} (se avsnitt 4.8).

{PRODUCT NAME} bör användas med försiktighet hos patienter med betydande alkoholintag och/eller leversjukdom i anamnesen.

Påverkan på skelettmuskulatur

Atorvastatin, liksom andra HMG CoA-reduktashämmare, kan i sällsynta fall påverka skelettmuskulaturen och orsaka myalgi, myosit och myopati som kan utvecklas till rhabdomyolys, ett potentiellt livshotande tillstånd som kännetecknas av markant förhöjda kreatinkinas (CK)-nivåer (> 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet), myoglobinemi och myoglobinuri som kan leda till njursvikt.

Före behandling

Atorvastatin bör förskrivas med försiktighet till patienter med predisponerande faktorer för rhabdomyolys. Kreatinkinas (CK)-nivåer ska i följande situationer mätas innan behandling med statiner påbörjas:

- Nedsatt njurfunktion
- Hypotyroidism
- Vid muskelsjukdom eller ärftlig disposition för sådan
- Anamnes på muskulär toxicitet med statiner eller fibrater
- Anamnes på leversjukdom och/eller vid hög alkoholkonsumtion
- Hos äldre (>70 år) ska behovet av mätningar övervägas beroende på andra förekommande predisponerande faktorer för rhabdomyolys

I dessa situationer ska risken med behandling vägas mot förväntad nytta och klinisk uppföljning rekommenderas.

Vid CK-nivåer > 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet bör behandling ej påbörjas.

Kreatinkinas mätningar

Kreatinkinas (CK) bör inte mätas efter ansträngande träning, eller då någon annan möjlig orsak till förhöjt CK föreligger, eftersom utvärderingen av värdet då försvåras. Vid utgångsvärden > 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet bör ny analys ske inom 5 – 7 dagar för att bekräfta resultaten.

Under behandling

- Patienten måste anmodas att omedelbart rapportera muskelsmärta, kramper, eller muskelsvaghet speciellt vid samtidig sjukdomskänsla eller feber.
- Om dessa symtom uppträder under behandling med atorvastatin ska halten av CK mätas och om värdet är > 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet bör behandlingen avbrytas.
- Vid allvarliga muskulära symtom vilka orsakar dagliga besvär bör avbrytande av behandlingen övervägas även om CK-förhöjningen < 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet.
- Om symptomen försvinner och CK-nivåerna återgår till de normala kan återinsättning av atorvastatin eller insättning av annan statin övervägas med lägsta dosen och noggrann övervakning.
- Behandlingen måste avbrytas om kraftigt förhöjda halter av kreatinkinas (CK) uppträder (> 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet), eller om rhabdomyolys diagnostiseras eller misstänks.

Risken för rhabdomyolys ökar när atorvastatin ges tillsammans med vissa läkemedel såsom: ciklosporin, erytromycin, klaritromycin, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nikotinsyra, gemfibrozil, andra fibrater eller HIV-proteashämmare (se avsnitt 4.5 och avsnitt 4.8).

Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör ej använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Risken för myopati vid behandling med HMG CoA-reduktashämmare ökar vid samtidig behandling med ciklosporin, fibrater, makrolidantibiotika inkl. erytromycin, antimykotika av azoltyp eller nikotinsyra, och har vid sällsynta tillfällen gett upphov till rhabdomyolys med renal dysfunktion sekundär till myoglobinuri. Därför bör nyttan/risken med samtidig behandling noggrant övervägas. (se avsnitt 4.4).

Hämmare av cytokrom P450 3A4

Atorvastatin metaboliseras via cytokrom P450 3A4. Interaktion kan inträffa då {PRODUCT NAME} administreras tillsammans med hämmare av cytokrom P450 3A4 (t ex ciklosporin, makrolidantibiotika inkl. erytromycin och klaritromycin, nefazodon, antimykotika av azoltyp inkluderande itraconazol samt HIV-proteashämmare. Samtidig behandling kan leda till ökad plasmakoncentration av atorvastatin. Därför bör försiktighet iakttas när {PRODUCT NAME} administreras samtidigt med denna typ av produkter (se avsnitt 4.4).

Hämmare av P-glykoprotein

Atorvastatin och metaboliter till atorvastatin är substrat för P-glykoprotein. Hämmare av P-glykoprotein (t ex ciklosporin) kan öka atorvastatins biotillgänglighet.

Erytromycin, Klaritromycin

Samtidig administrering av atorvastatin 10 mg dagligen och erytromycin (500 mg fyra gånger dagligen) eller atorvastatin 10 mg dagligen och klaritromycin (500 mg 2 gånger dagligen), kända hämmare av enzymsystemet cytokrom P450 3A4, orsakade ökade plasmakoncentrationer av atorvastatin. Klaritromycin ökade C_{max} och AUC för atorvastatin med 56% respektive 80%.

Itraconazol

Samtidig behandling med atorvastatin 40 mg och itraconazol 200 mg resulterade i en 3-faldig ökning av AUC för atorvastatin.

Proteashämmare

Samtidig behandling med atorvastatin och proteashämmare, kända hämmare av cytokrom P450 3A4, gav ökad plasmakoncentration av atorvastatin.

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice innehåller ett eller flera ämnen som hämmar CYP 3A4 och kan öka plasmakoncentrationen av läkemedel som metaboliseras via CYP 3A4. Ett glas (240 ml) grapefruktjuice resulterade i 37% ökning av AUC av atorvastatin och 20,4% minskning av AUC för den aktiva ortohydroximetaboliten. Däremot gav stora mängder grapefruktjuice (mer än 1,2 liter dagligen i 5 dagar) en 2,5-faldig ökning av AUC för atorvastatin och en 1,3-faldig ökning av AUC för aktiv substans (atorvastatin och metaboliter). Samtidigt intag av stora mängder grapefruktjuice och atorvastatin rekommenderas därför inte.

Läkemedel som inducerar cytokrom P450 3A4

Effekten på {PRODUCT NAME} av substanser som inducerar cytokrom P450 3A4 (t ex rifampicin eller fenytoin) är ej känd. Möjliga interaktioner med andra substrat för detta izoenzym är ej kända men bör beaktas för andra läkemedel med smalt terapeutiskt index, t.ex. antiarytmika av klass III inklusive amiodaron.

Annan samtidig behandling

Gemfibrozil/fibrater

Risken för atorvastatin-inducerad myopati kan öka vid samtidig användning av fibrater. Enligt resultat från in vitro studier inhiberas atorvastatins metabolism via glukuronidering av gemfibrozil. Detta kan möjligen leda till ökade plasmanivåer av atorvastatin. (se avsnitt 4.4).

Digoxin

Vid samtidig administrering av upprepade doser av digoxin och atorvastatin 10 mg påverkades inte koncentrationen av digoxin vid steady-state. Däremot ökade koncentrationen av digoxin med ca 20% efter samtidig administrering av digoxin och atorvastatin 80 mg dagligen. Denna interaktion kan möjligen förklaras av att P-glycoprotein (ett membrantransportprotein) hämmas. Patienter som behandlas med digoxin bör följas upp.

Antikonceptionella medel

Samtidig administrering av {PRODUCT NAME} och p-piller resulterade i ökade plasmakoncentrationer av noretisteron och etinylöstradiol. Detta bör beaktas vid val av antikonceptionella medel.

Kolestipol

Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter sjönk (ca 25%) när kolestipol administrerades tillsammans med atorvastatin. Den lipidreglerande effekten var dock större då {PRODUCT NAME} och kolestipol gavs tillsammans än då respektive läkemedel gavs var för sig.

Antacida

Samtidig administrering av {PRODUCT NAME} och en antacidaspension för peroralt bruk innehållande magnesium- och aluminiumhydroxid minskade plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter med ca 35%. Detta påverkade dock inte minskningen av LDL-kolesterol.

Warfarin

Samtidig administrering av {PRODUCT NAME} och warfarin orsakade under de första behandlingsdagarna en liten minskning av protrombintiden, som återgick till det normala inom 15 dagar. Patienter som behandlas med warfarin bör följas noggrant när atorvastatin läggs till behandlingen.

Fenazon

Samtidig administrering av upprepade doser {PRODUCT NAME} och fenazon visade en svag eller ej påvisbar effekt på clearance av fenazon.

Cimetidin

En interaktionsstudie med cimetidin och {PRODUCT NAME} har utförts, och ingen interaktion har setts.

Amlodipin

Farmakokinetiken för atorvastatin vid steady-state ändras inte vid samtidig administrering av atorvastatin 80 mg och amlodipin 10 mg.

Andra interaktioner

I kliniska studier där {PRODUCT NAME} gavs samtidigt som antihypertensiva eller hypoglykemiska medel, sågs inga kliniskt betydelsefulla interaktioner.

4.6 Graviditet och amning

{PRODUCT NAME} är kontraindicerat under graviditet och amning. Kvinnor i fertil ålder bör använda preventivmedel. Atorvastatins säkerhet under graviditet och amning har ännu inte bevisats.

Det har i djurstudier visats att HMG-CoA reductashämmare kan påverka utvecklingen hos embryon och foster. Utvecklingen hos råttans avkomma försenades och den post-natala överlevnaden minskade då mödrarna exponerats för atorvastatin i doser över 20 mg/kg/dygn (klinisk systemexponering).

Hos råttor är plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter densamma som i mjölk. Det är inte känt om detta läkemedel eller dess metaboliter utsöndras i human bröstmjolk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

{PRODUCT NAME} har försumbar påverkan på förmågan att framföra motorfordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligast förekommande biverkningarna är huvudsakligen gastrointestinala, såsom: obstipation, flatulens, dyspepsi, buksmärtor och övergår vanligen vid fortsatt behandling.

Mindre än 2% av patienterna i kliniska prövningar har avbrutit behandlingen p.g.a. biverkningar av {PRODUCT NAME}.

Med utgångspunkt från kliniska studier och omfattande klinisk erfarenhet har nedanstående tabell över biverkningar av {PRODUCT NAME} sammanställts.

Beräknade biverkningsfrekvenser rangordnas enligt följande: Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$).

Magtarmkanalen

Vanliga: förstoppning, flatulens, dyspepsi, illamående, diarré
Mindre vanliga: anorexi, kräkningar

Blod och lymfsystemet

Mindre vanliga: trombocytopeni

Immunsystemet

Vanliga: allergiska reaktioner
Mycket sällsynta: anafylaktisk reaktion

Endokrina systemet

Mindre vanliga: alopeci, hypoglykemi, hyperglykemi, pankreatit

Psykiska störningar

Vanliga: sömnlöshet
Mindre vanliga: amnesi

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk, yrsel, parestesi, hypoestesi
Mindre vanliga: perifer neuropati

Lever och gallvägar

Sällsynta: hepatit, kolestas med ikterus

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: hudutslag, klåda
Mindre vanliga: nässelutslag
Mycket sällsynta: angioödem, vesikulära utslag (inkl. erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk hudnekrolys)

Öron och balansorganen

Mindre vanliga: tinnitus

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: myalgi, ledvärk
Mindre vanliga: myopati
Sällsynta: myosit, rhabdomyolys

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: impotens

Allmänna symtom

Vanliga: asteni, bröstsmärtor, ryggsmärtor, perifert ödem

Mindre vanliga: olustkänsla, viktökning

Undersökningar

Liksom för andra HMG-CoA reduktashämmare har förhöjda serumtransaminasvärden rapporterats hos patienter som tagit {PRODUCT NAME}. Dessa förändringar var vanligen lindriga, övergående och krävde inte att behandlingen avbröts. Kliniskt relevanta förhöjningar (> 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet) av serumtransaminaser uppträdde hos 0,8% av de patienter som tagit {PRODUCT NAME}. Dessa förändringar var dosrelaterade och reversibla hos samtliga patienter. Förhöjda serumnivåer av kreatinkinas (S-CK), mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet, uppträdde i kliniska prövningar hos 2,5% av de patienter som behandlades med {PRODUCT NAME}, liksom med andra HMG-CoA reduktashämmare. Nivåer över 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet sågs hos 0,4% av de patienter som behandlats med {PRODUCT NAME} (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

Specifik behandling vid överdosering av {PRODUCT NAME} saknas. I händelse av överdos bör patienten behandlas symtomatiskt och efter behov. Leverfunktionsprover och S-CK-nivåer skall följas. På grund av den höga proteinbindningsgraden, kan hemodialys inte nämnvärt förväntas öka clearance av atorvastatin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: HMG-CoA reduktashämmare, ATC-kod C10AA05

Atorvastatin är en selektiv, kompetitiv hämmare av HMG-CoA reduktas, det hastighetsbegränsande enzym som omvandlar 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-CoA till mevalonat, en prekursor till olika steroler, däribland kolesterol. Triglycerider och kolesterol i levern inkorporeras i Very Low Density Lipoprotein (VLDL), utsöndras i plasma och transporteras till perifer vävnad. Low Density Lipoprotein (LDL) bildas från VLDL och kataboliseras primärt via receptorer med hög affinitet för LDL.

Atorvastatin sänker plasmanivåerna av kolesterol och lipoprotein via hämning av HMG-CoA reduktas och kolesterolsyntes i levern. Samtidigt ökar antalet hepatiska LDL-receptorer på cellytan, vilket resulterar i ökat upptag och nedbrytning av LDL.

Atorvastatin minskar produktionen av LDL och antalet LDL-partiklar. Atorvastatin åstadkommer en påtaglig och varaktig ökning av LDL-receptoraktiviteten och en gynnsam kvalitetsförändring hos cirkulerande LDL-partiklar. Atorvastatin minskar effektivt LDL-kolesterol hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi, en patientkategori som vanligen inte har svarat på lipidsänkande farmakologisk behandling.

Atorvastatin har i en dos-responsstudie visats minska totalkolesterol (30%-46%), LDL-kolesterol (41%-61%), apolipoprotein B (34%-50%) och triglycerider (14%-33%) och samtidigt i varierande grad öka HDL-kolesterol och apolipoprotein A. Likartad effekt uppnås hos patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, icke-familjära former av hyperkolesterolemi, kombinerad hyperlipidemi, samt patienter med icke-insulinberoende diabetes mellitus.

Reduktion av total kolesterol, LDL-kolesterol och apolipoprotein B har visats reducera risken för kardiovaskulär sjukdom och kardiovaskulär dödlighet.

Ateroskleros

I REVERSAL-studien (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering) utvärderades effekten av intensiv lipidsänkning med atorvastatin 80 mg och lipidsänkning av standardnivå med pravastatin 40 mg på koronar ateroskleros med intravaskulärt ultraljud (IVUS) under angiografi, hos patienter med koronar hjärtsjukdom. I denna randomiserade, dubbel-blinda, jämförande multicenterstudie, utfördes IVUS vid baseline och efter 18 månader hos 502 patienter. I atorvastatingruppen (n=253) förekom ingen progress av ateroskleros.

Den procentuella förändringen av medianvärdet från baseline för den totala ateromvolymen (studiens huvudsyfte) var -0,4% (p=0,98) i atorvastatingruppen och +2,7% (p=0,001) i pravastatingruppen (n=249). Jämfört med pravastatin var effekten av atorvastatin statistiskt signifikant (p=0,02). Effekten av intensiv lipidsänkning på kardiovaskulära endpoints (t ex revaskulariseringsbehov, icke-fatal hjärtinfarkt, koronar död) undersöktes inte i denna studie.

I atorvastatingruppen reducerades LDL-C till ett medelvärde av 2,04 mmol/l $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30) från baselinevärdet 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 28). I pravastatingruppen reducerades LDL-C till ett medelvärde av 2,85 mmol/l $\pm$ 0,7 (110 mg/dl $\pm$ 26) från baselinevärdet 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 26) (p<0,0001). Atorvastatin reducerade även signifikant medelvärdena av TC med 34,1% (pravastatin: -18,4%, p<0,0001), TG med 20% (pravastatin: -6,8%, p<0,0009) och apolipoprotein B med 39,1% (pravastatin: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatin ökade medelvärdet av HDL-C med 2,9% (pravastatin: +5,6%, p=NS). Medelvärdet av CRP reducerades med 36,4% i atorvastatingruppen jämfört med en reduktion på 5,2% i pravastatingruppen (p<0,0001).

Studieresultaten uppnåddes med 80 mg dosering av atorvastatin och kan därför ej extrapoleras till lägre doser.

Säkerhet och tolerabilitet i de två behandlingsgrupperna var jämförbara.

Akut koronart syndrom

I studien MIRACL har atorvastatin 80 mg utvärderats hos 3086 patienter (atorvastatin n=1538, placebo n=1548) med akut koronart syndrom inkluderande hjärtinfarkt utan Q-våg eller instabil angina. Behandlingen initierades under den akuta fasen efter sjukhusinläggning och varade i 16 veckor. Behandling med atorvastatin 80 mg/dag förlängde tiden till uppkomst av kombinerad primär endpoint, definierad som dödsfall oavsett anledning, icke-fatal hjärtinfarkt, återupplivat hjärtstillestånd eller angina pectoris med tecken på myokardiell ischemi som krävde sjukhusinläggning, vilket visar på en riskreduktion med 16% (p=0,048). Detta berodde i huvudsak på en reduktion av risken för återinläggning på sjukhus till följd av angina pectoris med tecken på myokardiell ischemi med 26% (p=0,018). Övriga sekundära endpoints uppnådde inte statistisk signifikans var för sig (totalt: placebo 22,2%, atorvastatin 22,4%).

Säkerhetsprofilen för atorvastatin i MIRACL studien var överensstämmande med vad som beskrivs under avsnitt 4.8.

Prevention av kardiovaskulär sjukdom

Effekten av atorvastatin på fatal och icke-fatal kranskärslssjukdom utvärderades i en randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad studie, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Lipid Lowering Arm Trial (ASCOT-LLA). Patienterna var hypertensiva, 40-79 år, utan tidigare hjärtinfarkt eller behandling av angina och med TC nivåer $\leq$ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Alla patienter hade åtminstone 3 av de predefinierade kardiovaskulära riskfaktorerna; manligt kön, $\geq$ 55 års ålder, rökning, diabetes,

kranskärslssjukdom hos en släkting i första ledet, TC:HDL-C > 6, perifer vaskulär sjukdom, vänsterkammarhypertrofi, tidigare cerebrovaskulär händelse, specifik EKG abnormalitet, proteinuri/albuminuri. Inte alla inkluderade patienter ansågs ha en hög risk för en första kardiovaskulär händelse.

Patienterna behandlades med antihypertensiv terapi (antingen amlodipin eller atenololbaserad behandling) och antingen atorvastatin 10 mg dagligen (n=5.168) eller placebo (n=5.137).

Den absoluta och relativa riskreduktionen med atorvastatin var enligt följande:

Händelse	Relativ riskreduktion (%)	Antal händelser (atorvastatin / placebo)	Absolut riskreduktion ¹ (%)	p-värde
Fatal kranskärslssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt	36%	100 / 154	1,1%	0,0005
Totala kardiovaskulära händelser och revaskulariseringsprocedurer	20%	389 / 483	1,9%	0,0008
Totala kranskärslshändelser	29%	178 / 247	1,4%	0,0006

¹Baserat på skillnad i totala antalet händelser under en uppföljningsperiod på 3,3 år (medianvärde).

Total mortalitet och kardiovaskulär mortalitet reducerades inte signifikant (185/212 händelser, p=0,17 och 74/82 händelser, p=0,51). I subgruppsanalys av kön (81% män, 19% kvinnor) sågs en fördelaktig effekt av atorvastatin hos män men kunde inte bekräftas hos kvinnor, möjligen på grund av det låga antalet händelser i gruppen kvinnor. Den totala och kardiovaskulära mortaliteten var numeriskt högre hos kvinnliga patienter (38/30 och 17/12), men det var inte statistiskt signifikant. En signifikant behandlingsinteraktion sågs med antihypertensiv studiebehandling. Primär endpoint (fatal kranskärslssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt) reducerades signifikant av atorvastatin hos patienter som behandlades med amlodipin (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), men inte hos patienter som behandlades med atenolol (HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287).

Effekten av atorvastatin på fatal och icke-fatal kardiovaskulär sjukdom utvärderades även i en randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad multicenterstudie, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) hos patienter med typ 2 diabetes i åldern 40-75 år, utan tidigare kardiovaskulär sjukdom och med LDL-C ≤ 4,14 mmol/l (160 mg/dl) och TG ≤ 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Alla patienter hade åtminstone en av följande riskfaktorer: hypertension, rökning, retinopati, mikroalbuminuri eller makroalbuminuri.

Patienterna behandlades med antingen atorvastatin 10 mg dagligen (n=1428) eller placebo (n=1410) under 3,9 år (medianvärde).

Den absoluta och relativa risk reduktionen med atorvastatin var enligt följande:

Händelse	Relativ riskreduktion (%)	Antal händelser (atorvastatin/ placebo)	Absolut riskreduktion ¹ (%)	p-värde
Större kardiovaskulär händelse (fatal och icke-fatal akut hjärtinfarkt, tyst hjärtinfarkt, död i akut kranskärslssjukdom, instabil angina, CABG, PTCA, revaskularisering, stroke)	37%	83/127	3,2%	0,0010

Hjärtinfarkt (fatal och icke-fatal akut hjärtinfarkt, tyst hjärtinfarkt)	42%	38/64	1,9%	0,0070
Stroke (Fatal och icke-fatal)	48%	21/39	1,3%	0,0163

¹Baserat på skillnad i totala antalet händelser under en uppföljningsperiod på 3,9 år (medianvärde).
CABG = kranskärlskirurgi; PTCA = perkutan transluminal kranskärlsangioplastik.

Ingen skillnad sågs i behandlingseffekt avseende patientens kön, ålder eller baselinevärdet av LDL-C.

