

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Atacor 10 mg filmuhúðaðar töflur.
Atacor 20 mg filmuhúðaðar töflur.
Atacor 40 mg filmuhúðaðar töflur.
Atacor 80 mg filmuhúðaðar töflur.

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur: 10 mg, 20 mg, 40 mg eða 80 mg atorvastatín (sem atorvastatín kalsíum).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

10 mg: Hvítar, kringlóttar, tvíkúptar, 7 mm, filmuhúðaðar töflur.
20 mg: Hvítar, kringlóttar, tvíkúptar, 9 mm, filmuhúðaðar töflur.
40 mg: Hvítar, sporöskjulaga, tvíkúptar, 8,2 x 17 mm, filmuhúðaðar töflur.
80 mg: Hvítar, sporöskjulaga, tvíkúptar, 9,2 x 18,4 mm, filmuhúðaðar töflur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Kólesterólhækkun

Atacor er notað sem viðbót við mataræðisbreytingu til að lækka of hátt heildarkólesteról, LDL-kólesteról, apólípóprótein B og þríglýseríð hjá sjúklingum með kólesterólhækkun af ókunni orsök (primary hypercholesterolaemia), ættgenga kólesterólhækkun, blandaða blóðfituhækkun (svo sem IIa- og IIb-gerð skv. flokkun Fredericksons), þegar viðunandi árangur hefur ekki náðst með sérstöku mataræði eða öðrum ráðstöfunum en lyfjagjöf.

Sem viðbótarmeðferð, t.d. með öðrum LDL-kólesteróllækkandi lyfjum eða ef aðrar ráðstafanir hafa ekki reynst árangursríkar til lækkunar á heildarkólesteróli og LDL-kólesteróli hjá sjúklingum með arfhreina (homozygot), ættgenga kólesterólhækkun.

Til varnar hjarta- og æðasjúkdómum

Til varnar hjarta- og æðasjúkdómum hjá sjúklingum sem eru taldir vera í mikilli áhættu á að fá hjartaáfall í fyrsta skipti (sjá kafla 5.1), sem viðbót við leiðréttingu annarra áhættuþátta.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sjúklingur ætti að byrja á stöðluðu kólesteróllækkandi mataræði áður en honum er gefið Atacor og ætti að halda því áfram meðan á meðferð með Atacor stendur. Skammta á að ákveða fyrir hvern einstakling með tilliti til upphaflegs LDL-kólesterólgildis, markmiði meðferðarinnar og svörunar sjúklings.

Venjulegur upphafsskammtur er 10 mg einu sinni á sólarhring. Skammta skal aðlaga með 4 vikna millibili eða sjaldnar. Hámarksskammtur er 80 mg einu sinni á sólarhring. Sólarhringsskammt á að taka í einu lagi en hann má taka hvenær sem er sólarhringsins með eða án fæðu.

Meðferðartakmark sjúklinga með staðfestan kransæðasjúkdóm eða annarra sjúklinga í aukinni hættu á blóðþurrð er LDL-kólesteról <3 mmól/l (eða <115 mg/dl) og heildarkólesteról < 5 mmól/l (eða <190 mg/dl).

Kólesterólhækkun af ókunnri orsök og blönduð (samsett) blóðfituhækkun

Hæfilegur skammtur handa flestum sjúklingum er 10 mg Atacor á sólarhring. Árangur kemur greinilega í ljós innan 2 vikna og hámarkssvörun næst venjulega innan 4 vikna. Svörunin helst í horfinu við langtíma meðferð.

Arfblendin ættgeng kólesterólhækkun

Upphafsskammtur er 10 mg Atacor á sólarhring. Skammta skal ákveða fyrir hvern einstakling og aðlaga með 4 vikna millibili í allt að 40 mg á sólarhring. Síðan má auka skammt annað hvort í 80 mg hámarksskammt á sólarhring eða gefa 40 mg af atorvastatín einu sinni á sólarhring og gallskýrubindandi lyf samtímis.

Arfhrein ættgeng kólesterólhækkun

Í klínískri rannsókn á 64 sjúklingum, þar af 46 með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun, var atorvastatín gefið í allt að 80 mg skömmtum. Hjá þessum 46 sjúklingum var meðallækkun á LDL-kólesteróli 21%.

Sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun er gefið atorvastatín í 10-80 mg skömmtum á sólarhring. Atorvastatín er gefið til viðbótar annarri blóðfitulækkandi meðferð (t.d. öðrum LDL-kólesteróllækkandi lyfjum), þegar viðunandi árangur hefur ekki náðst með annarri meðferð.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Nýrnasjúkdómar hafa hvorki áhrif á plasmabéttni né áhrif atorvastatíns á blóðfitu og þarf því ekki að aðlaga skammta.

Til varnar hjarta- og æðasjúkdómum

Í fyrstu forvarnarrannsóknunum var skammturinn 10 mg á sólarhring. Nauðsynlegt getur verið að nota stærri skammta til að ná LDL kólesterólgildum sem eru samkvæmt núgildandi leiðbeiningum.

Aldraðir

Verkun og öryggi af notkun ráðlagðra skammta hjá sjúklingum eldri en 70 ára eru svipuð og hjá öðrum fullorðnum.

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun Atacor hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Virkur lifrarsjúkdómur er frábending fyrir notkun Atacor (sjá kafla 4.3).

Börn og unglingar

Notkun hjá börnum á að vera undir eftirliti sérfræðings.

Reynsla af notkun lyfsins hjá börnum er takmörkuð og bundin við lítinn hóp sjúklinga (á aldrinum 4-17 ára) með alvarlega afbrigðilega blóðfituhækkun eins og arfhreina ættgenga kólesterólhækkun. Ráðlagður upphafsskammtur fyrir þennan hóp er 10 mg atorvastatín á sólarhring. Eftir svörun og þoli má auka skammtinn í 80 mg á sólarhring. Ekki hefur verið lagt mat á upplýsingar um öryggi með tilliti til þroskunar hjá þessum hópi.

4.3 Frábendingar

Atacor á ekki að gefa:

- sjúklingum sem hafa ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna.
- sjúklingum sem eru með virkan lifrarsjúkdóm eða óskýrða viðvarandi hækkun á transamínösum í sermi þar sem hækkunin er meiri en þreföld efri mörk meðalgilda.
- sjúklingum með vöðvakvilla (myopathy).
- á meðgöngu eða við brjóstgjöf (sjá kafla 4.6).
- konum á barneignaraldri, sem nota ekki getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Áhrif á lifur

Rannsa ska skal lifrarstarfsemi áður en meðferð hefst og síðan reglulega meðan á meðferð stendur. Gera skal prófanir á lifrarstarfsemi sjúklinga ef merki eða einkenni um hugsanlegar lifrarskemmdir koma fram. Hækki transamínasagildi skal fylgjast með sjúklingum þar til gildi verða eðlileg. Hækki transamínasar meira en þrefalt miðað við efri mörk meðalgilda er mælt með því að minnka skammta Atacor eða stöðva gjöf þess (sjá kafla 4.8).

Nota skal Atacor með varúð hjá sjúklingum sem neyta talsverðs magns áfengis og/eða hafa fengið lifrarsjúkdóm.

Saga um heilablóðfall

Við eftirá greiningu gagna (post-hoc analysis) á heilablóðfalls-undirgerð hjá sjúklingum án kransæðasjúkdóma, sem nýlega höfðu fengið heilablóðfall eða skammvinnt blóðþurrðarkast, var tíðni blæðandi heilablóðfalls hærrí hjá sjúklingum sem fengu atorvastatín 80 mg, samanborið við lyfleysu. Einkum var greint frá aukinni tíðni hjá sjúklingum með sögu um blæðandi heilablóðfall eða drep í heilavef (lacunar infarct) við upphaf rannsóknar. Hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið blæðandi heilablóðfall eða drep í heilavef var hlutfall áhættu/ávinnings fyrir atorvastatín 80 mg óþekkt. Meta skal vandlega hugsanlegar líkur á blæðandi heilablóðfalli áður en meðferð hefst (sjá kafla 5.1).