En fördelaktig trend sågs avseende mortalitetsförekomsten (82 dödsfall i placebogruppen/61 dödsfall i atorvastatingruppen, $p=0,0592$).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption:

Atorvastatin absorberas snabbt efter peroral administrering. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 1-2 timmar. Absorptionsgraden ökar proportionellt med given dos. Den relativa biotillgängligheten för atorvastatintabletter jämfört med (oral) lösning är 95-99%. Den absoluta biotillgängligheten av atorvastatin är ca 12% medan den systemiska tillgängligheten av HMG-CoA reductashämmande aktivitet är ca 30%. Den låga systemiska biotillgängligheten beror på presystemisk clearance i mag-tarmslemhinnan och/eller hepatisk första-passage-metabolism.

Distribution:

Distributionsvolymen är ca 381 liter och plasmaproteinbindningsgraden för atorvastatin är $\geq 98\%$.

Metabolism:

Atorvastatin metaboliseras via cytokrom P450 3A4 till orto- och parahydroxylerade derivat samt olika beta-oxiderade produkter. Förutom andra vägar metaboliseras dessa produkter vidare via glukuronidering. In vitro har orto- och parahydroxylerade metaboliter en hämmande effekt på HMG-CoA reductas motsvarande den för atorvastatin. Cirka 70% av cirkulerande HMG-CoA reductashämmande aktivitet kan tillskrivas aktiva metaboliter.

Utsöndring:

Atorvastatin elimineras primärt via gallan efter hepatisk och/eller extrahepatisk metabolism. Enterohepatisk recirkulation tycks inte förekomma i någon större utsträckning. Halveringstiden för atorvastatin i plasma är ca 14 timmar. Halveringstiden för HMG-CoA reductashämning är 20-30 timmar på grund av närvaro av aktiva metaboliter.

Särskilda patientgrupper

- Äldre: Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter är högre hos friska äldre individer än hos yngre, medan den lipidreglerande effekten är jämförbar med den som ses hos yngre patientgrupper.
- Barn: Farmakokinetiska uppgifter saknas för barn.
- Kön: Koncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter hos kvinnor skiljer sig från den hos män (kvinnor: C_{max} ca 20% högre, AUC ca 10% lägre). Dessa skillnader saknar klinisk betydelse och resulterade inte i någon kliniskt signifikant skillnad i den lipidreglerande effekten mellan kvinnor och män.
- Njursufficiens: Njursjukdom påverkar varken plasmakoncentrationer eller lipideffekter av atorvastatin och dess aktiva metaboliter.

- Leverinsufficiens: Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter ökar markant (ca. 16-faldig ökning av $C_{\max}$ och 11-faldig ökning av AUC) hos patienter med kronisk alkoholinducerad leverskada (Childs-Pugh B).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Atorvastatin är ej karcinogent hos råtta. Högsta dos var 63 gånger högre än högsta dos till människa (80 mg dagligen), baserat på kroppsvikt (mg/kg) och 8-16 gånger högre baserat på $AUC_{(0-24)}$ -värden (total inhibitorisk aktivitetsbestämning). I en tvåårsstudie på möss ökade incidensen av hepatocellulära adenom hos hannar och hepatocellulära carcinom hos honor vid högsta administrerade dos, vilken var 250 gånger högre än högsta dos till människa, beräknat på mg/kg kroppsvikt. Systemisk exponering var 6-11 gånger högre baserat på $AUC_{(0-24)}$. I fyra in vitro-studier med och utan metabolisk aktivering, samt i en in vivo-studie har inga mutagena eller klastogena egenskaper hos atorvastatin kunnat påvisas. I djurstudier hade atorvastatin i doser upp till 175 respektive 225 mg/kg/dygn ingen effekt på fertiliteten hos han- eller hondjur, och var inte heller teratogent.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalciumkarbonat
Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium
Polysorbat 80
Hydroxipropylcellulosa
Magnesiumstearat

Dragéhölje:

Hypromellose
Polyetylenglycol
Titandioxid (E 171)
Talk
Simetikon
Stearatemulgerare
Sorbinsyra
Candelillavax

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning om 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, och 100 filmdragerade tabletter.

Sjukhusförpackningar om 200 (10x20) eller 500 filmdragerade tabletter.

Blisterförpackningen består av en formpressad film av polyamid/aluminiumfolie/polyvinylklorid med en baksida bestående av antingen papper/polyester/aluminiumfolie/vinyl värmeförseglad beläggning eller aluminiumfolie/vinyl värmeförseglad beläggning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

To be implemented nationally.

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

To be implemented nationally.

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1996-11-21 / 2001-10-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1. LÄKEMEDLETS NAMN

<[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]> [För referral procedure]
{PRODUCT NAME} 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 20 mg atorvastatin (som kalciumtrihydrat).

Hjälpämne(n):

{PRODUCT NAME} 20 mg filmdragerad tablett innehåller 65,61 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vit, elliptisk, filmdragerad tablett, präglad ”20” på ena sidan och ”PD156” på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hyperkolesterolemi

{PRODUCT NAME} är indicerat som tillägg till diet för sänkning av förhöjt totalkolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B och triglycerider hos patienter med primär hyperkolesterolemi inkluderande familjär hyperkolesterolemi (heterozygot) eller kombinerad hyperlipidemi (motsvarande typ IIa och IIb i Fredricksons klassifikationssystem) när effekten av diet eller annan icke-farmakologisk behandling är otillräcklig.

{PRODUCT NAME} är även indicerat för sänkning av totalkolesterol och LDL-kolesterol hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi. {PRODUCT NAME} ges som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t ex LDL-afäres) eller om sådan behandling ej finns tillgänglig.

Prevention av kardiovaskulär sjukdom

Prevention av kardiovaskulära händelser hos patienter som bedöms ha en hög risk för en första kardiovaskulär händelse (se avsnitt 5.1) som tillägg till korrigerande av andra riskfaktorer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Innan behandling med {PRODUCT NAME} inleds, skall patienten erhålla kolesterolsänkande diet, som skall fortsättas under behandlingen.

Doseringen är individuell och skall anpassas efter LDL-kolesterolnivåerna vid insättande av behandling, terapimål och patientens svar på behandlingen.

Vanlig initialdos är 10 mg en gång dagligen. Dosjustering bör göras i intervall om minst fyra veckor. Maximal dos är 80 mg en gång dagligen.

Hela dygnsdosen ges vid ett doseringstillfälle. Dosen kan ges vid valfri tidpunkt på dagen med eller utan samtidigt intag av föda.

För patienter med etablerad kranskärslsjukdom eller patienter med ökad risk för insjuknande i hjärtskärslsjukdom är behandlingsmålet att nå LDL-kolesterol < 3 mmol/l (< 115 mg/dl) och totalkolesterol < 5 mmol/l (< 190 mg/dl).

Anpassat efter "Prevention of coronary heart disease in clinical practice; Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention" i Atherosclerosis 140 (1998) 199-270.

Primär hyperkolesterolemi och kombinerad hyperlipidemi

De flesta patienter kan kontrolleras med {PRODUCT NAME} 10 mg en gång dagligen. Terapeutisk effekt ses inom 2 veckor och maximal effekt uppnås vanligen inom 4 veckor. Effekten kvarstår vid fortsatt behandling.

Heterozygot familjär hyperkolesterolemi

Initialdos är 10 mg dagligen. Doseringen är individuell och justeras var fjärde vecka upp till 40 mg dagligen. Därefter kan dosen ökas till maximalt 80 mg dagligen. Alternativt kan ett gallsyraubbindande medel kombineras med 40 mg atorvastatin en gång dagligen.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

I ett öppen studie med 64 patienter fanns 46 patienter med uppgift om bestämning av LDL-receptorer. Hos dessa 46 patienter minskade LDL-kolesterol med i genomsnitt 21% då atorvastatin gavs i doser upp till 80 mg dagligen.

Dosen till patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi är 10-80 mg dagligen. Atorvastatin ges som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t ex LDL-aferes) till dessa patienter eller när sådan behandlingsmöjlighet saknas.

Prevention av kardiovaskulär sjukdom

I primärpreventionsstudierna var dosen 10 mg/dag. Högre doser kan behövas för att nå LDL-kolesterolnivåer enligt gällande rekommendationer.

Dosering till patienter med njurinsufficiens

Njursjukdom påverkar vare sig plasmakoncentrationen eller den lipidreglerande effekten av {PRODUCT NAME}, varför ingen dosjustering krävs.

Behandling av äldre

Effekt och säkerhet hos äldre (över 70 år) är samma som hos vuxna vid rekommenderade doser.

Behandling av barn

Barn bör endast behandlas av specialister. Erfarenhet av behandling av barn (4-17 år) är begränsad till ett litet antal patienter med allvarlig dyslipidemi, såsom homozygot familjär hyperkolesterolemi. Rekommenderad initialdos till denna patientgrupp är 10 mg {PRODUCT NAME} dagligen. Dosen kan ökas till 80 mg beroende på kliniskt svar och tolerans. Påverkan på barnets utveckling har ej utvärderats.

4.3 Kontraindikationer

{PRODUCT NAME} är kontraindicerat hos patienter:

- med överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller något hjälpämne.
- med aktiv leversjukdom eller oförklarade kvarstående förhöjningar av serumtransaminaser till mer än tre gånger den övre gränsen för normalvärdet
- med myopati
- under graviditet
- under amning
- som är kvinnor i fertil ålder och som inte använder preventivmedel.

4.4 Varningar och försiktighet

Leverpåverkan

Leverfunktionsprover skall tas innan behandling med {PRODUCT NAME} inleds och därefter med regelbundna intervall. Patienter som utvecklar symtom som tyder på leverskada skall undersökas med avseende på leverfunktionen. Patienter som utvecklar förhöjda transaminasvärden skall följas noggrant tills nivåerna återgått till det normala. Om förhöjda transaminas-nivåer (mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet) kvarstår, rekommenderas dosminskning eller utsättande av {PRODUCT NAME} (se avsnitt 4.8).

{PRODUCT NAME} bör användas med försiktighet hos patienter med betydande alkoholintag och/eller leversjukdom i anamnesen.

Påverkan på skelettmuskulatur

Atorvastatin, liksom andra HMG CoA-reduktashämmare, kan i sällsynta fall påverka skelettmuskulaturen och orsaka myalgi, myosit och myopati som kan utvecklas till rhabdomyolys, ett potentiellt livshotande tillstånd som kännetecknas av markant förhöjda kreatinkinas (CK)-nivåer (> 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet), myoglobinemi och myoglobinuri som kan leda till njursvikt.

Före behandling

Atorvastatin bör förskrivas med försiktighet till patienter med predisponerande faktorer för rhabdomyolys. Kreatinkinas (CK)-nivåer ska i följande situationer mätas innan behandling med statiner påbörjas:

- Nedsatt njurfunktion
- Hypotyroidism
- Vid muskelsjukdom eller ärftlig disposition för sådan
- Anamnes på muskulär toxicitet med statiner eller fibrater
- Anamnes på leversjukdom och/eller vid hög alkoholkonsumtion
- Hos äldre (>70 år) ska behovet av mätningar övervägas beroende på andra förekommande predisponerande faktorer för rhabdomyolys

I dessa situationer ska risken med behandling vägas mot förväntad nytta och klinisk uppföljning rekommenderas.

Vid CK-nivåer > 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet bör behandling ej påbörjas.

Kreatinkinas mätningar

Kreatinkinas (CK) bör inte mätas efter ansträngande träning, eller då någon annan möjlig orsak till förhöjt CK föreligger, eftersom utvärderingen av värdet då försvåras. Vid utgångsvärden > 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet bör ny analys ske inom 5 – 7 dagar för att bekräfta resultaten.

Under behandling

- Patienten måste anmodas att omedelbart rapportera muskelsmärta, kramper, eller muskelsvaghet speciellt vid samtidig sjukdomskänsla eller feber.
- Om dessa symtom uppträder under behandling med atorvastatin ska halten av CK mätas och om värdet är > 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet bör behandlingen avbrytas.
- Vid allvarliga muskulära symtom vilka orsakar dagliga besvär bör avbrytande av behandlingen övervägas även om CK-förhöjningen < 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet.
- Om symptomen försvinner och CK-nivåerna återgår till de normala kan återinsättning av atorvastatin eller insättning av annan statin övervägas med lägsta dosen och noggrann övervakning.
- Behandlingen måste avbrytas om kraftigt förhöjda halter av kreatinkinas (CK) uppträder (> 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet), eller om rhabdomyolys diagnostiseras eller misstänks.

Risken för rhabdomyolys ökar när atorvastatin ges tillsammans med vissa läkemedel såsom: ciklosporin, erytromycin, klaritromycin, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nikotinsyra, gemfibrozil, andra fibrater eller HIV-proteashämmare (se avsnitt 4.5 och avsnitt 4.8).

Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör ej använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Risken för myopati vid behandling med HMG CoA-reduktashämmare ökar vid samtidig behandling med ciklosporin, fibrater, makrolidantibiotika inkl. erytromycin, antimykotika av azoltyp eller nikotinsyra, och har vid sällsynta tillfällen gett upphov till rhabdomyolys med renal dysfunktion sekundär till myoglobinuri. Därför bör nyttan/risken med samtidig behandling noggrant övervägas. (se avsnitt 4.4).

Hämmare av cytokrom P450 3A4

Atorvastatin metaboliseras via cytokrom P450 3A4. Interaktion kan inträffa då {PRODUCT NAME} administreras tillsammans med hämmare av cytokrom P450 3A4 (t ex ciklosporin, makrolidantibiotika inkl. erytromycin och klaritromycin, nefazodon, antimykotika av azoltyp inkluderande itraconazol samt HIV-proteashämmare. Samtidig behandling kan leda till ökad plasmakoncentration av atorvastatin. Därför bör försiktighet iakttagas när {PRODUCT NAME} administreras samtidigt med denna typ av produkter (se avsnitt 4.4).

Hämmare av P-glykoprotein

Atorvastatin och metaboliter till atorvastatin är substrat för P-glykoprotein. Hämmare av P-glykoprotein (t ex ciklosporin) kan öka atorvastatins biotillgänglighet.

Erytromycin, Klaritromycin

Samtidig administrering av atorvastatin 10 mg dagligen och erytromycin (500 mg fyra gånger dagligen) eller atorvastatin 10 mg dagligen och klaritromycin (500 mg 2 gånger dagligen), kända hämmare av enzymsystemet cytokrom P450 3A4, orsakade ökade plasmakoncentrationer av atorvastatin. Klaritromycin ökade C_{max} och AUC för atorvastatin med 56% respektive 80%.

Itraconazol

Samtidig behandling med atorvastatin 40 mg och itraconazol 200 mg resulterade i en 3-faldig ökning av AUC för atorvastatin.

Proteashämmare

Samtidig behandling med atorvastatin och proteashämmare, kända hämmare av cytokrom P450 3A4, gav ökad plasmakoncentration av atorvastatin.

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice innehåller ett eller flera ämnen som hämmar CYP 3A4 och kan öka plasmakoncentrationen av läkemedel som metaboliseras via CYP 3A4. Ett glas (240 ml) grapefruktjuice resulterade i 37% ökning av AUC av atorvastatin och 20,4% minskning av AUC för den aktiva ortohydroximetaboliten. Däremot gav stora mängder grapefruktjuice (mer än 1,2 liter dagligen i 5 dagar) en 2,5-faldig ökning av AUC för atorvastatin och en 1,3-faldig ökning av AUC för aktiv substans (atorvastatin och metaboliter). Samtidigt intag av stora mängder grapefruktjuice och atorvastatin rekommenderas därför inte.

Läkemedel som inducerar cytokrom P450 3A4

Effekten på {PRODUCT NAME} av substanser som inducerar cytokrom P450 3A4 (t ex rifampicin eller fenytoin) är ej känd. Möjliga interaktioner med andra substrat för detta izoenzym är ej kända men bör beaktas för andra läkemedel med smalt terapeutiskt index, t.ex. antiarytmika av klass III inklusive amiodaron.

Annan samtidig behandling

Gemfibrozil/fibrater

Risken för atorvastatin-inducerad myopati kan öka vid samtidig användning av fibrater. Enligt resultat från *in vitro* studier inhiberas atorvastatins metabolism via glukuronidering av gemfibrozil. Detta kan möjligen leda till ökade plasmanivåer av atorvastatin. (se avsnitt 4.4).

Digoxin

Vid samtidig administrering av upprepade doser av digoxin och atorvastatin 10 mg påverkades inte koncentrationen av digoxin vid steady-state. Däremot ökade koncentrationen av digoxin med ca 20% efter samtidig administrering av digoxin och atorvastatin 80 mg dagligen. Denna interaktion kan möjligen förklaras av att P-glycoprotein (ett membrantransportprotein) hämmas. Patienter som behandlas med digoxin bör följas upp.

Antikonceptionella medel

Samtidig administrering av {PRODUCT NAME} och p-piller resulterade i ökade plasmakoncentrationer av noretisteron och etinylöstradiol. Detta bör beaktas vid val av antikonceptionella medel.

Kolestipol

Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter sjönk (ca 25%) när kolestipol administrerades tillsammans med atorvastatin. Den lipidreglerande effekten var dock större då {PRODUCT NAME} och kolestipol gavs tillsammans än då respektive läkemedel gavs var för sig.

Antacida

Samtidig administrering av {PRODUCT NAME} och en antacidaspension för peroralt bruk innehållande magnesium- och aluminiumhydroxid minskade plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter med ca 35%. Detta påverkade dock inte minskningen av LDL-kolesterol.

Warfarin

Samtidig administrering av {PRODUCT NAME} och warfarin orsakade under de första behandlingsdagarna en liten minskning av protrombintiden, som återgick till det normala inom 15 dagar. Patienter som behandlas med warfarin bör följas noggrant när atorvastatin läggs till behandlingen.

Fenazon

Samtidig administrering av upprepade doser {PRODUCT NAME} och fenazon visade en svag eller ej påvisbar effekt på clearance av fenazon.

Cimetidin

En interaktionsstudie med cimetidin och atorvastatin har utförts, och ingen interaktion har setts.

Amlodipin

Farmakokinetiken för atorvastatin vid steady-state ändras inte vid samtidig administrering av atorvastatin 80 mg och amlodipin 10 mg.

Andra interaktioner

I kliniska studier där {PRODUCT NAME} gavs samtidigt som antihypertensiva eller hypoglykemiska medel, sågs inga kliniskt betydelsefulla interaktioner.

4.6 Graviditet och amning

{PRODUCT NAME} är kontraindicerat under graviditet och amning. Kvinnor i fertil ålder bör använda preventivmedel. Atorvastatins säkerhet under graviditet och amning har ännu inte bevisats.

Det har i djurstudier visats att HMG-CoA reductashämmare kan påverka utvecklingen hos embryon och foster. Utvecklingen hos råttans avkomma försenades och den post-natala överlevnaden minskade då mödrarna exponerats för atorvastatin i doser över 20 mg/kg/dygn (klinisk systemexponering).

Hos råttor är plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter densamma som i mjölk. Det är inte känt om detta läkemedel eller dess metaboliter utsöndras i human bröstmjolk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

{PRODUCT NAME} har försumbar påverkan på förmågan att framföra motorfordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligast förekommande biverkningarna är huvudsakligen gastrointestinala, såsom: obstipation, flatulens, dyspepsi, buksmärtor och övergår vanligen vid fortsatt behandling.

Mindre än 2% av patienterna i kliniska prövningar har avbrutit behandlingen p.g.a. biverkningar av {PRODUCT NAME}.

Med utgångspunkt från kliniska studier och omfattande klinisk erfarenhet har nedanstående tabell över biverkningar av {PRODUCT NAME} sammanställts.

Beräknade biverkningsfrekvenser rangordnas enligt följande: Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$).

Magtarmkanalen

Vanliga: förstoppning, flatulens, dyspepsi, illamående, diarré
Mindre vanliga: anorexi, kräkningar

Blod och lymfsystemet

Mindre vanliga: trombocytopeni

Immunsystemet

Vanliga: allergiska reaktioner
Mycket sällsynta: anafylaktisk reaktion

Endokrina systemet

Mindre vanliga: alopeci, hypoglykemi, hyperglykemi, pankreatit

Psykiska störningar

Vanliga: sömnlöshet
Mindre vanliga: amnesi

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk, yrsel, parestesi, hypoestesi
Mindre vanliga: perifer neuropati

Lever och gallvägar

Sällsynta: hepatit, kolestas med ikterus

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: hudutslag, klåda
Mindre vanliga: nässelutslag
Mycket sällsynta: angioödem, vesikulära utslag (inkl. erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk hudnekrolys)

Öron och balansorganen

Mindre vanliga: tinnitus

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: myalgi, ledvärk
Mindre vanliga: myopati
Sällsynta: myosit, rhabdomyolys

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: impotens

Allmänna symtom

Vanliga: asteni, bröstsmärtor, ryggsmärtor, perifert ödem

Mindre vanliga: olustkänsla, viktökning

Undersökningar

Liksom för andra HMG-CoA reduktashämmare har förhöjda serumtransaminasvärden rapporterats hos patienter som tagit {PRODUCT NAME}. Dessa förändringar var vanligen lindriga, övergående och krävde inte att behandlingen avbröts. Kliniskt relevanta förhöjningar (> 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet) av serumtransaminaser uppträdde hos 0,8% av de patienter som tagit {PRODUCT NAME}. Dessa förändringar var dosrelaterade och reversibla hos samtliga patienter. Förhöjda serumnivåer av kreatinkinas (S-CK), mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet, uppträdde i kliniska provningar hos 2,5% av de patienter som behandlades med {PRODUCT NAME}, liksom med andra HMG-CoA reduktashämmare. Nivåer över 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet sågs hos 0,4% av de patienter som behandlats med {PRODUCT NAME} (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

Specifik behandling vid överdosering av {PRODUCT NAME} saknas. I händelse av överdos bör patienten behandlas symtomatiskt och efter behov. Leverfunktionsprover och S-CK-nivåer skall följas. På grund av den höga proteinbindningsgraden, kan hemodialys inte nämnvärt förväntas öka clearance av atorvastatin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: HMG-CoA reduktashämmare, ATC-kod C10AA05

Atorvastatin är en selektiv, kompetitiv hämmare av HMG-CoA reduktas, det hastighetsbegränsande enzym som omvandlar 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-CoA till mevalonat, en prekursor till olika steroler, däribland kolesterol. Triglycerider och kolesterol i levern inkorporeras i Very Low Density Lipoprotein (VLDL), utsöndras i plasma och transporteras till perifer vävnad. Low Density Lipoprotein (LDL) bildas från VLDL och kataboliseras primärt via receptorer med hög affinitet för LDL.