Áhrif á beinagrindarvöðva

Atorvastatín, eins og aðrir HMG CoA redúktasa hemlar, getur í einstaka tilvikum haft áhrif á beinagrindarvöðva og valdið vöðvaþrautum (myalgia), vöðvaþrota (myositis) og vöðvakvillum (myopathia) sem geta leitt til rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis), sem getur reynst lífshættulegt ástand og einkennist af hækkuðu CPK-gildi (meiri en tífold efri mörk mæligilda), vöðvarauða í blóði (myoglobinaemia) og vöðvarauðamigu (myoglobinuria) sem getur valdið skertri nýrnastarfsemi.

Áður en meðferð hefst:

Atorvastatín á að nota með varúð hjá sjúklingum sem eru útsettir fyrir rákvöðvalýsu. Mæla á kreatínfosfókínasa gildi (CPK) áður en meðferð með statínum hefst þegar um er að ræða:

- skerta nýrnastarfsemi
- skjaldvakabrest (hypothyrosis)
- einstaklings- eða fjölskyldusögu um arfgenga vöðvakvilla
- sögu um vöðvakvilla eftir fyrri notkun statína eða fíbrata
- lifrabilun og/eða þegar um óhóflega alkóhólneyslu er að ræða
- aldraða (70 ára og eldri). Meta skal þörf fyrir slíka mælingu út frá fyrrgreindum þáttum.

Í þessum tilvikum þarf að íhuga vandlega hugsanlega áhættu við meðferðina með tilliti til mögulegs ábata og mögulegrar áhættu. Mælt er með nákvæmu klínísku eftirliti. Ef CPK gildi er marktækt hátt (hærra en fimmföld efri mörk mæligilda) á ekki að hefja meðferð.

Mælingar kreatínfosfókínasa (CPK)

Ekki ætti að mæla CPK í kjölfar erfiðra æfinga eða ef einhver þáttur er til staðar sem líklegur er til að hækka CPK-gildi, þar sem það gerir túlkun erfiða. Ef CPK gildi er marktækt hátt (hærra en fimmföld efri mörk mæligilda) ætti að endurtaka mælingu eftir 5-7 daga til staðfestingar.

Meðan á meðferð stendur:

- Gera þarf sjúklingum grein fyrir mikilvægi þess að tilkynna strax ef þeir finna fyrir vöðvaverkjum, krömpum eða máttleysi, sérstaklega ef lasleiki eða hiti fylgir.
- Ef þessi einkenni koma fram meðan meðferð með atorvastatíni stendur yfir ætti að mæla CPK-gildi og ef það reynist marktækt hækkað (hærra en fimmföld efri mörk mæligilda) ætti að hætta meðferð.
- Ef einkenni frá vöðvum eru alvarleg eða valda daglegum óþægindum ætti að hugleiða að hætta meðferð, jafnvel þótt CPK-gildi reynist ekki vera hærra en fimmföld efri mörk mæligilda.

- Ef einkenni hverfa og CPK-gildi verður eðlilegt má hugleiða að hefja meðferð atorvastatíns eða annars statíns, þá með lægsta skammti og undir nákvæmu eftirliti.
- Ef marktæk hækkun verður á CPK-gildi (meira en tíföld efri mörk mæligilda) eða rákvöðvalýsu verður vart, eða grunur leikur á að um rákvöðvalýsu sé að ræða, á að hætta meðferð atorvastatíns.

Líkur á rákvöðvalýsu aukast þegar atorvastatín er gefið samtímis lyfjum eins og ciklósporíni, erytrómýsín, klaritrómýsín, ítrakónazólí, ketókónazólí, nefasódóni, níasíni, gemfibrózíl, öðrum fíbrötum og HIV-próteasa hemlum. Líkur á vöðvakvillum geta einnig aukist við samtímis gjöf ezetimíb. Ef mögulegt, skal íhuga annars konar meðferð (sem milliverkar ekki). Í þeim tilfellum þar sem samtímis gjöf þessara lyfja og atorvastatíns er nauðsynleg, skal meta ávinning og áhættu samtímis meðferðar vandlega. Ráðlagðir eru lægri upphafsskammtar af atorvastatíni, þegar sjúklingar fá lyf sem auka þéttni atorvastatíns í plasma. Mælt er með lægri hámarksskammti atorvastatíns við samhliða notkun með ciklósporíni, klaritrómýsín og ítrakónazólí (sjá kafla 4.5).

Millivefslungnasjúkdómur

Tilkynnt hefur verið um einstök tilfelli millivefslungnasjúkdóms vegna ákveðinna statína, sérstaklega eftir langtímameðferð (sjá kafla 4.8). Einkenni sem koma fram geta verið mæði, þurr hósti, versnandi almenn heilsa (þreyta, þyngdartap og hiti). Ef grunur leikur á að millivefslungnasjúkdómur hafi komið fram hjá sjúklingi ætti að hætta meðferð með statínum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Hætta á vöðvakvilla við notkun HMG CoA redúktasa hemla eykst ef ciklósporín, fíbröt, makrólíðsýklalyf, þ.m.t. erytrómýsín, azól-sveppalyf, HIV-próteasa hemlar eða níasín eru tekin inn samtímis og hefur í örfáum tilvikum leitt til rákvöðvalýsu og skertrar nýrnastarfsemi af völdum vöðvarauðamigu (myoglobinuria). Í þeim tilvikum þar sem samtímis gjöf atorvastatíns og þessara lyfja er nauðsynleg, skal meta ávinning og áhættu samtímis meðferðar vandlega. Ráðlagðir eru lægri upphafsskammtar af atorvastatíni, þegar sjúklingum er gefið lyf sem eykur plasmabéttni atorvastatíns. Mælt er með lægri hámarksskammti atorvastatíns við samhliða notkun með ciklósporíni, klaritrómýsín og ítrakónazólí og mælt er með nákvæmu klínísku eftirliti (sjá kafla 4.4.).

Cýtókróm P450 3A4 hemlar: Atorvastatín umbrotnar fyrir áhrif cýtókróm P450 3A4. Milliverkanir geta átt sér stað þegar atorvastatín er gefið samtímis cýtókróm P450 3A4 hemli (t.d. ciklósporíni, makrólíðsýklalyfjum, þ.m.t. erytrómýsín og klaritrómýsín, nefasódóni, azól-sveppalyfjum, þ.m.t. ítrakónazól og HIV-próteasa hemlum). Sérstakrar varúðar skal því gæta þegar atorvastatín er gefið samtímis þessum lyfjum því það getur leitt til aukinnar plasmabéttni atorvastatíns (sjá einnig kafla 4.4.).

Flutningskerfa-hemlar: Atorvastatín og niðurbrotsefni þess eru hvarfefni OATP1B1-flutningskerfisins. Samtímis gjöf atorvastatíns 10 mg og ciklósporíns 5,2 mg/kg á sólarhring jók útsetningu fyrir atorvastatíni 8,7 falt. Ef samtímis notkun atorvastatíns og ciklósporíns er nauðsynleg, skal atorvastatín skammturinn ekki vera stærri en 10 mg.

Erytrómýsín, klaritrómýsín: Erytrómýsín og klaritrómýsín eru þekktir hemlar ensímkerfisins cýtókróm P450 3A4. Samtímis gjöf atorvastatíns 80 mg einu sinni á sólarhring og erytrómýsíns (500 mg fjórum sinnum á sólarhring) jók útsetningu fyrir heildar verkun atorvastatíns um 33%. Samtímis gjöf atorvastatíns 10 mg einu sinni á sólarhring og klaritrómýsíns (500 mg tvisvar sinnum á sólarhring) jók útsetningu fyrir atorvastatíni 4,4 falt. Mælt er með minnkun viðhaldsskammta atorvastatíns, ef samtímis gjöf klaritrómýsíns og atorvastatíns er nauðsynleg. Við skammta sem eru stærri en 40 mg, er viðeigandi klínískt eftirlit með þessum sjúklingum ráðlagt.

Ítrakónazól: Samtímis gjöf atorvastatíns 20–40 mg og ítrakónazóls 200 mg á sólarhring jók útsetningu fyrir atorvastatíni 1,5–2,3 falt. Mælt er með minnkun viðhaldsskammta atorvastatíns, ef samtímis gjöf ítrakónazóls og atorvastatíns er nauðsynleg. Við skammta sem eru stærri en 40 mg, er viðeigandi klínískt eftirlit með þessum sjúklingum ráðlagt.