Atorvastatin sänker plasmanivåerna av kolesterol och lipoprotein via hämning av HMG-CoA reduktas och kolesterolsyntes i levern. Samtidigt ökar antalet hepatiska LDL-receptorer på cellytan, vilket resulterar i ökat upptag och nedbrytning av LDL.

Atorvastatin minskar produktionen av LDL och antalet LDL-partiklar. Atorvastatin åstadkommer en påtaglig och varaktig ökning av LDL-receptoraktiviteten och en gynnsam kvalitetsförändring hos cirkulerande LDL-partiklar. Atorvastatin minskar effektivt LDL-kolesterol hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi, en patientkategori som vanligen inte har svarat på lipidsänkande farmakologisk behandling.

Atorvastatin har i en dos-responsstudie visats minska totalkolesterol (30%-46%), LDL-kolesterol (41%-61%), apolipoprotein B (34%-50%) och triglycerider (14%-33%) och samtidigt i varierande grad öka HDL-kolesterol och apolipoprotein A. Likartad effekt uppnås hos patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, icke-familjära former av hyperkolesterolemi, kombinerad hyperlipidemi, samt patienter med icke-insulinberoende diabetes mellitus.

Reduktion av total kolesterol, LDL-kolesterol och apolipoprotein B har visats reducera risken för kardiovaskulär sjukdom och kardiovaskulär dödlighet.

Ateroskleros

I REVERSAL-studien (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering) utvärderades effekten av intensiv lipidsänkning med atorvastatin 80 mg och lipidsänkning av standardnivå med pravastatin 40 mg på koronar ateroskleros med intravaskulärt ultraljud (IVUS) under angiografi, hos patienter med koronar hjärtsjukdom. I denna randomiserade, dubbel-blinda, jämförande multicenterstudie, utfördes IVUS vid baseline och efter 18 månader hos 502 patienter.

I atorvastatingruppen (n=253) förekom ingen progress av ateroskleros.

Den procentuella förändringen av medianvärdet från baseline för den totala ateromvolymen (studiens huvudsyfte) var -0,4% (p=0,98) i atorvastatingruppen och +2,7% (p=0,001) i pravastatingruppen (n=249). Jämfört med pravastatin var effekten av atorvastatin statistiskt signifikant (p=0,02). Effekten av intensiv lipidsänkning på kardiovaskulära endpoints (t ex revaskulariseringsbehov, icke-fatal hjärtinfarkt, koronar död) undersöktes inte i denna studie.

I atorvastatingruppen reducerades LDL-C till ett medelvärde av 2,04 mmol/L $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30) från baselinevärdet 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 28). I pravastatingruppen reducerades LDL-C till ett medelvärde av 2,85 mmol/l $\pm$ 0,7 (110 mg/dl $\pm$ 26) från baselinevärdet 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 26) (p<0,0001). Atorvastatin reducerade även signifikant medelvärdena av TC med 34,1% (pravastatin: -18,4%, p<0,0001), TG med 20% (pravastatin: -6,8%, p<0,0009) och apolipoprotein B med 39,1% (pravastatin: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatin ökade medelvärdet av HDL-C med 2,9% (pravastatin: +5,6%, p=NS). Medelvärdet av CRP reducerades med 36,4% i atorvastatingruppen jämfört med en reduktion på 5,2% i pravastatingruppen (p<0,0001).

Studieresultaten uppnåddes med 80 mg dosering av atorvastatin och kan därför ej extrapoleras till lägre doser.

Säkerhet och tolerabilitet i de två behandlingsgrupperna var jämförbara.

Akut koronart syndrom

I studien MIRACL har atorvastatin 80 mg utvärderats hos 3086 patienter (atorvastatin n=1538, placebo n=1548) med akut koronart syndrom inkluderande hjärtinfarkt utan Q-våg eller instabil angina. Behandlingen initierades under den akuta fasen efter sjukhusinläggning och varade i 16 veckor. Behandling med atorvastatin 80 mg/dag förlängde tiden till uppkomst av kombinerad primär endpoint, definierad som dödsfall oavsett anledning, icke-fatal hjärtinfarkt, återupplivat hjärtstillestånd eller angina pectoris med tecken på myokardiell ischemi som krävde sjukhusinläggning, vilket visar på en riskreduktion med 16% (p=0,048). Detta berodde i huvudsak på en reduktion av risken för återinläggning på sjukhus till följd av angina pectoris med tecken på myokardiell ischemi med 26% (p=0,018). Övriga sekundära endpoints uppnådde inte statistisk signifikans var för sig (totalt: placebo 22,2%, atorvastatin 22,4%).

Säkerhetsprofilen för atorvastatin i MIRACL studien var överensstämmande med vad som beskrivs under avsnitt 4.8.

Prevention av kardiovaskulär sjukdom

Effekten av atorvastatin på fatal och icke-fatal kranskärslssjukdom utvärderades i en randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad studie, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Lipid Lowering Arm Trial (ASCOT-LLA). Patienterna var hypertensiva, 40-79 år, utan tidigare hjärtinfarkt eller behandling av angina och med TC nivåer $\leq$ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Alla patienter hade åtminstone 3 av de predefinierade kardiovaskulära riskfaktorerna; manligt kön, $\geq$ 55 års ålder, rökning, diabetes,

kranskärslssjukdom hos en släkting i första ledet, TC:HDL-C > 6, perifer vaskulär sjukdom, vänsterkammarhypertrofi, tidigare cerebrovaskulär händelse, specifik EKG abnormalitet, proteinuri/albuminuri. Inte alla inkluderade patienter ansågs ha en hög risk för en första kardiovaskulär händelse.

Patienterna behandlades med antihypertensiv terapi (antingen amlodipin eller atenololbaserad behandling) och antingen atorvastatin 10 mg dagligen (n=5.168) eller placebo (n=5.137).

Den absoluta och relativa riskreduktionen med atorvastatin var enligt följande:

Händelse	Relativ riskreduktion (%)	Antal händelser (atorvastatin / placebo)	Absolut riskreduktion ¹ (%)	p-värde
Fatal kranskärslssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt	36%	100 / 154	1,1%	0,0005
Totala kardiovaskulära händelser och revaskulariseringsprocedurer	20%	389 / 483	1,9%	0,0008
Totala kranskärslshändelser	29%	178 / 247	1,4%	0,0006

¹Baserat på skillnad i totala antalet händelser under en uppföljningsperiod på 3,3 år (medianvärde).

Total mortalitet och kardiovaskulär mortalitet reducerades inte signifikant (185/212 händelser, p=0,17 och 74/82 händelser, p=0,51). I subgruppsanalys av kön (81% män, 19% kvinnor) sågs en fördelaktig effekt av atorvastatin hos män men kunde inte bekräftas hos kvinnor, möjligen på grund av det låga antalet händelser i gruppen kvinnor. Den totala och kardiovaskulära mortaliteten var numeriskt högre hos kvinnliga patienter (38/30 och 17/12), men det var inte statistiskt signifikant. En signifikant behandlingsinteraktion sågs med antihypertensiv studiebehandling. Primär endpoint (fatal kranskärslssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt) reducerades signifikant av atorvastatin hos patienter som behandlades med amlodipin (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), men inte hos patienter som behandlades med atenolol (HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287).

Effekten av atorvastatin på fatal och icke-fatal kardiovaskulär sjukdom utvärderades även i en randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad multicenterstudie, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) hos patienter med typ 2 diabetes i åldern 40-75 år, utan tidigare kardiovaskulär sjukdom och med LDL-C ≤ 4,14 mmol/l (160 mg/dl) och TG ≤ 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Alla patienter hade åtminstone en av följande riskfaktorer: hypertension, rökning, retinopati, mikroalbuminuri eller makroalbuminuri.

Patienterna behandlades med antingen atorvastatin 10 mg dagligen (n=1428) eller placebo (n=1410) under 3,9 år (medianvärde).

Den absoluta och relativa risk reduktionen med atorvastatin var enligt följande:

Händelse	Relativ riskreduktion (%)	Antal händelser (atorvastatin/ placebo)	Absolut riskreduktion ¹ (%)	p-värde
Större kardiovaskulär händelse (fatal och icke-fatal akut hjärtinfarkt, tyst hjärtinfarkt, död i akut kranskärslssjukdom, instabil angina, CABG, PTCA, revaskularisering, stroke)	37%	83/127	3,2%	0,0010

Hjärtinfarkt (fatal och icke-fatal akut hjärtinfarkt, tyst hjärtinfarkt)	42%	38/64	1,9%	0,0070
Stroke (Fatal och icke-fatal)	48%	21/39	1,3%	0,0163

¹Baserat på skillnad i totala antalet händelser under en uppföljningsperiod på 3,9 år (medianvärde).
CABG = kranskärlskirurgi; PTCA = perkutan transluminal kranskärlsangioplastik.

Ingen skillnad sågs i behandlingseffekt avseende patientens kön, ålder eller baselinevärdet av LDL-C.

En fördelaktig trend sågs avseende mortalitetsförekomsten (82 dödsfall i placebogruppen/61 dödsfall i atorvastatingruppen, $p=0,0592$).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption:

Atorvastatin absorberas snabbt efter peroral administrering. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 1-2 timmar. Absorptionsgraden ökar proportionellt med given dos. Den relativa biotillgängligheten för atorvastatintabletter jämfört med (oral) lösning är 95-99%. Den absoluta biotillgängligheten av atorvastatin är ca 12% medan den systemiska tillgängligheten av HMG-CoA reductashämmande aktivitet är ca 30%. Den låga systemiska biotillgängligheten beror på presystemisk clearance i mag-tarmslemhinnan och/eller hepatisk första-passage-metabolism.

Distribution:

Distributionsvolymen är ca 381 liter och plasmaproteinbindningsgraden för atorvastatin är $\geq 98\%$.

Metabolism:

Atorvastatin metaboliseras via cytokrom P450 3A4 till orto- och parahydroxylerade derivat samt olika beta-oxiderade produkter. Förutom andra vägar metaboliseras dessa produkter vidare via glukuronidering. In vitro har orto- och parahydroxylerade metaboliter en hämmande effekt på HMG-CoA reductas motsvarande den för atorvastatin. Cirka 70% av cirkulerande HMG-CoA reductashämmande aktivitet kan tillskrivas aktiva metaboliter.

Utsöndring:

Atorvastatin elimineras primärt via gallan efter hepatisk och/eller extrahepatisk metabolism. Enterohepatisk recirkulation tycks inte förekomma i någon större utsträckning. Halveringstiden för atorvastatin i plasma är ca 14 timmar. Halveringstiden för HMG-CoA reductashämning är 20-30 timmar på grund av närvaro av aktiva metaboliter.

Särskilda patientgrupper

- Äldre: Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter är högre hos friska äldre individer än hos yngre, medan den lipidreglerande effekten är jämförbar med den som ses hos yngre patientgrupper.
- Barn: Farmakokinetiska uppgifter saknas för barn.
- Kön: Koncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter hos kvinnor skiljer sig från den hos män (kvinnor: C_{max} ca 20% högre, AUC ca 10% lägre). Dessa skillnader saknar klinisk betydelse och resulterade inte i någon kliniskt signifikant skillnad i den lipidreglerande effekten mellan kvinnor och män.
- Njurinsufficiens: Njursjukdom påverkar varken plasmakoncentrationer eller lipideffekter av atorvastatin och dess aktiva metaboliter.

- Leverinsufficiens: Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter ökar markant (ca. 16-faldig ökning av $C_{\max}$ och 11-faldig ökning av AUC) hos patienter med kronisk alkoholinducerad leverskada (Childs-Pugh B).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Atorvastatin är ej karcinogent hos råtta. Högsta dos var 63 gånger högre än högsta dos till människa (80 mg dagligen), baserat på kroppsvikt (mg/kg) och 8-16 gånger högre baserat på $AUC_{(0-24)}$ -värden (total inhibitorisk aktivitetsbestämning). I en tvåårsstudie på möss ökade incidensen av hepatocellulära adenom hos hannar och hepatocellulära carcinom hos honor vid högsta administrerade dos, vilken var 250 gånger högre än högsta dos till människa, beräknat på mg/kg kroppsvikt. Systemisk exponering var 6-11 gånger högre baserat på $AUC_{(0-24)}$. I fyra in vitro-studier med och utan metabolisk aktivering, samt i en in vivo-studie har inga mutagena eller klastogena egenskaper hos atorvastatin kunnat påvisas. I djurstudier hade atorvastatin i doser upp till 175 respektive 225 mg/kg/dygn ingen effekt på fertiliteten hos han- eller hondjur, och var inte heller teratogent.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalciumkarbonat
Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium
Polysorbat 80
Hydroxipropylcellulosa
Magnesiumstearat

Dragéhölje:

Hypromellose
Polyetylglycol
Titandioxid (E 171)
Talk
Simetikon
Stearatemulgerare
Sorbinsyra
Candelillavax

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning om 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, och 100 filmdragerade tabletter.

Sjukhusförpackningar om 200 (10x20) eller 500 filmdragerade tabletter.

Blisterförpackningen består av en formpressad film av polyamid/aluminiumfolie/polyvinylklorid med en baksida bestående av antingen papper/polyester/aluminiumfolie/vinyl värmeförseglad beläggning eller aluminiumfolie/vinyl värmeförseglad beläggning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

To be implemented nationally.

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

To be implemented nationally.

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1996-11-21 / 2001-10-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1. LÄKEMEDLETS NAMN

<[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]> [För referral procedure]
{PRODUCT NAME} 40 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 40 mg atorvastatin (som kalciumtrihydrat).

Hjälpämne(n):

{PRODUCT NAME} 40 mg filmdragerad tablett innehåller 131,22 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vit, elliptisk, filmdragerad tablett, präglad ”40” på ena sidan och ”PD157” på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hyperkolesterolemi

{PRODUCT NAME} är indicerat som tillägg till diet för sänkning av förhöjt totalkolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B och triglycerider hos patienter med primär hyperkolesterolemi inkluderande familjär hyperkolesterolemi (heterozygot) eller kombinerad hyperlipidemi (motsvarande typ IIa och IIb i Fredricksons klassifikationssystem) när effekten av diet eller annan icke-farmakologisk behandling är otillräcklig.

{PRODUCT NAME} är även indicerat för sänkning av totalkolesterol och LDL-kolesterol hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi. {PRODUCT NAME} ges som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t ex LDL-aferes) eller om sådan behandling ej finns tillgänglig.

Prevention av kardiovaskulär sjukdom

Prevention av kardiovaskulära händelser hos patienter som bedöms ha en hög risk för en första kardiovaskulär händelse (se avsnitt 5.1) som tillägg till korrigerande av andra riskfaktorer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Innan behandling med {PRODUCT NAME} inleds, skall patienten erhålla kolesterolsänkande diet, som skall fortsättas under behandlingen.

Doseringen är individuell och skall anpassas efter LDL-kolesterolnivåerna vid insättande av behandling, terapimål och patientens svar på behandlingen.

Vanlig initialdos är 10 mg en gång dagligen. Dosjustering bör göras i intervall om minst fyra veckor. Maximal dos är 80 mg en gång dagligen.

Hela dygnsdosen ges vid ett doseringstillfälle. Dosen kan ges vid valfri tidpunkt på dagen med eller utan samtidigt intag av föda.

För patienter med etablerad kranskärslsjukdom eller patienter med ökad risk för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom är behandlingsmålet att nå LDL-kolesterol < 3 mmol/l (< 115 mg/dl) och totalkolesterol < 5 mmol/l (< 190 mg/dl).

Anpassat efter "Prevention of coronary heart disease in clinical practice; Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention" i Atherosclerosis 140 (1998) 199-270.

Primär hyperkolesterolemi och kombinerad hyperlipidemi

De flesta patienter kan kontrolleras med {PRODUCT NAME} 10 mg en gång dagligen. Terapeutisk effekt ses inom 2 veckor och maximal effekt uppnås vanligen inom 4 veckor. Effekten kvarstår vid fortsatt behandling.

Heterozygot familjär hyperkolesterolemi

Initialdos är 10 mg dagligen. Doseringen är individuell och justeras var fjärde vecka upp till 40 mg dagligen. Därefter kan dosen ökas till maximalt 80 mg dagligen. Alternativt kan ett gallsyrabindande medel kombineras med 40 mg atorvastatin en gång dagligen.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

I ett öppen studie med 64 patienter fanns 46 patienter med uppgift om bestämning av LDL-receptorer. Hos dessa 46 patienter minskade LDL-kolesterol med i genomsnitt 21% då atorvastatin gavs i doser upp till 80 mg dagligen.

Dosen till patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi är 10-80 mg dagligen. Atorvastatin ges som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t ex LDL-aferes) till dessa patienter eller när sådan behandlingsmöjlighet saknas.

Prevention av kardiovaskulär sjukdom

I primärpreventionsstudierna var dosen 10 mg/dag. Högre doser kan behövas för att nå LDL-kolesterolnivåer enligt gällande rekommendationer.

Dosering till patienter med njurinsufficiens

Njursjukdom påverkar vare sig plasmakoncentrationen eller den lipidreglerande effekten av {PRODUCT NAME}, varför ingen dosjustering krävs.

Behandling av äldre

Effekt och säkerhet hos äldre (över 70 år) är samma som hos vuxna vid rekommenderade doser.

Behandling av barn

Barn bör endast behandlas av specialister. Erfarenhet av behandling av barn (4-17 år) är begränsad till ett litet antal patienter med allvarlig dyslipidemi, såsom homozygot familjär hyperkolesterolemi. Rekommenderad initialdos till denna patientgrupp är 10 mg {PRODUCT NAME} dagligen. Dosen kan ökas till 80 mg beroende på kliniskt svar och tolerans. Påverkan på barnets utveckling har ej utvärderats.

4.3 Kontraindikationer

{PRODUCT NAME} är kontraindicerat hos patienter:

- med överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller något hjälpämne.
- med aktiv leversjukdom eller oförklarade kvarstående förhöjningar av serumtransaminaser till mer än tre gånger den övre gränsen för normalvärdet
- med myopati
- under graviditet
- under amning
- som är kvinnor i fertil ålder och som inte använder preventivmedel.

4.4 Varningar och försiktighet

Leverpåverkan

Leverfunktionsprover skall tas innan behandling med {PRODUCT NAME} inleds och därefter med regelbundna intervall. Patienter som utvecklar symtom som tyder på leverskada skall undersökas med avseende på leverfunktionen. Patienter som utvecklar förhöjda transaminasvärden skall följas noggrant tills nivåerna återgått till det normala. Om förhöjda transaminas-nivåer (mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet) kvarstår, rekommenderas dosminskning eller utsättande av {PRODUCT NAME} (se avsnitt 4.8).

{PRODUCT NAME} bör användas med försiktighet hos patienter med betydande alkoholintag och/eller leversjukdom i anamnesen.

Påverkan på skelettmuskulatur

Atorvastatin, liksom andra HMG CoA-reduktashämmare, kan i sällsynta fall påverka skelettmuskulaturen och orsaka myalgi, myosit och myopati som kan utvecklas till rhabdomyolys, ett potentiellt livshotande tillstånd som kännetecknas av markant förhöjda kreatinkinas (CK)-nivåer (> 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet), myoglobinemi och myoglobinuri som kan leda till njursvikt.

Före behandling

Atorvastatin bör förskrivas med försiktighet till patienter med predisponerande faktorer för rhabdomyolys. Kreatinkinas (CK)-nivåer ska i följande situationer mätas innan behandling med statiner påbörjas:

- Nedsatt njurfunktion
- Hypotyroidism
- Vid muskelsjukdom eller ärftlig disposition för sådan
- Anamnes på muskulär toxicitet med statiner eller fibrater
- Anamnes på leversjukdom och/eller vid hög alkoholkonsumtion
- Hos äldre (>70 år) ska behovet av mätningar övervägas beroende på andra förekommande predisponerande faktorer för rhabdomyolys

I dessa situationer ska risken med behandling vägas mot förväntad nytta och klinisk uppföljning rekommenderas.

Vid CK-nivåer > 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet bör behandling ej påbörjas.

Kreatinkinas mätningar

Kreatinkinas (CK) bör inte mätas efter ansträngande träning, eller då någon annan möjlig orsak till förhöjt CK föreligger, eftersom utvärderingen av värdet då försvåras. Vid utgångsvärden > 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet bör ny analys ske inom 5 – 7 dagar för att bekräfta resultaten.

Under behandling

- Patienten måste anmodas att omedelbart rapportera muskelsmärta, kramper, eller muskelsvaghet speciellt vid samtidig sjukdomskänsla eller feber.
- Om dessa symtom uppträder under behandling med atorvastatin ska halten av CK mätas och om värdet är > 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet bör behandlingen avbrytas.
- Vid allvarliga muskulära symtom vilka orsakar dagliga besvär bör avbrytande av behandlingen övervägas även om CK-förhöjningen < 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet.
- Om symptomen försvinner och CK-nivåerna återgår till de normala kan återinsättning av atorvastatin eller insättning av annan statin övervägas med lägsta dosen och noggrann övervakning.
- Behandlingen måste avbrytas om kraftigt förhöjda halter av kreatinkinas (CK) uppträder (> 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet), eller om rhabdomyolys diagnostiseras eller misstänks.

Risken för rhabdomyolys ökar när atorvastatin ges tillsammans med vissa läkemedel såsom: ciklosporin, erytromycin, klaritromycin, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nikotinsyra, gemfibrozil, andra fibrater eller HIV-proteashämmare (se avsnitt 4.5 och avsnitt 4.8).

Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör ej använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Risken för myopati vid behandling med HMG CoA-reduktashämmare ökar vid samtidig behandling med ciklosporin, fibrater, makrolidantibiotika inkl. erytromycin, antimykotika av azoltyp eller nikotinsyra, och har vid sällsynta tillfällen gett upphov till rhabdomyolys med renal dysfunktion sekundär till myoglobiniuri. Därför bör nyttan/risken med samtidig behandling noggrant övervägas. (se avsnitt 4.4).

Hämmare av cytokrom P450 3A4

Atorvastatin metaboliseras via cytokrom P450 3A4. Interaktion kan inträffa då {PRODUCT NAME} administreras tillsammans med hämmare av cytokrom P450 3A4 (t ex ciklosporin, makrolidantibiotika inkl. erytromycin och klaritromycin, nefazodon, antimykotika av azoltyp inkluderande itraconazol samt HIV-proteashämmare. Samtidig behandling kan leda till ökad plasmakoncentration av atorvastatin. Därför bör försiktighet iakttagas när {PRODUCT NAME} administreras samtidigt med denna typ av produkter (se avsnitt 4.4).

Hämmare av P-glykoprotein

Atorvastatin och metaboliter till atorvastatin är substrat för P-glykoprotein. Hämmare av P-glykoprotein (t ex ciklosporin) kan öka atorvastatins biotillgänglighet.

Erytromycin, Klaritromycin

Samtidig administrering av atorvastatin 10 mg dagligen och erytromycin (500 mg fyra gånger dagligen) eller atorvastatin 10 mg dagligen och klaritromycin (500 mg 2 gånger dagligen), kända hämmare av enzymsystemet cytokrom P450 3A4, orsakade ökade plasmakoncentrationer av atorvastatin. Klaritromycin ökade C_{max} och AUC för atorvastatin med 56% respektive 80%.

Itraconazol

Samtidig behandling med atorvastatin 40 mg och itraconazol 200 mg resulterade i en 3-faldig ökning av AUC för atorvastatin.

Proteashämmare

Samtidig behandling med atorvastatin och proteashämmare, kända hämmare av cytokrom P450 3A4, gav ökad plasmakoncentration av atorvastatin.

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice innehåller ett eller flera ämnen som hämmar CYP 3A4 och kan öka plasmakoncentrationen av läkemedel som metaboliseras via CYP 3A4. Ett glas (240 ml) grapefruktjuice resulterade i 37% ökning av AUC av atorvastatin och 20,4% minskning av AUC för den aktiva ortohydroximetaboliten. Däremot gav stora mängder grapefruktjuice (mer än 1,2 liter dagligen i 5 dagar) en 2,5-faldig ökning av AUC för atorvastatin och en 1,3-faldig ökning av AUC för aktiv substans (atorvastatin och metaboliter). Samtidigt intag av stora mängder grapefruktjuice och atorvastatin rekommenderas därför inte.

Läkemedel som inducerar cytokrom P450 3A4

Effekten på {PRODUCT NAME} av substanser som inducerar cytokrom P450 3A4 (t ex rifampicin eller fenytoin) är ej känd. Möjliga interaktioner med andra substrat för detta izoenzym är ej kända men bör beaktas för andra läkemedel med smalt terapeutiskt index, t.ex. antiarytmika av klass III inklusive amiodaron.

Annan samtidig behandling

Gemfibrozil/fibrater

Risken för atorvastatin-inducerad myopati kan öka vid samtidig användning av fibrater. Enligt resultat från in vitro studier inhiberas atorvastatins metabolism via glukuronidering av gemfibrozil. Detta kan möjligen leda till ökade plasmanivåer av atorvastatin. (se avsnitt 4.4).

Digoxin

Vid samtidig administrering av upprepade doser av digoxin och atorvastatin 10 mg påverkades inte koncentrationen av digoxin vid steady-state. Däremot ökade koncentrationen av digoxin med ca 20% efter samtidig administrering av digoxin och atorvastatin 80 mg dagligen. Denna interaktion kan möjligen förklaras av att P-glycoprotein (ett membrantransportprotein) hämmas. Patienter som behandlas med digoxin bör följas upp.

Antikonceptionella medel

Samtidig administrering av {PRODUCT NAME} och p-piller resulterade i ökade plasmakoncentrationer av noretisteron och etinylöstradiol. Detta bör beaktas vid val av antikonceptionella medel.

Kolestipol

Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter sjönk (ca 25%) när kolestipol administrerades tillsammans med atorvastatin. Den lipidreglerande effekten var dock större då {PRODUCT NAME} och kolestipol gavs tillsammans än då respektive läkemedel gavs var för sig.

Antacida

Samtidig administrering av {PRODUCT NAME} och en antacidaspension för peroralt bruk innehållande magnesium- och aluminiumhydroxid minskade plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter med ca 35%. Detta påverkade dock inte minskningen av LDL-kolesterol.

Warfarin

Samtidig administrering av {PRODUCT NAME} och warfarin orsakade under de första behandlingsdagarna en liten minskning av protrombintiden, som återgick till det normala inom 15 dagar. Patienter som behandlas med warfarin bör följas noggrant när atorvastatin läggs till behandlingen.

Fenazon

Samtidig administrering av upprepade doser {PRODUCT NAME} och fenazon visade en svag eller ej påvisbar effekt på clearance av fenazon.

Cimetidin

En interaktionsstudie med cimetidin och {PRODUCT NAME} har utförts, och ingen interaktion har setts.

Amlodipin

Farmakokinetiken för atorvastatin vid steady-state ändras inte vid samtidig administrering av atorvastatin 80 mg och amlodipin 10 mg.

Andra interaktioner

I kliniska studier där {PRODUCT NAME} gavs samtidigt som antihypertensiva eller hypoglykemiska medel, sågs inga kliniskt betydelsefulla interaktioner.

4.6 Graviditet och amning

{PRODUCT NAME} är kontraindicerat under graviditet och amning. Kvinnor i fertil ålder bör använda preventivmedel. Atorvastatins säkerhet under graviditet och amning har ännu inte bevisats.

Det har i djurstudier visats att HMG-CoA reductashämmare kan påverka utvecklingen hos embryon och foster. Utvecklingen hos råttans avkomma försenades och den post-natala överlevnaden minskade då mödrarna exponerats för atorvastatin i doser över 20 mg/kg/dygn (klinisk systemexponering).

Hos råttor är plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter densamma som i mjölk. Det är inte känt om detta läkemedel eller dess metaboliter utsöndras i human bröstmjölks.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

{PRODUCT NAME} har försumbar påverkan på förmågan att framföra motorfordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligast förekommande biverkningarna är huvudsakligen gastrointestinala, såsom: obstipation, flatulens, dyspepsi, buksmärtor och övergår vanligen vid fortsatt behandling.

Mindre än 2% av patienterna i kliniska prövningar har avbrutit behandlingen p.g.a. biverkningar av {PRODUCT NAME}.

Med utgångspunkt från kliniska studier och omfattande klinisk erfarenhet har nedanstående tabell över biverkningar av {PRODUCT NAME} sammanställts.

Beräknade biverkningsfrekvenser rangordnas enligt följande: Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$).

Magtarmkanalen

Vanliga: förstoppning, flatulens, dyspepsi, illamående, diarré
Mindre vanliga: anorexi, kräkningar

Blod och lymfsystemet

Mindre vanliga: trombocytopeni

Immunsystemet

Vanliga: allergiska reaktioner
Mycket sällsynta: anafylaktisk reaktion

Endokrina systemet

Mindre vanliga: alopeci, hypoglykemi, hyperglykemi, pankreatit

Psykiska störningar

Vanliga: sömnlöshet
Mindre vanliga: amnesi

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk, yrsel, parestesi, hypoestesi
Mindre vanliga: perifer neuropati

Lever och gallvägar

Sällsynta: hepatit, kolestas med ikterus

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: hudutslag, klåda
Mindre vanliga: nässelutslag
Mycket sällsynta: angioödem, vesikulära utslag (inkl. erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk hudnekrolys)

Öron och balansorganen

Mindre vanliga: tinnitus

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: myalgi, ledvärk
Mindre vanliga: myopati
Sällsynta: myosit, rhabdomyolys

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: impotens

Allmänna symtom

Vanliga: asteni, bröstsmärtor, ryggsmärtor, perifert ödem

Mindre vanliga: olustkänsla, viktökning

Undersökningar

Liksom för andra HMG-CoA reduktashämmare har förhöjda serumtransaminasvärden rapporterats hos patienter som tagit {PRODUCT NAME}. Dessa förändringar var vanligen lindriga, övergående och krävde inte att behandlingen avbröts. Kliniskt relevanta förhöjningar (> 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet) av serumtransaminaser uppträdde hos 0,8% av de patienter som tagit {PRODUCT NAME}. Dessa förändringar var dosrelaterade och reversibla hos samtliga patienter. Förhöjda serumnivåer av kreatinkinas (S-CK), mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet, uppträdde i kliniska prövningar hos 2,5% av de patienter som behandlades med {PRODUCT NAME}, liksom med andra HMG-CoA reduktashämmare. Nivåer över 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet sågs hos 0,4% av de patienter som behandlats med {PRODUCT NAME} (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

Specifik behandling vid överdosering av {PRODUCT NAME} saknas. I händelse av överdos bör patienten behandlas symtomatiskt och efter behov. Leverfunktionsprover och S-CK-nivåer skall följas. På grund av den höga proteinbindningsgraden, kan hemodialys inte nämnvärt förväntas öka clearance av atorvastatin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: HMG-CoA reduktashämmare, ATC-kod C10AA05

Atorvastatin är en selektiv, kompetitiv hämmare av HMG-CoA reduktas, det hastighetsbegränsande enzym som omvandlar 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-CoA till mevalonat, en prekursor till olika steroler, däribland kolesterol. Triglycerider och kolesterol i levern inkorporeras i Very Low Density Lipoprotein (VLDL), utsöndras i plasma och transporteras till perifer vävnad. Low Density Lipoprotein (LDL) bildas från VLDL och kataboliseras primärt via receptorer med hög affinitet för LDL.

Atorvastatin sänker plasmanivåerna av kolesterol och lipoprotein via hämning av HMG-CoA reduktas och kolesterolsyntes i levern. Samtidigt ökar antalet hepatiska LDL-receptorer på cellytan, vilket resulterar i ökat upptag och nedbrytning av LDL.

Atorvastatin minskar produktionen av LDL och antalet LDL-partiklar. Atorvastatin åstadkommer en påtaglig och varaktig ökning av LDL-receptoraktiviteten och en gynnsam kvalitetsförändring hos cirkulerande LDL-partiklar. Atorvastatin minskar effektivt LDL-kolesterol hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi, en patientkategori som vanligen inte har svarat på lipidsänkande farmakologisk behandling.

Atorvastatin har i en dos-responsstudie visats minska totalkolesterol (30%-46%), LDL-kolesterol (41%-61%), apolipoprotein B (34%-50%) och triglycerider (14%-33%) och samtidigt i varierande grad öka HDL-kolesterol och apolipoprotein A. Likartad effekt uppnås hos patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, icke-familjära former av hyperkolesterolemi, kombinerad hyperlipidemi, samt patienter med icke-insulinberoende diabetes mellitus.

Reduktion av total kolesterol, LDL-kolesterol och apolipoprotein B har visats reducera risken för kardiovaskulär sjukdom och kardiovaskulär dödlighet.

Ateroskleros

I REVERSAL-studien (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering) utvärderades effekten av intensiv lipidsänkning med atorvastatin 80 mg och lipidsänkning av standardnivå med pravastatin 40 mg på koronar ateroskleros med intravaskulärt ultraljud (IVUS) under angiografi, hos patienter med koronar hjärtsjukdom. I denna randomiserade, dubbel-blinda, jämförande multicenterstudie, utfördes IVUS vid baseline och efter 18 månader hos 502 patienter.

I atorvastatingruppen (n=253) förekom ingen progress av ateroskleros.

Den procentuella förändringen av medianvärdet från baseline för den totala ateromvolymen (studiens huvudsyfte) var -0,4% (p=0,98) i atorvastatingruppen och +2,7% (p=0,001) i pravastatingruppen (n=249). Jämfört med pravastatin var effekten av atorvastatin statistiskt signifikant (p=0,02). Effekten av intensiv lipidsänkning på kardiovaskulära endpoints (t ex revaskulariseringsbehov, icke-fatal hjärtinfarkt, koronar död) undersöktes inte i denna studie.

I atorvastatingruppen reducerades LDL-C till ett medelvärde av 2,04 mmol/l $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30) från baselinevärdet 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 28). I pravastatingruppen reducerades LDL-C till ett medelvärde av 2,85 mmol/l $\pm$ 0,7 (110 mg/dl $\pm$ 26) från baselinevärdet 3,89 mmol/L $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 26) (p<0,0001). Atorvastatin reducerade även signifikant medelvärdena av TC med 34,1% (pravastatin: -18,4%, p<0,0001), TG med 20% (pravastatin: -6,8%, p<0,0009) och apolipoprotein B med 39,1% (pravastatin: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatin ökade medelvärdet av HDL-C med 2,9% (pravastatin: +5,6%, p=NS). Medelvärdet av CRP reducerades med 36,4% i atorvastatingruppen jämfört med en reduktion på 5,2% i pravastatingruppen (p<0,0001).

Studieresultaten uppnåddes med 80 mg dosering av atorvastatin och kan därför ej extrapoleras till lägre doser.

Säkerhet och tolerabilitet i de två behandlingsgrupperna var jämförbara.

Akut koronart syndrom

I studien MIRACL har atorvastatin 80 mg utvärderats hos 3086 patienter (atorvastatin n=1538, placebo n=1548) med akut koronart syndrom inkluderande hjärtinfarkt utan Q-våg eller instabil angina. Behandlingen initierades under den akuta fasen efter sjukhusinläggning och varade i 16 veckor. Behandling med atorvastatin 80 mg/dag förlängde tiden till uppkomst av kombinerad primär endpoint, definierad som dödsfall oavsett anledning, icke-fatal hjärtinfarkt, återupplivat hjärtstillestånd eller angina pectoris med tecken på myokardiell ischemi som krävde sjukhusinläggning, vilket visar på en riskreduktion med 16% (p=0,048). Detta berodde i huvudsak på en reduktion av risken för återinläggning på sjukhus till följd av angina pectoris med tecken på myokardiell ischemi med 26% (p=0,018). Övriga sekundära endpoints uppnådde inte statistisk signifikans var för sig (totalt: placebo 22,2%, atorvastatin 22,4%).

Säkerhetsprofilen för atorvastatin i MIRACL studien var överensstämmande med vad som beskrivs under avsnitt 4.8.

Prevention av kardiovaskulär sjukdom

Effekten av atorvastatin på fatal och icke-fatal kranskärlssjukdom utvärderades i en randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad studie, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Lipid Lowering Arm Trial (ASCOT-LLA). Patienterna var hypertensiva, 40-79 år, utan tidigare hjärtinfarkt eller behandling av angina och med TC nivåer $\leq$ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Alla patienter hade åtminstone 3 av de predefinierade kardiovaskulära riskfaktorerna; manligt kön, $\geq$ 55 års ålder, rökning, diabetes,

kranskärslssjukdom hos en släkting i första ledet, TC:HDL-C > 6, perifer vaskulär sjukdom, vänsterkammarhypertrofi, tidigare cerebrovaskulär händelse, specifik EKG abnormalitet, proteinuri/albuminuri. Inte alla inkluderade patienter ansågs ha en hög risk för en första kardiovaskulär händelse.

Patienterna behandlades med antihypertensiv terapi (antingen amlodipin eller atenololbaserad behandling) och antingen atorvastatin 10 mg dagligen (n=5.168) eller placebo (n=5.137).

Den absoluta och relativa riskreduktionen med atorvastatin var enligt följande:

Händelse	Relativ riskreduktion (%)	Antal händelser (atorvastatin / placebo)	Absolut riskreduktion ¹ (%)	p-värde
Fatal kranskärslssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt	36%	100 / 154	1,1%	0,0005
Totala kardiovaskulära händelser och revaskulariseringsprocedurer	20%	389 / 483	1,9%	0,0008
Totala kranskärslshändelser	29%	178 / 247	1,4%	0,0006

¹Baserat på skillnad i totala antalet händelser under en uppföljningsperiod på 3,3 år (medianvärde).

Total mortalitet och kardiovaskulär mortalitet reducerades inte signifikant (185/212 händelser, p=0,17 och 74/82 händelser, p=0,51). I subgruppsanalys av kön (81% män, 19% kvinnor) sågs en fördelaktig effekt av atorvastatin hos män men kunde inte bekräftas hos kvinnor, möjligen på grund av det låga antalet händelser i gruppen kvinnor. Den totala och kardiovaskulära mortaliteten var numeriskt högre hos kvinnliga patienter (38/30 och 17/12), men det var inte statistiskt signifikant. En signifikant behandlingsinteraktion sågs med antihypertensiv studiebehandling. Primär endpoint (fatal kranskärslssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt) reducerades signifikant av atorvastatin hos patienter som behandlades med amlodipin (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), men inte hos patienter som behandlades med atenolol (HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287).

Effekten av atorvastatin på fatal och icke-fatal kardiovaskulär sjukdom utvärderades även i en randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad multicenterstudie, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) hos patienter med typ 2 diabetes i åldern 40-75 år, utan tidigare kardiovaskulär sjukdom och med LDL-C ≤ 4,14 mmol/l (160 mg/dl) och TG ≤ 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Alla patienter hade åtminstone en av följande riskfaktorer: hypertension, rökning, retinopati, mikroalbuminuri eller makroalbuminuri.

Patienterna behandlades med antingen atorvastatin 10 mg dagligen (n=1428) eller placebo (n=1410) under 3,9 år (medianvärde).

Den absoluta och relativa risk reduktionen med atorvastatin var enligt följande:

Händelse	Relativ riskreduktion (%)	Antal händelser (atorvastatin/ placebo)	Absolut riskreduktion ¹ (%)	p-värde
Större kardiovaskulär händelse (fatal och icke-fatal akut hjärtinfarkt, tyst hjärtinfarkt, död i akut kranskärslssjukdom, instabil angina, CABG, PTCA, revaskularisering, stroke)	37%	83/127	3,2%	0,0010

Hjärtinfarkt (fatal och icke-fatal akut hjärtinfarkt, tyst hjärtinfarkt)	42%	38/64	1,9%	0,0070
Stroke (Fatal och icke-fatal)	48%	21/39	1,3%	0,0163

¹Baserat på skillnad i totala antalet händelser under en uppföljningsperiod på 3,9 år (medianvärde).
CABG = kranskärlskirurgi; PTCA = perkutan transluminal kranskärlsangioplastik.

Ingen skillnad sågs i behandlingseffekt avseende patientens kön, ålder eller baselinevärdet av LDL-C.

En fördelaktig trend sågs avseende mortalitetsförekomsten (82 dödsfall i placebogruppen/61 dödsfall i atorvastatingruppen, $p=0,0592$).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption:

Atorvastatin absorberas snabbt efter peroral administrering. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 1-2 timmar. Absorptionsgraden ökar proportionellt med given dos. Den relativa biotillgängligheten för atorvastatintabletter jämfört med (oral) lösning är 95-99%. Den absoluta biotillgängligheten av atorvastatin är ca 12% medan den systemiska tillgängligheten av HMG-CoA reductashämmande aktivitet är ca 30%. Den låga systemiska biotillgängligheten beror på presystemisk clearance i mag-tarmslemhinnan och/eller hepatisk första-passage-metabolism.

Distribution:

Distributionsvolymen är ca 381 liter och plasmaproteinbindningsgraden för atorvastatin är $\geq 98\%$.

Metabolism:

Atorvastatin metaboliseras via cytokrom P450 3A4 till orto- och parahydroxylerade derivat samt olika beta-oxiderade produkter. Förutom andra vägar metaboliseras dessa produkter vidare via glukuronidering. In vitro har orto- och parahydroxylerade metaboliter en hämmande effekt på HMG-CoA reductas motsvarande den för atorvastatin. Cirka 70% av cirkulerande HMG-CoA reductashämmande aktivitet kan tillskrivas aktiva metaboliter.

Utsöndring:

Atorvastatin elimineras primärt via gallan efter hepatisk och/eller extrahepatisk metabolism. Enterohepatisk recirkulation tycks inte förekomma i någon större utsträckning. Halveringstiden för atorvastatin i plasma är ca 14 timmar. Halveringstiden för HMG-CoA reductashämning är 20-30 timmar på grund av närvaro av aktiva metaboliter.

Särskilda patientgrupper

- Äldre: Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter är högre hos friska äldre individer än hos yngre, medan den lipidreglerande effekten är jämförbar med den som ses hos yngre patientgrupper.
- Barn: Farmakokinetiska uppgifter saknas för barn.
- Kön: Koncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter hos kvinnor skiljer sig från den hos män (kvinnor: C_{max} ca 20% högre, AUC ca 10% lägre). Dessa skillnader saknar klinisk betydelse och resulterade inte i någon kliniskt signifikant skillnad i den lipidreglerande effekten mellan kvinnor och män.
- Njursufficiens: Njursjukdom påverkar varken plasmakoncentrationer eller lipideffekter av atorvastatin och dess aktiva metaboliter.