Próteasa hemlar: Samtímis notkun atorvastatíns og próteasa hemla, sem eru þekktir CYP3A4 hemlar, leiddu til aukinnar plasmabéttni atorvastatíns.

Diltiazem hýdróklóríð: Samtímis gjöf atorvastatíns 40 mg og diltiazems 240 mg jók útsetningu fyrir atorvastatíni um 51%. Eftir að meðferð með diltiazemi er hafin eða eftir að skammtar hafa verið aðlagðir, er klínískt eftirlit með þessum sjúklingum ráðlagt.

Ezetímíð: Notkun ezetimíðs eingöngu er tengt vöðvakvilla. Hætta á vöðvakvilla eykst því við samtímis notkun ezetimíðs og atorvastatíns.

Greipaldinsafi: Inniheldur eitt eða fleiri efni sem hamla CYP3A4 og geta leitt til aukinnar plasmabéttni lyfja sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP3A4. AUC atorvastatíns jókst um 37% og AUC hins virka ortóhýdroxý-umbrotsefnis minnkaði um 20,4% eftir inntöku 240 ml af greipaldinsafa. Hins vegar veldur mikið magn greipaldinsafa (meira en 1,2 L á dag í fimm daga) 2,5-faldri aukningu á AUC atorvastatíns og 1,3-faldri aukningu á AUC virkra HMG CoA redúktasa hemla (atorvastatíns og virkra umbrotsefna). Þess vegna er ekki ráðlagt að drekka mikið magn af greipaldinsafa meðan á meðferð með atorvastatíni stendur.

Cýtókróm P450 3A4 örvar: Samtímis notkun atorvastatíns og cýtókróm P450 3A4 örva (t.d. efavírenz, rifampisín eða jónsmessurunni/jóhannesarjurt) getur leitt til mismikillar lækkunar á plasmabéttni atorvastatíns. Vegna tvíþættra milliverkana rifampisíns (cýtókróm P450 3A4 örvun og hömlun OATP1B1- lifrarfrumu upptöku flutningskerfisins) er samtímis notkun atorvastatíns og rifampisíns ráðlögð, þar sem seinkuð gjöf atorvastatíns eftir rifampisín gjöf er tengt marktækri lækkun á plasmabéttni atorvastatíns.

Verapamíl og amíodarón: Ekki hafa verið framkvæmdar rannsóknir á milliverkunum með verapamíli og amíodaróni. Bæði verapamíl og amíodarón eru þekktir hemlar CYP 3A4 og getur samtímis notkun atorvastatíns leitt til aukningar á útsetningu fyrir atorvastatíni.

Samtímis notkun annarra lyfja:

Gemfíbrózil/Fíbröt: Notkun fíbrata eingöngu tengist stundum vöðvakvilla. Hætta á atorvastatín hvötuðum vöðvakvilla getur aukist við samtímis gjöf fíbrata. Samtímis notkun gemfíbrózil 600 mg tvisvar á sólarhring jók útsetningu fyrir atorvastatíni um 24%.

Dígoxín: Endurtekin gjöf dígoxíns og 10 mg atorvastatíns samtímis hafði ekki áhrif á stöðuga plasmabéttni dígoxíns. Hinsvegar jókst þéttni dígoxíns um 20% við samtímis notkun dígoxíns og 80 mg atorvastatíns daglega. Þessa milliverkun má skýra með hindrun á himnuflutningspróteininu P-glykóprótein. Fylgjast skal náið með sjúklingum á dígoxínmeðferð.

Getnaðarvarnalyf til inntöku: Við samtímis notkun atorvastatíns og getnaðarvarnalyfja til inntöku jókst plasmabéttni noretísteróns og etínýlestradíóls. Hafa skal þessar hækkanir á þéttni í huga þegar skammtar getnaðarvarnalyfja til inntöku eru ákveðnar.

Kólestípól: Plasmabéttni atorvastatíns og virkra umbrotsefna þess lækkaði (u.þ.b. 25%) þegar kólestípól var gefið með atorvastatíni. Verkun á blóðfitu varð hins vegar meiri þegar atorvastatín og kólestípól voru gefin saman en þegar efnin voru gefin hvort fyrir sig.