- Leverinsufficiens: Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter ökar markant (ca. 16-faldig ökning av $C_{\max}$ och 11-faldig ökning av AUC) hos patienter med kronisk alkoholinducerad leverskada (Childs-Pugh B).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Atorvastatin är ej karcinogent hos råtta. Högsta dos var 63 gånger högre än högsta dos till människa (80 mg dagligen), baserat på kroppsvikt (mg/kg) och 8-16 gånger högre baserat på $AUC_{(0-24)}$ -värden (total inhibitorisk aktivitetsbestämning). I en tvåårsstudie på möss ökade incidensen av hepatocellulära adenom hos hannar och hepatocellulära carcinom hos honor vid högsta administrerade dos, vilken var 250 gånger högre än högsta dos till människa, beräknat på mg/kg kroppsvikt. Systemisk exponering var 6-11 gånger högre baserat på $AUC_{(0-24)}$. I fyra in vitro-studier med och utan metabolisk aktivering, samt i en in vivo-studie har inga mutagena eller klastogena egenskaper hos atorvastatin kunnat påvisas. I djurstudier hade atorvastatin i doser upp till 175 respektive 225 mg/kg/dygn ingen effekt på fertiliteten hos han- eller hondjur, och var inte heller teratogent.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalciumkarbonat
Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium
Polysorbat 80
Hydroxipropylcellulosa
Magnesiumstearat

Dragéhölje:

Hypromellose
Polyetylglycol
Titandioxid (E 171)
Talk
Simetikon
Stearatemulgerare
Sorbinsyra
Candelillavax

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning om 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, och 100 filmdragerade tabletter.

Sjukhusförpackningar om 200 (10x20) eller 500 filmdragerade tabletter.

Blisterförpackningen består av en formpressad film av polyamid/aluminiumfolie/polyvinylklorid med en baksida bestående av antingen papper/polyester/aluminiumfolie/vinyl värmeförseglad beläggning eller aluminiumfolie/vinyl värmeförseglad beläggning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

To be implemented nationally.

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

To be implemented nationally.

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1996-11-21 / 2001-10-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1. LÄKEMEDLETS NAMN

<[Se bilaga I. - Kompletteras nationellt]> [För referral procedurer]
{PRODUCT NAME} 80 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 80 mg atorvastatin (som kalciumtrihydrat).

Hjälpämne(n):

{PRODUCT NAME} 80 mg filmdragerad tablett innehåller 262,44 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vit, elliptisk, filmdragerad tablett, präglad ”80” på ena sidan och ”PD 158” på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hyperkolesterolemi

{PRODUCT NAME} är indicerat som tillägg till diet för sänkning av förhöjt totalkolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B och triglycerider hos patienter med primär hyperkolesterolemi inkluderande familjär hyperkolesterolemi (heterozygot) eller kombinerad hyperlipidemi (motsvarande typ IIa och IIb i Fredricksons klassifikationssystem) när effekten av diet eller annan icke-farmakologisk behandling är otillräcklig.

{PRODUCT NAME} är även indicerat för sänkning av totalkolesterol och LDL-kolesterol hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi. {PRODUCT NAME} ges som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t ex LDL-aferes) eller om sådan behandling ej finns tillgänglig.

Prevention av kardiovaskulär sjukdom

Prevention av kardiovaskulära händelser hos patienter som bedöms ha en hög risk för en första kardiovaskulär händelse (se avsnitt 5.1) som tillägg till korrigerande av andra riskfaktorer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Innan behandling med {PRODUCT NAME} inleds, skall patienten erhålla kolesterolsänkande diet, som skall fortsättas under behandlingen.

Doseringen är individuell och skall anpassas efter LDL-kolesterolnivåerna vid insättande av behandling, terapimål och patientens svar på behandlingen.

Vanlig initialdos är 10 mg en gång dagligen. Dosjustering bör göras i intervall om minst fyra veckor. Maximal dos är 80 mg en gång dagligen.

Hela dygnsdosen ges vid ett doseringstillfälle. Dosen kan ges vid valfri tidpunkt på dagen med eller utan samtidigt intag av föda.

För patienter med etablerad kranskärslsjukdom eller patienter med ökad risk för insjuknande i hjärt-kärlsjukdom är behandlingsmålet att nå LDL-kolesterol < 3 mmol/l (< 115 mg/dl) och totalkolesterol < 5 mmol/l (< 190 mg/dl).

Anpassat efter "Prevention of coronary heart disease in clinical practice; Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention" i Atherosclerosis 140 (1998) 199-270.

Primär hyperkolesterolemi och kombinerad hyperlipidemi

De flesta patienter kan kontrolleras med {PRODUCT NAME} 10 mg en gång dagligen. Terapeutisk effekt ses inom 2 veckor och maximal effekt uppnås vanligen inom 4 veckor. Effekten kvarstår vid fortsatt behandling.

Heterozygot familjär hyperkolesterolemi

Initialdos är 10 mg dagligen. Doseringen är individuell och justeras var fjärde vecka upp till 40 mg dagligen. Därefter kan dosen ökas till maximalt 80 mg dagligen. Alternativt kan ett gallsyrabindande medel kombineras med 40 mg atorvastatin en gång dagligen.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

I ett öppen studie med 64 patienter fanns 46 patienter med uppgift om bestämning av LDL-receptorer. Hos dessa 46 patienter minskade LDL-kolesterol med i genomsnitt 21% då atorvastatin gavs i doser upp till 80 mg dagligen.

Dosen till patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi är 10-80 mg dagligen. Atorvastatin ges som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t ex LDL-aferes) till dessa patienter eller när sådan behandlingsmöjlighet saknas.

Prevention av kardiovaskulär sjukdom

I primärpreventionsstudierna var dosen 10 mg/dag. Högre doser kan behövas för att nå LDL-kolesterolnivåer enligt gällande rekommendationer.

Dosering till patienter med njurinsufficiens

Njursjukdom påverkar vare sig plasmakoncentrationen eller den lipidreglerande effekten av {PRODUCT NAME}, varför ingen dosjustering krävs.

Behandling av äldre

Effekt och säkerhet hos äldre (över 70 år) är samma som hos vuxna vid rekommenderade doser.

Behandling av barn

Barn bör endast behandlas av specialister. Erfarenhet av behandling av barn (4-17 år) är begränsad till ett litet antal patienter med allvarlig dyslipidemi, såsom homozygot familjär hyperkolesterolemi. Rekommenderad initialdos till denna patientgrupp är 10 mg {PRODUCT NAME} dagligen. Dosen kan ökas till 80 mg beroende på kliniskt svar och tolerans. Påverkan på barnets utveckling har ej utvärderats.

4.3 Kontraindikationer

{PRODUCT NAME} är kontraindicerat hos patienter:

- med överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller något hjälpämne.
- med aktiv leversjukdom eller oförklarade kvarstående förhöjningar av serumtransaminaser till mer än tre gånger den övre gränsen för normalvärdet
- med myopati
- under graviditet
- under amning
- som är kvinnor i fertil ålder och som inte använder preventivmedel.

4.4 Varningar och försiktighet

Leverpåverkan

Leverfunktionsprover skall tas innan behandling med {PRODUCT NAME} inleds och därefter med regelbundna intervall. Patienter som utvecklar symtom som tyder på leverskada skall undersökas med avseende på leverfunktionen. Patienter som utvecklar förhöjda transaminasvärden skall följas noggrant tills nivåerna återgått till det normala. Om förhöjda transaminas-nivåer (mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet) kvarstår, rekommenderas dosminskning eller utsättande av {PRODUCT NAME} (se avsnitt 4.8).

{PRODUCT NAME} bör användas med försiktighet hos patienter med betydande alkoholintag och/eller leversjukdom i anamnesen.

Påverkan på skelettmuskulatur

Atorvastatin, liksom andra HMG CoA-reduktashämmare, kan i sällsynta fall påverka skelettmuskulaturen och orsaka myalgi, myosit och myopati som kan utvecklas till rhabdomyolys, ett potentiellt livshotande tillstånd som kännetecknas av markant förhöjda kreatinkinas (CK)-nivåer (> 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet), myoglobinemi och myoglobinuri som kan leda till njursvikt.

Före behandling

Atorvastatin bör förskrivas med försiktighet till patienter med predisponerande faktorer för rhabdomyolys. Kreatinkinas (CK)-nivåer ska i följande situationer mätas innan behandling med statiner påbörjas:

- Nedsatt njurfunktion
- Hypotyroidism
- Vid muskelsjukdom eller ärftlig disposition för sådan
- Anamnes på muskulär toxicitet med statiner eller fibrater
- Anamnes på leversjukdom och/eller vid hög alkoholkonsumtion
- Hos äldre (>70 år) ska behovet av mätningar övervägas beroende på andra förekommande predisponerande faktorer för rhabdomyolys

I dessa situationer ska risken med behandling vägas mot förväntad nytta och klinisk uppföljning rekommenderas.

Vid CK-nivåer > 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet bör behandling ej påbörjas.

Kreatinkinas mätningar

Kreatinkinas (CK) bör inte mätas efter ansträngande träning, eller då någon annan möjlig orsak till förhöjt CK föreligger, eftersom utvärderingen av värdet då försvåras. Vid utgångsvärden > 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet bör ny analys ske inom 5 – 7 dagar för att bekräfta resultaten.

Under behandling

- Patienten måste anmodas att omedelbart rapportera muskelsmärta, kramper, eller muskelsvaghet speciellt vid samtidig sjukdomskänsla eller feber.
- Om dessa symtom uppträder under behandling med atorvastatin ska halten av CK mätas och om värdet är > 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet bör behandlingen avbrytas.
- Vid allvarliga muskulära symtom vilka orsakar dagliga besvär bör avbrytande av behandlingen övervägas även om CK-förhöjningen < 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet.
- Om symptomen försvinner och CK-nivåerna återgår till de normala kan återinsättning av atorvastatin eller insättning av annan statin övervägas med lägsta dosen och noggrann övervakning.
- Behandlingen måste avbrytas om kraftigt förhöjda halter av kreatinkinas (CK) uppträder (> 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet), eller om rhabdomyolys diagnostiseras eller misstänks.

Risken för rhabdomyolys ökar när atorvastatin ges tillsammans med vissa läkemedel såsom: ciklosporin, erytromycin, klaritromycin, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nikotinsyra, gemfibrozil, andra fibrater eller HIV-proteashämmare (se avsnitt 4.5 och avsnitt 4.8).

Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör ej använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Risken för myopati vid behandling med HMG CoA-reduktashämmare ökar vid samtidig behandling med ciklosporin, fibrater, makrolidantibiotika inkl. erytromycin, antimykotika av azoltyp eller nikotinsyra, och har vid sällsynta tillfällen gett upphov till rhabdomyolys med renal dysfunktion sekundär till myoglobinuri. Därför bör nyttan/risken med samtidig behandling noggrant övervägas. (se avsnitt 4.4).

Hämmare av cytokrom P450 3A4

Atorvastatin metaboliseras via cytokrom P450 3A4. Interaktion kan inträffa då {PRODUCT NAME} administreras tillsammans med hämmare av cytokrom P450 3A4 (t ex ciklosporin, makrolidantibiotika inkl. erytromycin och klaritromycin, nefazodon, antimykotika av azoltyp inkluderande itraconazol samt HIV-proteashämmare. Samtidig behandling kan leda till ökad plasmakoncentration av atorvastatin. Därför bör försiktighet iakttagas när {PRODUCT NAME} administreras samtidigt med denna typ av produkter (se avsnitt 4.4).

Hämmare av P-glykoprotein

Atorvastatin och metaboliter till atorvastatin är substrat för P-glykoprotein. Hämmare av P-glykoprotein (t ex ciklosporin) kan öka atorvastatins biotillgänglighet.

Erytromycin, Klaritromycin

Samtidig administrering av atorvastatin 10 mg dagligen och erytromycin (500 mg fyra gånger dagligen) eller atorvastatin 10 mg dagligen och klaritromycin (500 mg 2 gånger dagligen), kända hämmare av enzymsystemet cytokrom P450 3A4, orsakade ökade plasmakoncentrationer av atorvastatin. Klaritromycin ökade C_{max} och AUC för atorvastatin med 56% respektive 80%.

Itraconazol

Samtidig behandling med atorvastatin 40 mg och itraconazol 200 mg resulterade i en 3-faldig ökning av AUC för atorvastatin.

Proteashämmare

Samtidig behandling med atorvastatin och proteashämmare, kända hämmare av cytokrom P450 3A4, gav ökad plasmakoncentration av atorvastatin.

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice innehåller ett eller flera ämnen som hämmar CYP 3A4 och kan öka plasmakoncentrationen av läkemedel som metaboliseras via CYP 3A4. Ett glas (240 ml) grapefruktjuice resulterade i 37% ökning av AUC av atorvastatin och 20,4% minskning av AUC för den aktiva ortohydroximetaboliten. Däremot gav stora mängder grapefruktjuice (mer än 1,2 liter dagligen i 5 dagar) en 2,5-faldig ökning av AUC för atorvastatin och en 1,3-faldig ökning av AUC för aktiv substans (atorvastatin och metaboliter). Samtidigt intag av stora mängder grapefruktjuice och atorvastatin rekommenderas därför inte.

Läkemedel som inducerar cytokrom P450 3A4

Effekten på {PRODUCT NAME} av substanser som inducerar cytokrom P450 3A4 (t ex rifampicin eller fenytoin) är ej känd. Möjliga interaktioner med andra substrat för detta izoenzym är ej kända men bör beaktas för andra läkemedel med smalt terapeutiskt index, t.ex. antiarytmika av klass III inklusive amiodaron.

Annan samtidig behandling

Gemfibrozil/fibrater

Risken för atorvastatin-inducerad myopati kan öka vid samtidig användning av fibrater. Enligt resultat från in vitro studier inhiberas atorvastatins metabolism via glukuronidering av gemfibrozil. Detta kan möjligen leda till ökade plasmanivåer av atorvastatin. (se avsnitt 4.4).

Digoxin

Vid samtidig administrering av upprepade doser av digoxin och atorvastatin 10 mg påverkades inte koncentrationen av digoxin vid steady-state. Däremot ökade koncentrationen av digoxin med ca 20% efter samtidig administrering av digoxin och atorvastatin 80 mg dagligen. Denna interaktion kan möjligen förklaras av att P-glycoprotein (ett membrantransportprotein) hämmas. Patienter som behandlas med digoxin bör följas upp.

Antikonceptionella medel

Samtidig administrering av {PRODUCT NAME} och p-piller resulterade i ökade plasmakoncentrationer av noretisteron och etinylöstradiol. Detta bör beaktas vid val av antikonceptionella medel.

Kolestipol

Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter sjönk (ca 25%) när kolestipol administrerades tillsammans med atorvastatin. Den lipidreglerande effekten var dock större då {PRODUCT NAME} och kolestipol gavs tillsammans än då respektive läkemedel gavs var för sig.

Antacida

Samtidig administrering av {PRODUCT NAME} och en antacid suspension för peroralt bruk innehållande magnesium- och aluminiumhydroxid minskade plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter med ca 35%. Detta påverkade dock inte minskningen av LDL-kolesterol.

Warfarin

Samtidig administrering av {PRODUCT NAME} och warfarin orsakade under de första behandlingsdagarna en liten minskning av protrombintiden, som återgick till det normala inom 15 dagar. Patienter som behandlas med warfarin bör följas noggrant när atorvastatin läggs till behandlingen.

Fenazon

Samtidig administrering av upprepade doser {PRODUCT NAME} och fenazon visade en svag eller ej påvisbar effekt på clearance av fenazon.

Cimetidin

En interaktionsstudie med cimetidin och atorvastatin har utförts, och ingen interaktion har setts.

Amlodipin

Farmakokinetiken för atorvastatin vid steady-state ändras inte vid samtidig administrering av atorvastatin 80 mg och amlodipin 10 mg.

Andra interaktioner

I kliniska studier där {PRODUCT NAME} gavs samtidigt som antihypertensiva eller hypoglykemiska medel, sågs inga kliniskt betydelsefulla interaktioner.

4.6 Graviditet och amning

{PRODUCT NAME} är kontraindicerat under graviditet och amning. Kvinnor i fertil ålder bör använda preventivmedel. Atorvastatins säkerhet under graviditet och amning har ännu inte bevisats.

Det har i djurstudier visats att HMG-CoA reductashämmare kan påverka utvecklingen hos embryon och foster. Utvecklingen hos råttans avkomma försenades och den post-natala överlevnaden minskade då mödrarna exponerats för atorvastatin i doser över 20 mg/kg/dygn (klinisk systemexponering).

Hos råttor är plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter densamma som i mjölk. Det är inte känt om detta läkemedel eller dess metaboliter utsöndras i human bröstmjolk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

{PRODUCT NAME} har försumbar påverkan på förmågan att framföra motorfordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligast förekommande biverkningarna är huvudsakligen gastrointestinala, såsom: obstipation, flatulens, dyspepsi, buksmärtor och övergår vanligen vid fortsatt behandling.

Mindre än 2% av patienterna i kliniska prövningar har avbrutit behandlingen p.g.a. biverkningar av {PRODUCT NAME}.

Med utgångspunkt från kliniska studier och omfattande klinisk erfarenhet har nedanstående tabell över biverkningar av {PRODUCT NAME} sammanställts.

Beräknade biverkningsfrekvenser rangordnas enligt följande: Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); Mycket sällsynta ($\leq 1/10\ 000$).

Magtarmkanalen

Vanliga: förstoppning, flatulens, dyspepsi, illamående, diarré

Mindre vanliga: anorexi, kräkningar

Blod och lymfsystemet

Mindre vanliga: trombocytopeni

Immunsystemet

Vanliga: allergiska reaktioner

Mycket sällsynta: anafylaktisk reaktion

Endokrina systemet

Mindre vanliga: alopeci, hypoglykemi, hyperglykemi, pankreatit

Psykiska störningar

Vanliga: sömnlöshet

Mindre vanliga: amnesi

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk, yrsel, parestesi, hypoestesi

Mindre vanliga: perifer neuropati

Lever och gallvägar

Sällsynta: hepatit, kolestas med ikterus

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: hudutslag, klåda

Mindre vanliga: nässelutslag

Mycket sällsynta: angioödem, vesikulära utslag (inkl. erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk hudnekrolys)

Öron och balansorganen

Mindre vanliga: tinnitus

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: myalgi, ledvärk

Mindre vanliga: myopati

Sällsynta: myosit, rhabdomyolys

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: impotens

Allmänna symtom

Vanliga: asteni, bröstsmärtor, ryggsmärtor, perifert ödem

Mindre vanliga: olustkänsla, viktökning

Undersökningar

Liksom för andra HMG-CoA reduktashämmare har förhöjda serumtransaminasvärden rapporterats hos patienter som tagit {PRODUCT NAME}. Dessa förändringar var vanligen lindriga, övergående och krävde inte att behandlingen avbröts. Kliniskt relevanta förhöjningar (> 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet) av serumtransaminaser uppträdde hos 0,8% av de patienter som tagit {PRODUCT NAME}. Dessa förändringar var dosrelaterade och reversibla hos samtliga patienter. Förhöjda serumnivåer av kreatinkinas (S-CK), mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet, uppträdde i kliniska prövningar hos 2,5% av de patienter som behandlades med {PRODUCT NAME}, liksom med andra HMG-CoA reduktashämmare. Nivåer över 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet sågs hos 0,4% av de patienter som behandlats med {PRODUCT NAME} (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

Specifik behandling vid överdosering av {PRODUCT NAME} saknas. I händelse av överdos bör patienten behandlas symtomatiskt och efter behov. Leverfunktionsprover och S-CK-nivåer skall följas. På grund av den höga proteinbindningsgraden, kan hemodialys inte nämnvärt förväntas öka clearance av atorvastatin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: HMG-CoA reduktashämmare, ATC-kod C10AA05

Atorvastatin är en selektiv, kompetitiv hämmare av HMG-CoA reduktas, det hastighetsbegränsande enzym som omvandlar 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-CoA till mevalonat, en prekursor till olika steroler, däribland kolesterol. Triglycerider och kolesterol i levern inkorporeras i Very Low Density Lipoprotein (VLDL), utsöndras i plasma och transporteras till perifer vävnad. Low Density Lipoprotein (LDL) bildas från VLDL och kataboliseras primärt via receptorer med hög affinitet för LDL.

Atorvastatin sänker plasmanivåerna av kolesterol och lipoprotein via hämning av HMG-CoA reduktas och kolesterolsyntes i levern. Samtidigt ökar antalet hepatiska LDL-receptorer på cellytan, vilket resulterar i ökat upptag och nedbrytning av LDL.

Atorvastatin minskar produktionen av LDL och antalet LDL-partiklar. Atorvastatin åstadkommer en påtaglig och varaktig ökning av LDL-receptoraktiviteten och en gynnsam kvalitetsförändring hos cirkulerande LDL-partiklar. Atorvastatin minskar effektivt LDL-kolesterol hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi, en patientkategori som vanligen inte har svarat på lipidsänkande farmakologisk behandling.

Atorvastatin har i en dos-responsstudie visats minska totalkolesterol (30%-46%), LDL-kolesterol (41%-61%), apolipoprotein B (34%-50%) och triglycerider (14%-33%) och samtidigt i varierande grad öka HDL-kolesterol och apolipoprotein A. Likartad effekt uppnås hos patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, icke-familjära former av hyperkolesterolemi, kombinerad hyperlipidemi, samt patienter med icke-insulinberoende diabetes mellitus.

Reduktion av total kolesterol, LDL-kolesterol och apolipoprotein B har visats reducera risken för kardiovaskulär sjukdom och kardiovaskulär dödlighet.

Ateroskleros

I REVERSAL-studien (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering) utvärderades effekten av intensiv lipidsänkning med atorvastatin 80 mg och lipidsänkning av standardnivå med pravastatin 40 mg på koronar ateroskleros med intravaskulärt ultraljud (IVUS) under angiografi, hos patienter med koronar hjärtsjukdom. I denna randomiserade, dubbel-blinda, jämförande multicenterstudie, utfördes IVUS vid baseline och efter 18 månader hos 502 patienter.

I atorvastatingruppen (n=253) förekom ingen progress av ateroskleros.

Den procentuella förändringen av medianvärdet från baseline för den totala ateromvolymen (studiens huvudsyfte) var -0,4% (p=0,98) i atorvastatingruppen och +2,7% (p=0,001) i pravastatingruppen (n=249). Jämfört med pravastatin var effekten av atorvastatin statistiskt signifikant (p=0,02). Effekten av intensiv lipidsänkning på kardiovaskulära endpoints (t ex revaskulariseringsbehov, icke-fatal hjärtinfarkt, koronar död) undersöktes inte i denna studie.

I atorvastatingruppen reducerades LDL-C till ett medelvärde av 2,04 mmol/l $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30) från baselinevärdet 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 28). I pravastatingruppen reducerades LDL-C till ett medelvärde av 2,85 mmol/l $\pm$ 0,7 (110 mg/dl $\pm$ 26) från baselinevärdet 3,89 mmol/L $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 26) (p<0,0001). Atorvastatin reducerade även signifikant medelvärdena av TC med 34,1% (pravastatin: -18,4%, p<0,0001), TG med 20% (pravastatin: -6,8%, p<0,0009) och apolipoprotein B med 39,1% (pravastatin: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatin ökade medelvärdet av HDL-C med 2,9% (pravastatin: +5,6%, p=NS). Medelvärdet av CRP reducerades med 36,4% i atorvastatingruppen jämfört med en reduktion på 5,2% i pravastatingruppen (p<0,0001).

Studieresultaten uppnåddes med 80 mg dosering av atorvastatin och kan därför ej extrapoleras till lägre doser.

Säkerhet och tolerabilitet i de två behandlingsgrupperna var jämförbara.

Akut koronart syndrom

I studien MIRACL har atorvastatin 80 mg utvärderats hos 3086 patienter (atorvastatin n=1538, placebo n=1548) med akut koronart syndrom inkluderande hjärtinfarkt utan Q-våg eller instabil angina. Behandlingen initierades under den akuta fasen efter sjukhusinläggning och varade i 16 veckor. Behandling med atorvastatin 80 mg/dag förlängde tiden till uppkomst av kombinerad primär endpoint, definierad som dödsfall oavsett anledning, icke-fatal hjärtinfarkt, återupplivat hjärtstillestånd eller angina pectoris med tecken på myokardiell ischemi som krävde sjukhusinläggning, vilket visar på en riskreduktion med 16% (p=0,048). Detta berodde i huvudsak på en reduktion av risken för återinläggning på sjukhus till följd av angina pectoris med tecken på myokardiell ischemi med 26% (p=0,018). Övriga sekundära endpoints uppnådde inte statistisk signifikans var för sig (totalt: placebo 22,2%, atorvastatin 22,4%).

Säkerhetsprofilen för atorvastatin i MIRACL studien var överensstämmande med vad som beskrivs under avsnitt 4.8.

Prevention av kardiovaskulär sjukdom

Effekten av atorvastatin på fatal och icke-fatal kranskärlssjukdom utvärderades i en randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad studie, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Lipid Lowering Arm Trial (ASCOT-LLA). Patienterna var hypertensiva, 40-79 år, utan tidigare hjärtinfarkt eller behandling av angina och med TC nivåer $\leq$ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Alla patienter hade åtminstone 3 av de predefinierade kardiovaskulära riskfaktorerna; manligt kön, $\geq$ 55 års ålder, rökning, diabetes,

kranskärslssjukdom hos en släkting i första ledet, TC:HDL-C > 6, perifer vaskulär sjukdom, vänsterkammarhypertrofi, tidigare cerebrovaskulär händelse, specifik EKG abnormalitet, proteinuri/albuminuri. Inte alla inkluderade patienter ansågs ha en hög risk för en första kardiovaskulär händelse.

Patienterna behandlades med antihypertensiv terapi (antingen amlodipin eller atenololbaserad behandling) och antingen atorvastatin 10 mg dagligen (n=5.168) eller placebo (n=5.137).

Den absoluta och relativa riskreduktionen med atorvastatin var enligt följande:

Händelse	Relativ riskreduktion (%)	Antal händelser (atorvastatin / placebo)	Absolut riskreduktion ¹ (%)	p-värde
Fatal kranskärslssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt	36%	100 / 154	1,1%	0,0005
Totala kardiovaskulära händelser och revaskulariseringsprocedurer	20%	389 / 483	1,9%	0,0008
Totala kranskärslshändelser	29%	178 / 247	1,4%	0,0006

¹Baserat på skillnad i totala antalet händelser under en uppföljningsperiod på 3,3 år (medianvärde).

Total mortalitet och kardiovaskulär mortalitet reducerades inte signifikant (185/212 händelser, p=0,17 och 74/82 händelser, p=0,51). I subgruppsanalys av kön (81% män, 19% kvinnor) sågs en fördelaktig effekt av atorvastatin hos män men kunde inte bekräftas hos kvinnor, möjligen på grund av det låga antalet händelser i gruppen kvinnor. Den totala och kardiovaskulära mortaliteten var numeriskt högre hos kvinnliga patienter (38/30 och 17/12), men det var inte statistiskt signifikant. En signifikant behandlingsinteraktion sågs med antihypertensiv studiebehandling. Primär endpoint (fatal kranskärslssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt) reducerades signifikant av atorvastatin hos patienter som behandlades med amlodipin (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), men inte hos patienter som behandlades med atenolol (HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287).

Effekten av atorvastatin på fatal och icke-fatal kardiovaskulär sjukdom utvärderades även i en randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad multicenterstudie, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) hos patienter med typ 2 diabetes i åldern 40-75 år, utan tidigare kardiovaskulär sjukdom och med LDL-C ≤ 4,14 mmol/l (160 mg/dl) och TG ≤ 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Alla patienter hade åtminstone en av följande riskfaktorer: hypertension, rökning, retinopati, mikroalbuminuri eller makroalbuminuri.

Patienterna behandlades med antingen atorvastatin 10 mg dagligen (n=1428) eller placebo (n=1410) under 3,9 år (medianvärde).

Den absoluta och relativa risk reduktionen med atorvastatin var enligt följande:

Händelse	Relativ riskreduktion (%)	Antal händelser (atorvastatin/ placebo)	Absolut riskreduktion ¹ (%)	p-värde
Större kardiovaskulär händelse (fatal och icke-fatal akut hjärtinfarkt, tyst hjärtinfarkt, död i akut kranskärslssjukdom, instabil angina, CABG, PTCA, revaskularisering, stroke)	37%	83/127	3,2%	0,0010

Hjärtinfarkt (fatal och icke-fatal akut hjärtinfarkt, tyst hjärtinfarkt)	42%	38/64	1,9%	0,0070
Stroke (Fatal och icke-fatal)	48%	21/39	1,3%	0,0163

¹Baserat på skillnad i totala antalet händelser under en uppföljningsperiod på 3,9 år (medianvärde).

CABG = kranskärlskirurgi; PTCA = perkutan transluminal kranskärlsangioplastik.

Ingen skillnad sågs i behandlingseffekt avseende patientens kön, ålder eller baselinevärdet av LDL-C.

En fördelaktig trend sågs avseende mortalitetsförekomsten (82 dödsfall i placebogruppen/61 dödsfall i atorvastatingruppen, $p=0,0592$).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption:

Atorvastatin absorberas snabbt efter peroral administrering. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 1-2 timmar. Absorptionsgraden ökar proportionellt med given dos. Den relativa biotillgängligheten för atorvastatintabletter jämfört med (oral) lösning är 95-99%. Den absoluta biotillgängligheten av atorvastatin är ca 12% medan den systemiska tillgängligheten av HMG-CoA reductashämmande aktivitet är ca 30%. Den låga systemiska biotillgängligheten beror på presystemisk clearance i mag-tarmslemhinnan och/eller hepatisk första-passage-metabolism.

Distribution:

Distributionsvolymen är ca 381 liter och plasmaproteinbindningsgraden för atorvastatin är $\geq 98\%$.

Metabolism:

Atorvastatin metaboliseras via cytokrom P450 3A4 till orto- och parahydroxylerade derivat samt olika beta-oxiderade produkter. Förutom andra vägar metaboliseras dessa produkter vidare via glukuronidering. *In vitro* har orto- och parahydroxylerade metaboliter en hämmande effekt på HMG-CoA reductas motsvarande den för atorvastatin. Cirka 70% av cirkulerande HMG-CoA reductashämmande aktivitet kan tillskrivas aktiva metaboliter.

Utsöndring:

Atorvastatin elimineras primärt via gallan efter hepatisk och/eller extrahepatisk metabolism. Enterohepatisk recirkulation tycks inte förekomma i någon större utsträckning. Halveringstiden för atorvastatin i plasma är ca 14 timmar. Halveringstiden för HMG-CoA reductashämning är 20-30 timmar på grund av närvaro av aktiva metaboliter.

Särskilda patientgrupper

- Äldre: Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter är högre hos friska äldre individer än hos yngre, medan den lipidreglerande effekten är jämförbar med den som ses hos yngre patientgrupper.
- Barn: Farmakokinetiska uppgifter saknas för barn.
- Kön: Koncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter hos kvinnor skiljer sig från den hos män (kvinnor: C_{max} ca 20% högre, AUC ca 10% lägre). Dessa skillnader saknar klinisk betydelse och resulterade inte i någon kliniskt signifikant skillnad i den lipidreglerande effekten mellan kvinnor och män.
- Njurinsufficiens: Njursjukdom påverkar varken plasmakoncentrationer eller lipideffekter av atorvastatin och dess aktiva metaboliter.

- Leverinsufficiens: Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter ökar markant (ca. 16-faldig ökning av $C_{\max}$ och 11-faldig ökning av AUC) hos patienter med kronisk alkoholinducerad leverskada (Childs-Pugh B).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Atorvastatin är ej karcinogent hos råtta. Högsta dos var 63 gånger högre än högsta dos till människa (80 mg dagligen), baserat på kroppsvikt (mg/kg) och 8-16 gånger högre baserat på $AUC_{(0-24)}$ -värden (total inhibitorisk aktivitetsbestämning). I en tvåårsstudie på möss ökade incidensen av hepatocellulära adenom hos hannar och hepatocellulära carcinom hos honor vid högsta administrerade dos, vilken var 250 gånger högre än högsta dos till människa, beräknat på mg/kg kroppsvikt. Systemisk exponering var 6-11 gånger högre baserat på $AUC_{(0-24)}$. I fyra in vitro-studier med och utan metabolisk aktivering, samt i en in vivo-studie har inga mutagena eller klastogena egenskaper hos atorvastatin kunnat påvisas. I djurstudier hade atorvastatin i doser upp till 175 respektive 225 mg/kg/dygn ingen effekt på fertiliteten hos han- eller hondjur, och var inte heller teratogent.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalciumkarbonat
Mikrokristallin cellulosa
Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium
Polysorbat 80
Hydroxipropylcellulosa
Magnesiumstearat

Dragéhölje:

Hypromellose
Polyetylglycol
Titandioxid (E 171)
Talk
Simetikon
Stearatemulgerare
Sorbinsyra

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning om 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, och 100 filmdragerade tabletter.
Sjukhusförpackningar om 200 (10x20) eller 500 filmdragerade tabletter.

Blisterförpackningen består av en formpressad film av polyamid/aluminiumfolie/polyvinylklorid med en baksida bestående av antingen papper/polyester/aluminiumfolie/vinyl värmeförseglad beläggning eller aluminiumfolie/vinyl värmeförseglad beläggning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

To be implemented nationally.

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

To be implemented nationally.

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2001-08-08

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**Blisterkartong (för blister på 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletter
Etikett för sjukhusförpackning (för blister på 200 och 500 tabletter)**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

{PRODUCT NAME} 10 mg filmdragerade tabletter

Atorvastatinkalcium

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 filmdragerad tablett innehåller 10mg atorvastatin (som kalciumtrihydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

4 tabletter

7 tabletter

10 tabletter

14 tabletter

20 tabletter

28 tabletter

30 tabletter

50 tabletter

56 tabletter

84 tabletter

98 tabletter

100 tabletter

200 tabletter

500 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För peroral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Använd enligt läkares ordination.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Försluten för din säkerhet
Används inte om förpackningen redan brutits.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat:
Batch/Utg. dat.: se separat förpackning (endast etiketter för sjukhusbruk)

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

To be implemented nationally.

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

To be implemented nationally.

13. BATCHNUMMER

Batch:
Batch/Utg. dat.: se separat förpackning (endast etiketter för sjukhusbruk)

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

{PRODUCT NAME} 10 mg filmdragerade tabletter

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

{PRODUCT NAME} 10 mg filmdragerade tabletter

Atorvastatinkalcium

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

To be implemented nationally.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. ÖVRIGT

Blister på 7 tabletter – förkortning av veckodagarna kan vara tryckt på blistret för varje tablett t ex MÅN, TIS, ONS, TOR, FRE, LÖR, SÖN.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**Blisterkartong (för blister på 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletter
Etikett för sjukhusförpackning (för blister på 200 och 500 tabletter)**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

{PRODUCT NAME} 20 mg filmdragerade tabletter

Atorvastatinkalcium

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 filmdragerad tablett innehåller 20 mg atorvastatin (som kalciumtrihydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

4 tabletter

7 tabletter

10 tabletter

14 tabletter

20 tabletter

28 tabletter

30 tabletter

50 tabletter

56 tabletter

84 tabletter

98 tabletter

100 tabletter

200 tabletter

500 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För peroral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Använd enligt läkares ordination.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Försluten för din säkerhet
Används inte om förpackningen redan brutits.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat:
Batch/Utg. dat.: se separat förpackning (endast etiketter för sjukhusbruk)

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

To be implemented nationally.

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

To be implemented nationally.

13. BATCHNUMMER

Batch:
Batch/Utg. dat.: se separat förpackning (endast etiketter för sjukhusbruk)

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

{PRODUCT NAME} 20 mg filmdragerade tabletter

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

{PRODUCT NAME} 20 mg filmdragerade tabletter

Atorvastatinkalcium

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

To be implemented nationally.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. ÖVRIGT

Blister på 7 tabletter – förkortning av veckodagarna kan vara tryckt på blistret för varje tablett t ex MÅN, TIS, ONS, TOR, FRE, LÖR, SÖN.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**Blisterkartong (för blister på 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletter
Etikett för sjukhusförpackning (för blister på 200 och 500 tabletter)**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

{PRODUCT NAME} 40 mg filmdragerade tabletter

Atorvastatinkalcium

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 filmdragerad tablett innehåller 40 mg atorvastatin (som kalciumtrihydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

4 tabletter

7 tabletter

10 tabletter

14 tabletter

20 tabletter

28 tabletter

30 tabletter

50 tabletter

56 tabletter

84 tabletter

98 tabletter

100 tabletter

200 tabletter

500 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För peroral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Använd enligt läkares ordination.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Försluten för din säkerhet
Används inte om förpackningen redan brutits.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat:
Batch/Utg. dat.: se separat förpackning (endast etiketter för sjukhusbruk)

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

To be implemented nationally.

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

To be implemented nationally.

13. BATCHNUMMER

Batch:
Batch/Utg. dat.: se separat förpackning (endast etiketter för sjukhusbruk)

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

{PRODUCT NAME} 40 mg filmdragerade tabletter

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

{PRODUCT NAME} 40 mg filmdragerade tabletter

Atorvastatinkalcium

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

To be implemented nationally.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. ÖVRIGT

Blister på 7 tabletter – förkortning av veckodagarna kan vara tryckt på blistret för varje tablett t ex MÅN, TIS, ONS, TOR, FRE, LÖR, SÖN.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**Blisterkartong (för blister på 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletter
Etikett för sjukhusförpackning (för blister på 200 och 500 tabletter)**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

{PRODUCT NAME} 80 mg filmdragerade tabletter

Atorvastatinkalcium

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 filmdragerad tablett innehåller 80mg atorvastatin (som kalciumtrihydrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat. Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

4 tabletter

7 tabletter

10 tabletter

14 tabletter

20 tabletter

28 tabletter

30 tabletter

50 tabletter

56 tabletter

84 tabletter

98 tabletter

100 tabletter

200 tabletter

500 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För peroral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
Använd enligt läkares ordination.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Försluten för din säkerhet
Används inte om förpackningen redan brutits.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat:
Batch/Utg. dat.: se separat förpackning (endast etiketter för sjukhusbruk)

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

To be implemented nationally.

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

To be implemented nationally.

13. BATCHNUMMER

Batch:
Batch/Utg. dat.: se separat förpackning (endast etiketter för sjukhusbruk)

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

{PRODUCT NAME} 80 mg filmdragerade tabletter

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

{PRODUCT NAME} 80 mg filmdragerade tabletter

Atorvastatinkalcium

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

To be implemented nationally.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. ÖVRIGT

Blister på 7 tabletter – förkortning av veckodagarna kan vara tryckt på blistret för varje tablett t ex MÅN, TIS, ONS, TOR, FRE, LÖR, SÖN.

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

{PRODUCT NAME} filmdragerade tabletter 10 mg

atorvastatinkalcium

<[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]>

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad {PRODUCT NAME} 10 mg är och vad det används för
2. Innan du använder {PRODUCT NAME} 10 mg
3. Hur du använder {PRODUCT NAME} 10 mg
4. Eventuella biverkningar
5. Hur {PRODUCT NAME} 10 mg ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD {PRODUCT NAME} 10 mg ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

{PRODUCT NAME} tillhör en grupp läkemedel som kallas statiner och som reglerar lipider (fett).

{PRODUCT NAME} används vid behandling av förhöjda blodfetter s.k. kolesterol och triglycerider när effekten av förändrad livsföring och diet är otillräcklig. Om du har en ökad risk för hjärtsjukdom kan {PRODUCT NAME} också användas för att minska risken även om dina kolesterolnivåer är normala. Samtidigt bör en kolesterolfattig diet bibehållas.

Kolesterol är en naturligt förekommande substans i kroppen, nödvändig för normalt växande. Om du har för mycket kolesterol i blodet kan det dock inlagras i blodkärlsväggarna som till slut kan blockeras. Detta är en av de vanligaste orsakerna till hjärtsjukdom. Man vet att ökade kolesterolhalter ökar risken för hjärtsjukdom. Andra faktorer som kan öka risken för hjärtsjukdom inkluderar högt blodtryck, diabetes, viktuppgång, brist på motion, rökning eller hjärtsjukdom i familjen.

2. INNAN DU ANVÄNDER {PRODUCT NAME} 10 mg

Använd inte {PRODUCT NAME} 10 mg

- om du är allergisk (överkänslig) mot atorvastatin eller någon liknande produkt som används för att sänka blodfetter eller mot något av övriga innehållsämnen i {PRODUCT NAME} – se avsnitt 5 för detaljer.
- om du har eller har haft sjukdomar som påverkar levern
- om du har haft oförklarliga onormala leverfunktionsvärden
- om du är en kvinna i fertil ålder och inte använder preventivmedel
- om du är gravid, försöker bli gravid eller om du ammar
- om du har en muskelsjukdom som kallas myopati (upprepade eller oförklarliga muskelsmärter)

Var särskilt försiktig med {PRODUCT NAME} 10 mg

Följande är situationer när {PRODUCT NAME} kan vara olämpligt för dig:

- om du har njurproblem
- om du har underaktiv tyroideakörtelfunktion (hypotyroidism)

- om du har haft upprepade och oförklarliga muskelsmärter eller muskelproblem personligen eller i familjen
- om du tidigare haft muskelproblem vid behandling med andra lipidsänkande läkemedel (t ex andra statiner eller fibrater)
- om du regelbundet dricker stora mängder alkohol
- om du har haft leversjukdom
- om du är över 70 år
- om din läkare talat om för dig att du är intolerant mot vissa sockerarter. Tala då med din läkare innan du tar denna produkt.

Om något av detta stämmer in på dig behöver din läkare ta blodprover innan och troligtvis under behandling med {PRODUCT NAME} för att bedöma risken för muskelrelaterade biverkningar.

Användning av andra läkemedel

Vissa andra läkemedel kan påverka eller påverkas av {PRODUCT NAME}:

- Läkemedel som påverkar immunförsvaret, t ex ciklosporin
- Vissa antibiotika eller medel mot svampinfektioner, t ex erytromycin, klaritromycin, ketokonazol, itraconazol och rifampicin
- Andra blodfettssänkande läkemedel, t ex gemfibrozil, andra fibrater, nikotinsyraderivat och kolestipol
- Vissa kalciumflödeshämmare mot angina och högt blodtryck, t ex nifedipin, och läkemedel för att reglera hjärtrytmen t ex digoxin
- Vissa bensodiazepiner som används vid ångest och andra tillstånd, t ex nefazodon
- Proteashämmare vid HIV behandling
- Andra läkemedel som påverkar eller påverkas av {PRODUCT NAME} inklusive warfarin (blodförtunnande), perorala preventivmedel, fenytoin (vid epilepsi) och antacida (läkemedel mot matsmältningsproblem som innehåller aluminium eller magnesium)

Tala om för läkare om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana eftersom de kan påverka varandra.

Användning av {PRODUCT NAME} 10 mg med mat och dryck

Grapefruit juice

Ta inte mer än ett eller två små glas grapefruktjuice per dag då stora mängder grapefruktjuice kan påverka Lipitors effekt.