Sýrubindandi lyf: Við samtímis gjöf atorvastatíns og sýrubindandi mixtúra, sem innihalda magnesíum- og álhýdroxíð, lækkaði plasmabéttni atorvastatíns og virkra umbrotsefna þess um u.þ.b. 35%; lækkun á LDL-kólesteróli breyttist hins vegar ekki.

Warfarín: Við samtímis notkun atorvastatíns og warfaríns stýttist prótrombínúmi lítillga fyrstu daga meðferðarinnar en varð aftur eðlilegur innan 15 daga. Engu að síður ætti að fylgjast náið með sjúklingum á warfarínmeðferð þegar atorvastatíni er bætt við.

Fenazón: Samtímis notkun atorvastatíns og fenazóns olli aðeins litlum eða engum sýnilegum áhrifum á úthreinsun fenazóns.

Címetidín: Í einni rannsókn á címetidíni og atorvastatíni m.t.t. milliverkana komu engar slíkar í ljós.

Amlódipín: Í milliverkanarannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum, jók samtímis notkun 80 mg atorvastatíns og 10 mg amlódipíns útsetningu fyrir atorvastatíni um 18%.

Önnur lyf: Í klínískum rannsóknum sáust engar klínískt marktækar milliverkanir þegar atorvastatín var gefið samtímis blóðþrýstingslækkandi lyfjum eða blóðsykurslækkandi lyfjum.

4.6 Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga og brjóstgjöf eru frábendingar (sjá kafla 4.3) við notkun Atacor. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi atorvastatíns á meðgöngu og við brjóstgjöf (sjá kafla 4.3).

Rannsóknir á dýrum benda til þess að HMG CoA redúktasa hemlar geti haft áhrif á þroska fósturvísa og fóstura. Þroska rottuunga seinkaði og lífslíkur eftir fæðingu minnkuðu eftir að móðurinni hafði verið gefið atorvastatín í hærri skömmtum en 20 mg/kg á sólarhring (almenn klínísk útsetning).

Í rottum er þéttni atorvastatíns og virkra umbrotsefna þess álíka mikil í plasma og í mjólk. Ekki er vitað hvort atorvastatín eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk hjá mönnum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Atacor hefur engin eða hverfandi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla svo vitað sé.

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanir sem búaast má við eru einkenni frá meltingarfærum, þar á meðal hægðatregða, vindgangur, meltingartruflanir og kviðverkir en venjulega lagast þessar aukaverkanir við áframhaldandi meðferð. Innan við 2% sjúklinga þurftu að hætta þátttöku í klínískum rannsóknum vegna aukaverkana sem tengdust atorvastatíni.

Eftirfarandi listi yfir aukaverkanir er byggður á niðurstöðum klínískra rannsókna og aukaverkunum sem skráðar hafa verið eftir markaðssetningu lyfsins.

Áætluð tíðni tilvika er flokkuð samkvæmt eftirfarandi reglu: Algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Blóð og eitlar:

Sjaldgæfar: Blóðflagnafæð.

Ónæmiskerfi:

Algengar: Ofnæmi.

Koma örsjaldan fyrir: Bráðaofnæmi.

Innkirtlar:

Sjaldgæfar: Hárlos, of hár eða of lágur blóðsykur, brisbólga.

Geðræn vandamál:

Algengar: Svefnleysi.

Sjaldgæfar: Minnisleysi.

Taugakerfi:

Algengar: Höfuðverkur, sundl, breytt húðskyn, snertiskynsminnkun.

Sjaldgæfar: Úttaugakvilli.
Koma örsjaldan fyrir: Bragðskynstruflun.

Augu:

Koma örsjaldan fyrir: Sjóntruflanir.

Eyru og völungarhús:

Sjaldgæfar: Eyrnasuð.

Koma örsjaldan fyrir: Heyrnarskerðing.

Meltingarfæri:

Algengar: Hægðatregða, vindgangur, meltingartruflun, ógleði, niðurgangur.

Sjaldgæfar: Lystarleysi, uppköst.

Lifur og gall:

Mjög sjaldgæfar: Lifrarbólga, stíflugula.

Koma örsjaldan fyrir: Lifrabilun.

Húð og undirhúð:

Algengar: Húðútbrot, kláði.

Sjaldgæfar: Ofsakláði.