Alkohol

Undvik att dricka för mycket alkohol när du tar detta läkemedel. Se avsnitt 2 ”Var särskilt försiktig med {PRODUCT NAME} 10 mg” för information.

Graviditet

Ta inte {PRODUCT NAME} under graviditet, om du tror du kan vara gravid eller om du försöker bli gravid. Kvinnor i fertil ålder ska använda lämpligt preventivmedel. Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Amning

Använd inte {PRODUCT NAME} om du ammar.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil om detta läkemedel påverkar din körförmåga.

Använd inte verktyg eller maskiner om din förmåga att använda dem påverkas av detta läkemedel.

3. HUR DU ANVÄNDER LIPTOR 10 mg

Vanlig begynnelsesdos av {PRODUCT NAME} är 10 mg dagligen. Dosen kan ökas gradvis av din läkare tills du når den dos du behöver. Dosen kan justeras av läkaren i intervall om 4 veckor eller mer. Maximal dos av {PRODUCT NAME} är 80 mg dagligen.

{PRODUCT NAME} tabletter ska sväljas hela med vatten och kan tas när som helst på dagen med eller utan mat. Försök dock att ta dosen vid samma tidpunkt varje dag.

Använd alltid {PRODUCT NAME} enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Innan du påbörjar behandling kommer din läkare att sätta dig på kolesterolfattig diet vilket ska fortgå under behandlingen med {PRODUCT NAME} 10 mg.

Behandlingstiden bestäms av din läkare.

Tala med din läkare om du tror att effekten av {PRODUCT NAME} 10 mg är för stark eller för svag.

Om du har tagit för stor mängd av {PRODUCT NAME} 10 mg

Om du fått i dig för många tabletter av {PRODUCT NAME} (mer än din vanliga dos), kontakta alltid läkare eller sjukhus.

Om du har glömt att ta {PRODUCT NAME} 10 mg

Om du glömmer att ta en dos ska du bara ta nästa dos vid korrekt tidpunkt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att använda {PRODUCT NAME} 10 mg

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan {PRODUCT NAME} 10 mg orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Följande biverkningar är viktiga och kräver omedelbar åtgärd om du upplever dem:

- Angioödem (svullnad i ansikte, tunga och luftvägar vilket kan orsaka kraftiga svårigheter att andas). Detta är en väldigt sällsynt reaktion som kan vara allvarlig om den uppkommer. Meddela genast din läkare om det händer.
- I sällsynta fall har patienter utvecklat muskelnedbrytning eller inflammation och i väldigt sällsynta fall har detta utvecklats till ett allvarligt potentiellt livshotande tillstånd (s.k. rabdomyolys). Om du känner muskelsvaghet, ömhet eller smärta, speciellt om du samtidigt mår dåligt eller har hög feber, ska du sluta ta {PRODUCT NAME} och du bör genast informera din läkare.

Väldigt sällsynta biverkningar drabbar färre än 1 på 10 000 patienter som tar {PRODUCT NAME} (detta innebär att för varje 10 000 patienter som tar {PRODUCT NAME} så drabbas 9 999 inte av dessa biverkningar).

- Om du får problem med oväntade eller ovanliga blödningar eller blåmärken kan detta bero på en leverpåverkan. Du bör då kontakta din läkare så snart som möjligt.

Andra möjliga biverkningar med {PRODUCT NAME}:

Liksom alla läkemedel kan {PRODUCT NAME} orsaka biverkningar hos vissa individer. Vanliga biverkningar drabbar åtminstone 100 av 10 000 patienter som tar {PRODUCT NAME} (detta betyder att för varje 100 patienter så drabbas 9 900 inte av dessa biverkningar).

Dessa omfattar:

- illamående, buksmärtor, förstoppning, gaser i magen, matsmältningsbesvär, huvudvärk, muskelvärk, svaghet, diarré, sömnlöshet, yrsel, bröstsmärtor, allergisk reaktion, domningar, ledvärk, ryggsmärter, kraftlöshet, perifert ödem och klåda.

Andra mindre vanliga biverkningar har setts hos vissa patienter som tagit {PRODUCT NAME} eller andra läkemedel av denna sort. Alla biverkningar behöver inte bero på läkemedlen; mindre vanliga biverkningar drabbar färre än 100 på 10 000 patienter som tar {PRODUCT NAME} (detta betyder att för varje 10 000 patienter så drabbas åtminstone 9 900 inte av dessa biverkningar).

Dessa omfattar:

- Anorexi (aptitlöshet), domningar eller myrkrypningar i fingrar och tår, kräkningar, utslag, muskelkramp, oväntade blödningar eller blåmärken, öronsusningar, viktökning, minnesförlust, nässelutslag, sjukdomskänsla, impotens, håravfall, bukspottkörtelinflammation (vilket ger buksmärter).

Sällsynta biverkningar drabbar färre än 10 av 10 000 patienter som tar {PRODUCT NAME} (detta betyder att för varje 10 000 patienter så drabbas åtminstone 9 990 inte av dessa biverkningar)

Dessa omfattar:

- Känselbortfall, muskelömheter, utslag med blåsor, perifert ödem (t ex ankelsvullnad), hepatit (leverinflammation), gulsot (hud och ögonvitor blir gula), rabdomyolys (allvarlig muskelvärk och svaghet ofta i kombination med feber)

Väldigt sällsynta tillstånd drabbar färre än 1 på 10 000 patienter som tar {PRODUCT NAME} (detta betyder att för varje 10 000 patienter så drabbas åtminstone 9 999 inte av dessa biverkningar).

Dessa omfattar:

- Angioödem (svullnad i ansikte, tunga och luftvägar vilket kan orsaka kraftiga svårigheter att andas), Stevens-Johnson syndrom (allvarliga fall av blåsbildande reaktioner på hud- mun- ögon och genitalier), erythema multiforme (röda fläckvisa utslag). För höga eller för låga blodsockerhalter har också setts (om du har diabetes bör du noggrant följa dina blodsockerhalter).

Om du upplever en eller flera biverkningar bör du tala om det för din läkare, som bestämmer vilka åtgärder som bör vidtas.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR {PRODUCT NAME} 10 mg SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Detta läkemedel kräver ingar särskilda förvaringsanvisningar.

Används före utgångsdatum (utg. dat.) som anges på etikett och ytterkartong. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Använd inte {PRODUCT NAME} 10 mg om du ser synliga försämringar.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration för {PRODUCT NAME} 10 mg

Den aktiva substansen i {PRODUCT NAME} är atorvastatin. Varje tablett innehåller 10 mg atorvastatin som atorvastatinkalciumtrihydrat.

Övriga innehållsämnen i {PRODUCT NAME} 10 mg tabletter är:
kalciumkarbonat, mikrokristallin cellulosa, laktos, kroskarmellosnatrium, polysorbat 80, hydroxipropylcellulosa och magnesiumstearat.

Filmdrageringen innehåller hypromellos, makrogol 8000, titandioxid (E171), talk, simetikon, makrogolstearat, sorbinsyra (~~E200~~), candelivax.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

{PRODUCT NAME} 10 mg filmdragerade tabletter är vita med oval form. De är markerade 10 på ena sidan och PD155 på andra sidan.

{PRODUCT NAME} 10 mg finns i blister med 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 och 100 filmdragerade tabletter och sjukhusförpackningar med 200 (10x20) eller 500 filmdragerade tabletter.

Eventuellt marknadsförs inte alla förpackningar.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

To be implemented nationally.

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

Austria	Sortis
Belgium	Lipitor
Denmark	Zarator
Finland	Lipitor
Germany	Sortis
Greece	Lipitor
Italy	Xarator
Luxembourg	Lipitor
Portugal	Zarator
The Netherlands	Lipitor
Spain	Zarator
Sweden	Lipitor

Denna bipacksedel godkändes senast den

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

{PRODUCT NAME} filmdragerade tabletter 20 mg

atorvastatinkalcium

<[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]>

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad {PRODUCT NAME} 20 mg är och vad det används för
2. Innan du använder {PRODUCT NAME} 20 mg
3. Hur du använder {PRODUCT NAME} 20 mg
4. Eventuella biverkningar
5. Hur {PRODUCT NAME} 20 mg ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD {PRODUCT NAME} 20 mg ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

{PRODUCT NAME} tillhör en grupp läkemedel som kallas statiner och som reglerar lipider (fett).

{PRODUCT NAME} används vid behandling av förhöjda blodfetter s.k. kolesterol och triglycerider när effekten av förändrad livsföring och diet är otillräcklig. Om du har en ökad risk för hjärtsjukdom kan {PRODUCT NAME} också användas för att minska risken även om dina kolesterolnivåer är normala. Samtidigt bör en kolesterolfattig diet bibehållas.

Kolesterol är en naturligt förekommande substans i kroppen, nödvändig för normalt växande. Om du har för mycket kolesterol i blodet kan det dock inlagras i blodkärlsväggarna som till slut kan blockeras. Detta är en av de vanligaste orsakerna till hjärtsjukdom. Man vet att ökade kolesterolhalter ökar risken för hjärtsjukdom. Andra faktorer som kan öka risken för hjärtsjukdom inkluderar högt blodtryck, diabetes, viktuppgång, brist på motion, rökning eller hjärtsjukdom i familjen.

2. INNAN DU ANVÄNDER {PRODUCT NAME} 20 mg

Använd inte {PRODUCT NAME} 20 mg

- om du är allergisk (överkänslig) mot atorvastatin eller någon liknande produkt som används för att sänka blodfetter eller mot något av övriga innehållsämnen i {PRODUCT NAME} – se avsnitt 5 för detaljer.
- om du har eller har haft sjukdomar som påverkar levern
- om du har haft oförklarliga onormala leverfunktionsvärden
- om du är en kvinna i fertil ålder och inte använder preventivmedel
- om du är gravid, försöker bli gravid eller om du ammar
- om du har en muskelsjukdom som kallas myopati (upprepade eller oförklarliga muskelsmärter)

Var särskilt försiktig med {PRODUCT NAME} 20 mg

Följande är situationer när {PRODUCT NAME} kan vara olämpligt för dig:

- om du har njurproblem
- om du har underaktiv tyroideakörtelfunktion (hypotyroidism)

- om du har haft upprepade och oförklarliga muskelsmärter eller muskelproblem personligen eller i familjen
- om du tidigare haft muskelproblem vid behandling med andra lipidsänkande läkemedel (t ex andra statiner eller fibrater)
- om du regelbundet dricker stora mängder alkohol
- om du har haft leversjukdom
- om du är över 70 år
- om din läkare talat om för dig att du är intolerant mot vissa sockerarter. Tala då med din läkare innan du tar denna produkt.

Om något av detta stämmer in på dig behöver din läkare ta blodprover innan och troligtvis under behandling med {PRODUCT NAME} för att bedöma risken för muskelrelaterade biverkningar.

Användning av andra läkemedel

Vissa andra läkemedel kan påverka eller påverkas av {PRODUCT NAME}:

- Läkemedel som påverkar immunförsvaret, t ex ciklosporin
- Vissa antibiotika eller medel mot svampinfektioner, t ex erytromycin, klaritromycin, ketokonazol, itraconazol och rifampicin
- Andra blodfettssänkande läkemedel, t ex gemfibrozil, andra fibrater, nikotinsyraderivat och kolestipol
- Vissa kalciumflödeshämmare mot angina och högt blodtryck, t ex nifedipin, och läkemedel för att reglera hjärtrytmen t ex digoxin
- Vissa bensodiazepiner som används vid ångest och andra tillstånd, t ex nefazodon
- Proteashämmare vid HIV behandling
- Andra läkemedel som påverkar eller påverkas av {PRODUCT NAME} inklusive warfarin (blodförtunnande), perorala preventivmedel, fenytoin (vid epilepsi) och antacida (läkemedel mot matsmältningsproblem som innehåller aluminium eller magnesium)

Tala om för läkare om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana eftersom de kan påverka varandra.

Användning av {PRODUCT NAME} 20 mg med mat och dryck

Grapefruit juice

Ta inte mer än ett eller två små glas grapefruktjuice per dag då stora mängder grapefruktjuice kan påverka Lipitors effekt.

Alkohol

Undvik att dricka för mycket alkohol när du tar detta läkemedel. Se avsnitt 2 ”Var särskilt försiktig med {PRODUCT NAME} 10 mg” för information.

Graviditet

Ta inte {PRODUCT NAME} under graviditet, om du tror du kan vara gravid eller om du försöker bli gravid. Kvinnor i fertil ålder ska använda lämpligt preventivmedel. Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Amning

Använd inte {PRODUCT NAME} om du ammar.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil om detta läkemedel påverkar din körförmåga.

Använd inte verktyg eller maskiner om din förmåga att använda dem påverkas av detta läkemedel.

3. HUR DU ANVÄNDER LIPTOR 20 mg

Vanlig begynnelsesdos av {PRODUCT NAME} är 10 mg dagligen. Dosen kan ökas gradvis av din läkare tills du når den dos du behöver. Dosen kan justeras av läkaren i intervall om 4 veckor eller mer. Maximal dos av {PRODUCT NAME} är 80 mg dagligen.

{PRODUCT NAME} tabletter ska sväljas hela med vatten och kan tas när som helst på dagen med eller utan mat. Försök dock att ta dosen vid samma tidpunkt varje dag.

Använd alltid {PRODUCT NAME} enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Innan du påbörjar behandling kommer din läkare att sätta dig på kolesterolfattig diet vilket ska fortgå under behandlingen med {PRODUCT NAME} 20 mg.

Behandlingstiden bestäms av din läkare.

Tala med din läkare om du tror att effekten av {PRODUCT NAME} 10 mg är för stark eller för svag.

Om du har tagit för stor mängd av {PRODUCT NAME} 20 mg

Om du fått i dig för många tabletter av {PRODUCT NAME} (mer än din vanliga dos), kontakta alltid läkare eller sjukhus.

Om du har glömt att ta {PRODUCT NAME} 20 mg

Om du glömmer att ta en dos ska du bara ta nästa dos vid korrekt tidpunkt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att använda {PRODUCT NAME} 20 mg

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan {PRODUCT NAME} 20 mg orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Följande biverkningar är viktiga och kräver omedelbar åtgärd om du upplever dem:

- Angioödem (svullnad i ansikte, tunga och luftvägar vilket kan orsaka kraftiga svårigheter att andas). Detta är en väldigt sällsynt reaktion som kan vara allvarlig om den uppkommer. Meddela genast din läkare om det händer.
- I sällsynta fall har patienter utvecklat muskelnedbrytning eller inflammation och i väldigt sällsynta fall har detta utvecklats till ett allvarligt potentiellt livshotande tillstånd (s.k. rabdomyolys). Om du känner muskelsvaghet, ömhet eller smärta, speciellt om du samtidigt mår dåligt eller har hög feber, ska du sluta ta {PRODUCT NAME} och du bör genast informera din läkare.

Väldigt sällsynta biverkningar drabbar färre än 1 på 10 000 patienter som tar {PRODUCT NAME} (detta innebär att för varje 10 000 patienter som tar {PRODUCT NAME} så drabbas 9 999 inte av dessa biverkningar).

- Om du får problem med oväntade eller ovanliga blödningar eller blåmärken kan detta bero på en leverpåverkan. Du bör då kontakta din läkare så snart som möjligt.

Andra möjliga biverkningar med {PRODUCT NAME}:

Liksom alla läkemedel kan {PRODUCT NAME} orsaka biverkningar hos vissa individer. Vanliga biverkningar drabbar åtminstone 100 av 10 000 patienter som tar {PRODUCT NAME} (detta betyder att för varje 100 patienter så drabbas 9 900 inte av dessa biverkningar).

Dessa omfattar:

- illamående, buksmärtor, förstoppning, gaser i magen, matsmältningsbesvär, huvudvärk, muskelvärk, svaghet, diarré, sömnlöshet, yrsel, bröstsmärtor, allergisk reaktion, domningar, ledvärk, ryggsmärtor, kraftlöshet, perifert ödem och klåda.

Andra mindre vanliga biverkningar har setts hos vissa patienter som tagit {PRODUCT NAME} eller andra läkemedel av denna sort. Alla biverkningar behöver inte bero på läkemedlen; mindre vanliga biverkningar drabbar färre än 100 på 10 000 patienter som tar {PRODUCT NAME} (detta betyder att för varje 10 000 patienter så drabbas åtminstone 9 900 inte av dessa biverkningar).

Dessa omfattar:

- Anorexi (aptitlöshet), domningar eller myrkrypningar i fingrar och tår, kräkningar, utslag, muskelkramp, oväntade blödningar eller blåmärken, öronsusningar, viktökning, minnesförlust, nässelutslag, sjukdomskänsla, impotens, håravfall, bukspottkörtelinflammation (vilket ger buksmärtor).

Sällsynta biverkningar drabbar färre än 10 av 10 000 patienter som tar {PRODUCT NAME} (detta betyder att för varje 10 000 patienter så drabbas åtminstone 9 990 inte av dessa biverkningar)

Dessa omfattar:

- Känselbortfall, muskelömheter, utslag med blåsor, perifert ödem (t ex ankelsvullnad), hepatit (leverinflammation), gulsot (hud och ögonvitor blir gula), rabdomyolys (allvarlig muskelvärk och svaghet ofta i kombination med feber)

Väldigt sällsynta tillstånd drabbar färre än 1 på 10 000 patienter som tar {PRODUCT NAME} (detta betyder att för varje 10 000 patienter så drabbas åtminstone 9 999 inte av dessa biverkningar).

Dessa omfattar:

- Angioödem (svullnad i ansikte, tunga och luftvägar vilket kan orsaka kraftiga svårigheter att andas), Stevens-Johnson syndrom (allvarliga fall av blåsbildande reaktioner på hud- mun- ögon och genitalier), erythema multiforme (röda fläckvisa utslag). För höga eller för låga blodsockerhalter har också setts (om du har diabetes bör du noggrant följa dina blodsockerhalter).

Om du upplever en eller flera biverkningar bör du tala om det för din läkare, som bestämmer vilka åtgärder som bör vidtas.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR {PRODUCT NAME} 20 mg SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Detta läkemedel kräver ingar särskilda förvaringsanvisningar.

Används före utgångsdatum (utg. dat.) som anges på etikett och ytterkartong. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Använd inte {PRODUCT NAME} 20 mg om du ser synliga försämringar.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration för {PRODUCT NAME} 20 mg

Den aktiva substansen i {PRODUCT NAME} är atorvastatin. Varje tablett innehåller 20 mg atorvastatin som atorvastatinkalciumtrihydrat.

Övriga innehållsämnen i {PRODUCT NAME} 20 mg tabletter är:
kalciumkarbonat, mikrokristallin cellulosa, laktos, kroskarmellosnatrium, polysorbat 80, hydroxipropylcellulosa och magnesiumstearat.

Filmdrageringen innehåller hypromellos, makrogol 8000, titandioxid (E171), talk, simetikon, makrogolstearat, sorbinsyra (~~E200~~), candelivax.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

{PRODUCT NAME} 20 mg filmdragerade tabletter är vita med oval form. De är markerade 20 på ena sidan och PD156 på andra sidan.

{PRODUCT NAME} 20 mg finns i blister med 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 och 100 filmdragerade tabletter och sjukhusförpackningar med 200 (10x20) eller 500 filmdragerade tabletter.

Eventuellt marknadsförs inte alla förpackningar.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

To be implemented nationally.

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

Austria	Sortis
Belgium	Lipitor
Denmark	Zarator
Finland	Lipitor
Germany	Sortis
Greece	Lipitor
Italy	Xarator
Luxembourg	Lipitor
Portugal	Zarator
The Netherlands	Lipitor
Spain	Zarator
Sweden	Lipitor

Denna bipacksedel godkändes senast den

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

{PRODUCT NAME} filmdragerade tabletter 40 mg

atorvastatinkalcium

<[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]>

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad {PRODUCT NAME} 40 mg är och vad det används för
2. Innan du använder {PRODUCT NAME} 40 mg
3. Hur du använder {PRODUCT NAME} 40 mg
4. Eventuella biverkningar
5. Hur {PRODUCT NAME} 40 mg ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD {PRODUCT NAME} 40 mg ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

{PRODUCT NAME} tillhör en grupp läkemedel som kallas statiner och som reglerar lipider (fett).

{PRODUCT NAME} används vid behandling av förhöjda blodfetter s.k. kolesterol och triglycerider när effekten av förändrad livsföring och diet är otillräcklig. Om du har en ökad risk för hjärtsjukdom kan {PRODUCT NAME} också användas för att minska risken även om dina kolesterolnivåer är normala. Samtidigt bör en kolesterolfattig diet bibehållas.

Kolesterol är en naturligt förekommande substans i kroppen, nödvändig för normalt växande. Om du har för mycket kolesterol i blodet kan det dock inlagras i blodkärlsväggarna som till slut kan blockeras. Detta är en av de vanligaste orsakerna till hjärtsjukdom. Man vet att ökade kolesterolhalter ökar risken för hjärtsjukdom. Andra faktorer som kan öka risken för hjärtsjukdom inkluderar högt blodtryck, diabetes, viktuppgång, brist på motion, rökning eller hjärtsjukdom i familjen.

2. INNAN DU ANVÄNDER {PRODUCT NAME} 40 mg

Använd inte {PRODUCT NAME} 40 mg

- om du är allergisk (överkänslig) mot atorvastatin eller någon liknande produkt som används för att sänka blodfetter eller mot något av övriga innehållsämnen i {PRODUCT NAME} – se avsnitt 5 för detaljer.
- om du har eller har haft sjukdomar som påverkar levern
- om du har haft oförklarliga onormala leverfunktionsvärden
- om du är en kvinna i fertil ålder och inte använder preventivmedel
- om du är gravid, försöker bli gravid eller om du ammar
- om du har en muskelsjukdom som kallas myopati (upprepade eller oförklarliga muskelsmärter)

Var särskilt försiktig med {PRODUCT NAME} 40 mg

Följande är situationer när {PRODUCT NAME} kan vara olämpligt för dig:

- om du har njurproblem
- om du har underaktiv tyroideakörtelfunktion (hypotyroidism)

- om du har haft upprepade och oförklarliga muskelsmärter eller muskelproblem personligen eller i familjen
- om du tidigare haft muskelproblem vid behandling med andra lipidsänkande läkemedel (t ex andra statiner eller fibrater)
- om du regelbundet dricker stora mängder alkohol
- om du har haft leversjukdom
- om du är över 70 år
- om din läkare talat om för dig att du är intolerant mot vissa sockerarter. Tala då med din läkare innan du tar denna produkt.

Om något av detta stämmer in på dig behöver din läkare ta blodprover innan och troligtvis under behandling med {PRODUCT NAME} för att bedöma risken för muskelrelaterade biverkningar.

Användning av andra läkemedel

Vissa andra läkemedel kan påverka eller påverkas av {PRODUCT NAME}:

- Läkemedel som påverkar immunförsvaret, t ex ciklosporin
- Vissa antibiotika eller medel mot svampinfektioner, t ex erytromycin, klaritromycin, ketokonazol, itraconazol och rifampicin
- Andra blodfettssänkande läkemedel, t ex gemfibrozil, andra fibrater, nikotinsyraderivat och kolestipol
- Vissa kalciumflödeshämmare mot angina och högt blodtryck, t ex nifedipin, och läkemedel för att reglera hjärtrytmen t ex digoxin
- Vissa bensodiazepiner som används vid ångest och andra tillstånd, t ex nefazodon
- Proteashämmare vid HIV behandling
- Andra läkemedel som påverkar eller påverkas av {PRODUCT NAME} inklusive warfarin (blodförtunnande), perorala preventivmedel, fenytoin (vid epilepsi) och antacida (läkemedel mot matsmältningsproblem som innehåller aluminium eller magnesium)

Tala om för läkare om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana eftersom de kan påverka varandra.

Användning av {PRODUCT NAME} 40 mg med mat och dryck

Grapefruit juice

Ta inte mer än ett eller två små glas grapefruktjuice per dag då stora mängder grapefruktjuice kan påverka Lipitors effekt.

Alkohol

Undvik att dricka för mycket alkohol när du tar detta läkemedel. Se avsnitt 2 ”Var särskilt försiktig med {PRODUCT NAME} 40 mg” för information.

Graviditet

Ta inte {PRODUCT NAME} under graviditet, om du tror du kan vara gravid eller om du försöker bli gravid. Kvinnor i fertil ålder ska använda lämpligt preventivmedel. Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Amning

Använd inte {PRODUCT NAME} om du ammar.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil om detta läkemedel påverkar din körförmåga.

Använd inte verktyg eller maskiner om din förmåga att använda dem påverkas av detta läkemedel.

3. HUR DU ANVÄNDER LIPTOR 40 mg

Vanlig begynnelsesdos av {PRODUCT NAME} är 10 mg dagligen. Dosen kan ökas gradvis av din läkare tills du når den dos du behöver. Dosen kan justeras av läkaren i intervall om 4 veckor eller mer. Maximal dos av {PRODUCT NAME} är 80 mg dagligen.

{PRODUCT NAME} tabletter ska sväljas hela med vatten och kan tas när som helst på dagen med eller utan mat. Försök dock att ta dosen vid samma tidpunkt varje dag.

Använd alltid {PRODUCT NAME} enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Innan du påbörjar behandling kommer din läkare att sätta dig på kolesterolfattig diet vilket ska fortgå under behandlingen med {PRODUCT NAME} 40 mg.

Behandlingstiden bestäms av din läkare.

Tala med din läkare om du tror att effekten av {PRODUCT NAME} 40 mg är för stark eller för svag.

Om du har tagit för stor mängd av {PRODUCT NAME} 40 mg

Om du fått i dig för många tabletter av {PRODUCT NAME} (mer än din vanliga dos), kontakta alltid läkare eller sjukhus.

Om du har glömt att ta {PRODUCT NAME} 40 mg

Om du glömmer att ta en dos ska du bara ta nästa dos vid korrekt tidpunkt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att använda {PRODUCT NAME} 40 mg

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan {PRODUCT NAME} 40 mg orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Följande biverkningar är viktiga och kräver omedelbar åtgärd om du upplever dem:

- Angioödem (svullnad i ansikte, tunga och luftvägar vilket kan orsaka kraftiga svårigheter att andas). Detta är en väldigt sällsynt reaktion som kan vara allvarlig om den uppkommer. Meddela genast din läkare om det händer.
- I sällsynta fall har patienter utvecklat muskelnedbrytning eller inflammation och i väldigt sällsynta fall har detta utvecklats till ett allvarligt potentiellt livshotande tillstånd (s.k. rabdomyolys). Om du känner muskelsvaghet, ömhet eller smärta, speciellt om du samtidigt mår dåligt eller har hög feber, ska du sluta ta {PRODUCT NAME} och du bör genast informera din läkare.

Väldigt sällsynta biverkningar drabbar färre än 1 på 10 000 patienter som tar {PRODUCT NAME} (detta innebär att för varje 10 000 patienter som tar {PRODUCT NAME} så drabbas 9 999 inte av dessa biverkningar).

- Om du får problem med oväntade eller ovanliga blödningar eller blåmärken kan detta bero på en leverpåverkan. Du bör då kontakta din läkare så snart som möjligt.

Andra möjliga biverkningar med {PRODUCT NAME}:

Liksom alla läkemedel kan {PRODUCT NAME} orsaka biverkningar hos vissa individer. Vanliga biverkningar drabbar åtminstone 100 av 10 000 patienter som tar {PRODUCT NAME} (detta betyder att för varje 100 patienter så drabbas 9 900 inte av dessa biverkningar).

Dessa omfattar:

- illamående, buksmärtor, förstoppning, gaser i magen, matsmältningsbesvär, huvudvärk, muskelvärk, svaghet, diarré, sömnlöshet, yrsel, bröstsmärtor, allergisk reaktion, domningar, ledvärk, ryggsmärtor, kraftlöshet, perifert ödem och klåda.

Andra mindre vanliga biverkningar har setts hos vissa patienter som tagit {PRODUCT NAME} eller andra läkemedel av denna sort. Alla biverkningar behöver inte bero på läkemedlen; mindre vanliga biverkningar drabbar färre än 100 på 10 000 patienter som tar {PRODUCT NAME} (detta betyder att för varje 10 000 patienter så drabbas åtminstone 9 900 inte av dessa biverkningar).

Dessa omfattar:

- Anorexi (aptitlöshet), domningar eller myrkrypningar i fingrar och tår, kräkningar, utslag, muskelkramp, oväntade blödningar eller blåmärken, öronsusningar, viktökning, minnesförlust, nässelutslag, sjukdomskänsla, impotens, håravfall, bukspottkörtelinflammation (vilket ger buksmärtor).

Sällsynta biverkningar drabbar färre än 10 av 10 000 patienter som tar {PRODUCT NAME} (detta betyder att för varje 10 000 patienter så drabbas åtminstone 9 990 inte av dessa biverkningar)

Dessa omfattar:

- Känselfall, muskelömheter, utslag med blåsor, perifert ödem (t ex ankelsvullnad), hepatit (leverinflammation), gulsot (hud och ögonvitor blir gula), rabdomyolys (allvarlig muskelvärk och svaghet ofta i kombination med feber)

Väldigt sällsynta tillstånd drabbar färre än 1 på 10 000 patienter som tar {PRODUCT NAME} (detta betyder att för varje 10 000 patienter så drabbas åtminstone 9 999 inte av dessa biverkningar).

Dessa omfattar:

- Angioödem (svullnad i ansikte, tunga och luftvägar vilket kan orsaka kraftiga svårigheter att andas), Stevens-Johnson syndrom (allvarliga fall av blåsbildande reaktioner på hud- mun- ögon och genitalier), erythema multiforme (röda fläckvisa utslag). För höga eller för låga blodsockerhalter har också setts (om du har diabetes bör du noggrant följa dina blodsockerhalter).

Om du upplever en eller flera biverkningar bör du tala om det för din läkare, som bestämmer vilka åtgärder som bör vidtas.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR {PRODUCT NAME} 40 mg SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Detta läkemedel kräver ingar särskilda förvaringsanvisningar.

Används före utgångsdatum (utg. dat.) som anges på etikett och ytterkartong. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Använd inte {PRODUCT NAME} 40 mg om du ser synliga försämringar.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration för {PRODUCT NAME} 40 mg

Den aktiva substansen i {PRODUCT NAME} är atorvastatin. Varje tablett innehåller 40 mg atorvastatin som atorvastatinkalciumtrihydrat.

Övriga innehållsämnen i {PRODUCT NAME} 40 mg tabletter är:

kalciumkarbonat, mikrokristallin cellulosa, laktos, kroskarmellosnatrium, polysorbat 80, hydroxipropylcellulosa och magnesiumstearat.

Filmdrageringen innehåller hypromellos, makrogol 8000, titandioxid (E171), talk, simetikon, makrogolstearat, sorbinsyra, candelivax.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

{PRODUCT NAME} 40 mg filmdragerade tabletter är vita med oval form. De är markerade 40 på ena sidan och PD157 på andra sidan.

{PRODUCT NAME} 40 mg finns i blister med 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 och 100 filmdragerade tabletter och sjukhusförpackningar med 200 (10x20) eller 500 filmdragerade tabletter.

Eventuellt marknadsförs inte alla förpackningar.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

To be implemented nationally.

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

Austria	Sortis
Belgium	Lipitor
Denmark	Zarator
Finland	Lipitor
Germany	Sortis
Greece	Lipitor
Italy	Xarator
Luxembourg	Lipitor
Portugal	Zarator
The Netherlands	Lipitor
Spain	Zarator
Sweden	Lipitor

Denna bipacksedel godkändes senast den

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

{PRODUCT NAME} filmdragerade tabletter 80 mg

atorvastatinkalcium

<[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]>

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad {PRODUCT NAME} 80 mg är och vad det används för
2. Innan du använder {PRODUCT NAME} 80 mg
3. Hur du använder {PRODUCT NAME} 80 mg
4. Eventuella biverkningar
5. Hur {PRODUCT NAME} 80 mg ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD {PRODUCT NAME} 80 mg ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

{PRODUCT NAME} tillhör en grupp läkemedel som kallas statiner och som reglerar lipider (fett).

{PRODUCT NAME} används vid behandling av förhöjda blodfetter s.k. kolesterol och triglycerider när effekten av förändrad livsföring och diet är otillräcklig. Om du har en ökad risk för hjärtsjukdom kan {PRODUCT NAME} också användas för att minska risken även om dina kolesterolnivåer är normala. Samtidigt bör en kolesterolfattig diet bibehållas.

Kolesterol är en naturligt förekommande substans i kroppen, nödvändig för normalt växande. Om du har för mycket kolesterol i blodet kan det dock inlagras i blodkärlsväggarna som till slut kan blockeras. Detta är en av de vanligaste orsakerna till hjärtsjukdom. Man vet att ökade kolesterolhalter ökar risken för hjärtsjukdom. Andra faktorer som kan öka risken för hjärtsjukdom inkluderar högt blodtryck, diabetes, viktuppgång, brist på motion, rökning eller hjärtsjukdom i familjen.

2. INNAN DU ANVÄNDER {PRODUCT NAME} 80 mg

Använd inte {PRODUCT NAME} 80 mg

- om du är allergisk (överkänslig) mot atorvastatin eller någon liknande produkt som används för att sänka blodfetter eller mot något av övriga innehållsämnen i {PRODUCT NAME} – se avsnitt 5 för detaljer.
- om du har eller har haft sjukdomar som påverkar levern
- om du har haft oförklarliga onormala leverfunktionsvärden
- om du är en kvinna i fertil ålder och inte använder preventivmedel
- om du är gravid, försöker bli gravid eller om du ammar
- om du har en muskelsjukdom som kallas myopati (upprepade eller oförklarliga muskelsmärter)

Var särskilt försiktig med {PRODUCT NAME} 80 mg

Följande är situationer när {PRODUCT NAME} kan vara olämpligt för dig:

- om du har njurproblem
- om du har underaktiv tyroideakörtelfunktion (hypotyroidism)

- om du har haft upprepade och oförklarliga muskelsmärter eller muskelproblem personligen eller i familjen
- om du tidigare haft muskelproblem vid behandling med andra lipidsänkande läkemedel (t ex andra statiner eller fibrater)
- om du regelbundet dricker stora mängder alkohol
- om du har haft leversjukdom
- om du är över 70 år
- om din läkare talat om för dig att du är intolerant mot vissa sockerarter. Tala då med din läkare innan du tar denna produkt.

Om något av detta stämmer in på dig behöver din läkare ta blodprover innan och troligtvis under behandling med {PRODUCT NAME} för att bedöma risken för muskelrelaterade biverkningar.

Användning av andra läkemedel

Vissa andra läkemedel kan påverka eller påverkas av {PRODUCT NAME}:

- Läkemedel som påverkar immunförsvaret, t ex ciklosporin
- Vissa antibiotika eller medel mot svampinfektioner, t ex erytromycin, klaritromycin, ketokonazol, itraconazol och rifampicin
- Andra blodfettssänkande läkemedel, t ex gemfibrozil, andra fibrater, nikotinsyraderivat och kolestipol
- Vissa kalciumflödeshämmare mot angina och högt blodtryck, t ex nifedipin, och läkemedel för att reglera hjärtrytmen t ex digoxin
- Vissa bensodiazepiner som används vid ångest och andra tillstånd, t ex nefazodon
- Proteashämmare vid HIV behandling
- Andra läkemedel som påverkar eller påverkas av {PRODUCT NAME} inklusive warfarin (blodförtunnande), perorala preventivmedel, fenytoin (vid epilepsi) och antacida (läkemedel mot matsmältningsproblem som innehåller aluminium eller magnesium)

Tala om för läkare om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana eftersom de kan påverka varandra.

Användning av {PRODUCT NAME} 80 mg med mat och dryck

Grapefruit juice

Ta inte mer än ett eller två små glas grapefruktjuice per dag då stora mängder grapefruktjuice kan påverka Lipitors effekt.

Alkohol

Undvik att dricka för mycket alkohol när du tar detta läkemedel. Se avsnitt 2 ”Var särskilt försiktig med {PRODUCT NAME} 80 mg” för information.

Graviditet

Ta inte {PRODUCT NAME} under graviditet, om du tror du kan vara gravid eller om du försöker bli gravid. Kvinnor i fertil ålder ska använda lämpligt preventivmedel. Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Amning

Använd inte {PRODUCT NAME} om du ammar.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil om detta läkemedel påverkar din körförmåga.

Använd inte verktyg eller maskiner om din förmåga att använda dem påverkas av detta läkemedel.

3. HUR DU ANVÄNDER LIPTOR 80 mg

Vanlig begynnelsesdos av {PRODUCT NAME} är 10 mg dagligen. Dosen kan ökas gradvis av din läkare tills du når den dos du behöver. Dosen kan justeras av läkaren i intervall om 4 veckor eller mer. Maximal dos av {PRODUCT NAME} är 80 mg dagligen.

{PRODUCT NAME} tabletter ska sväljas hela med vatten och kan tas när som helst på dagen med eller utan mat. Försök dock att ta dosen vid samma tidpunkt varje dag.

Använd alltid {PRODUCT NAME} enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Innan du påbörjar behandling kommer din läkare att sätta dig på kolesterolfattig diet vilket ska fortgå under behandlingen med {PRODUCT NAME} 80 mg.

Behandlingstiden bestäms av din läkare.

Tala med din läkare om du tror att effekten av {PRODUCT NAME} 80 mg är för stark eller för svag.

Om du har tagit för stor mängd av {PRODUCT NAME} 80 mg

Om du fått i dig för många tabletter av {PRODUCT NAME} (mer än din vanliga dos), kontakta alltid läkare eller sjukhus.

Om du har glömt att ta {PRODUCT NAME} 80 mg

Om du glömmer att ta en dos ska du bara ta nästa dos vid korrekt tidpunkt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att använda {PRODUCT NAME} 80 mg

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan {PRODUCT NAME} 80 mg orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Följande biverkningar är viktiga och kräver omedelbar åtgärd om du upplever dem:

- Angioödem (svullnad i ansikte, tunga och luftvägar vilket kan orsaka kraftiga svårigheter att andas). Detta är en väldigt sällsynt reaktion som kan vara allvarlig om den uppkommer. Meddela genast din läkare om det händer.
- I sällsynta fall har patienter utvecklat muskelnedbrytning eller inflammation och i väldigt sällsynta fall har detta utvecklats till ett allvarligt potentiellt livshotande tillstånd (s.k. rabdomyolys). Om du känner muskelsvaghet, ömhet eller smärta, speciellt om du samtidigt mår dåligt eller har hög feber, ska du sluta ta {PRODUCT NAME} och du bör genast informera din läkare.

Väldigt sällsynta biverkningar drabbar färre än 1 på 10 000 patienter som tar {PRODUCT NAME} (detta innebär att för varje 10 000 patienter som tar {PRODUCT NAME} så drabbas 9 999 inte av dessa biverkningar).

- Om du får problem med oväntade eller ovanliga blödningar eller blåmärken kan detta bero på en leverpåverkan. Du bör då kontakta din läkare så snart som möjligt.

Andra möjliga biverkningar med {PRODUCT NAME}:

Liksom alla läkemedel kan {PRODUCT NAME} orsaka biverkningar hos vissa individer. Vanliga biverkningar drabbar åtminstone 100 av 10 000 patienter som tar {PRODUCT NAME} (detta betyder att för varje 100 patienter så drabbas 9 900 inte av dessa biverkningar).

Dessa omfattar:

- illamående, buksmärtor, förstoppning, gaser i magen, matsmältningsbesvär, huvudvärk, muskelvärk, svaghet, diarré, sömnlöshet, yrsel, bröstsmärtor, allergisk reaktion, domningar, ledvärk, ryggsmärter, kraftlöshet, perifert ödem och klåda.

Andra mindre vanliga biverkningar har setts hos vissa patienter som tagit {PRODUCT NAME} eller andra läkemedel av denna sort. Alla biverkningar behöver inte bero på läkemedlen; mindre vanliga biverkningar drabbar färre än 100 på 10 000 patienter som tar {PRODUCT NAME} (detta betyder att för varje 10 000 patienter så drabbas åtminstone 9 900 inte av dessa biverkningar).

Dessa omfattar:

- Anorexi (aptitlöshet), domningar eller myrkrypningar i fingrar och tår, kräkningar, utslag, muskelkramp, oväntade blödningar eller blåmärken, öronsusningar, viktökning, minnesförlust, nässelutslag, sjukdomskänsla, impotens, håravfall, bukspottkörtelinflammation (vilket ger buksmärter).

Sällsynta biverkningar drabbar färre än 10 av 10 000 patienter som tar {PRODUCT NAME} (detta betyder att för varje 10 000 patienter så drabbas åtminstone 9 990 inte av dessa biverkningar).

Dessa omfattar:

- Känselförlust, muskelömheter, utslag med blåsor, perifert ödem (t ex ankelsvullnad), hepatit (leverinflammation), gulsot (hud och ögonvitor blir gula), rabdomyolys (allvarlig muskelvärk och svaghet ofta i kombination med feber)

Väldigt sällsynta tillstånd drabbar färre än 1 på 10 000 patienter som tar {PRODUCT NAME} (detta betyder att för varje 10 000 patienter så drabbas åtminstone 9 999 inte av dessa biverkningar).

Dessa omfattar:

- Angioödem (svullnad i ansikte, tunga och luftvägar vilket kan orsaka kraftiga svårigheter att andas), Stevens-Johnson syndrom (allvarliga fall av blåsbildande reaktioner på hud- mun- ögon och genitalier), erythema multiforme (röda fläckvisa utslag). För höga eller för låga blodsockerhalter har också setts (om du har diabetes bör du noggrant följa dina blodsockerhalter).

Om du upplever en eller flera biverkningar bör du tala om det för din läkare, som bestämmer vilka åtgärder som bör vidtas.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR {PRODUCT NAME} 80 mg SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Detta läkemedel kräver ingar särskilda förvaringsanvisningar.

Används före utgångsdatum (utg. dat.) som anges på etikett och ytterkartong. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Använd inte {PRODUCT NAME} 80 mg om du ser synliga försämringar.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration för {PRODUCT NAME} 80 mg

Den aktiva substansen i {PRODUCT NAME} är atorvastatin. Varje tablett innehåller 80 mg atorvastatin som atorvastatinkalciumtrihydrat.

Övriga innehållsämnen i {PRODUCT NAME} 80 mg tabletter är:
kalciumkarbonat, mikrokristallin cellulosa, laktos, kroskarmellosnatrium, polysorbat 80, hydroxipropylcellulosa och magnesiumstearat.

Filmdrageringen innehåller hypromellos, makrogol 8000, titandioxid (E171), talk, simetikon, makrogolstearat, sorbinsyra (E200).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

{PRODUCT NAME} 80 mg filmdragerade tabletter är vita med oval form. De är markerade 80 på ena sidan och PD158 på andra sidan.

{PRODUCT NAME} 80 mg finns i blister med 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 och 100 filmdragerade tabletter och sjukhusförpackningar med 200 (10x20) eller 500 filmdragerade tabletter.

Eventuellt marknadsförs inte alla förpackningar.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

To be implemented nationally.

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

Austria	Sortis
Belgium	Lipitor
Denmark	Zarator
Finland	Lipitor
Germany	Sortis
Greece	Lipitor
Italy	Xarator
Luxembourg	Lipitor
Portugal	Zarator
The Netherlands	Lipitor
Spain	Zarator
Sweden	Lipitor

Denna bipacksedel godkändes senast den