Koma örsjaldan fyrir: Ofsabjúgur, útbrot með blóðrum (þ.m.t. regnbogaroðasótt, Steven-Johnsons heilkenni og drep í húðþekju).

Stoðkerfi:

Algengar: Vöðvaþrautir (myalgia), liðverkir.

Sjaldgæfar: Vöðvakvilli (myopathia).

Mjög sjaldgæfar: Vöðvaþroti (myositis), rákvöðvalýsa (rhabdomyolysis), vöðvakrampar.

Koma örsjaldan fyrir: Sinarof.

Æxlunarfæri:

Sjaldgæfar: Getuleysi.

Koma örsjaldan fyrir: Brjóstastækkun hjá körlum.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:

Algengar: Þröttleysi, brjóstverkur, bakverkur, bjúgur á útlimum, þreyta.

Sjaldgæfar: Slappleiki, þyngdaraukning.

Rannsóknir:

Hækkun á transamínösum í sermi hefur verið skráð hjá sjúklingum sem fá atorvastatín líkt og af völdum annarra HMG-CoA redúktasa hemla. Þessar breytingar voru oftast vægar og tímabundnar og ekki reyndist þörf á að hætta meðferð. Hækkun á transamínösum í sermi sem hafði klínísku þýðingu (hærri en þreföld efri mörk meðalgilda) kom fram hjá 0,8% sjúklinga sem fengu atorvastatín. Þessar hækkunir voru skammtaháðar og gengu til baka hjá öllum sjúklingunum.

Í klínískum rannsóknum kom fram hækkun á kreatín fosfókínasa í sermi (CK)-gildum (hærri en þreföld efri mörk meðalgilda) hjá 2,5% sjúklinga sem fengu atorvastatín sem er sambærilegt og af völdum annarra HMG-CoA redúktasa hemla. Meira en tíföld gildi umfram efri meðalgildi komu fram hjá 0,4% sjúklinga sem fengu atorvastatín (sjá kafla 4.4).

Tilkynt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir vegna ákveðinna statína:

- Svefntruflanir, þar á meðal svefnleysi og martraðir
- Minnistap
- Kynlífstruflanir
- Geðdeyfð
- Einstök tilfelli millivefslungnasjúkdóms, sérstaklega eftir langtímameðferð (sjá kafla 4.4.)

4.9 Ofskömmun

Engin sérstök meðferð er til við ofskömmun Atacor. Sé um ofskömmun að ræða skal sjúklingur meðhöndlaður eftir einkennum og honum veitt stuðningsmeðferð ef með þarf. Fylgjast ætti með lifrarstarfsemi og CPK-gildum í sermi. Vegna mikillar bindingar við plasmaprótein er þess ekki að vænta að blóðskilun auki úthreinsun atorvastatíns marktækt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: HMG CoA redúktasa hemlar, ATC-flokkun: C 10 A A 05

Atorvastatín er sérhæfður samkeppnishemill við HMG CoA redúktasa, hraðatakmarkandi ensím, sem sér um ummyndun 3-hýdroxý-3-metýl-glútarýl-kóenzým A í mevalónat, en það er forefni steróla, þ.m.t. kólesteróls. Þríglýseríð og kólesteról í lifur bindast VLDL (very low density lipoprotein = fituprótein með mjög lágan eðlismassa) og losna í blóði og berast til útlægra vefja. Fituprótein með lágan eðlismassa (LDL = low density lipoprotein) myndast úr VLDL og sundrast einkum fyrir tilstilli mikillar sækni LDL-viðtaka.

Atorvastatín lækkar kólesterólþéttni í plasma og þéttni fitupróteina í sermi með því að hamla HMG CoA redúktasa og nýmyndun kólesteróls í lifur. Atorvastatín eykur einnig fjölda LDL-viðtaka í lifur á yfirborði frumna og af því leiðir aukin upptaka og niðurbrot LDL.

Atorvastatín dregur úr myndun LDL og fjölda LDL-agna. Atorvastatín veldur umtalsverðri og stöðugri aukningu á virkni LDL-viðtaka sem tengist æskilegum breytingum á eiginleikum þeirra LDL-agna, sem berast um. Atorvastatín lækkar LDL-kólesteról verulega hjá sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun, en sá sjúklingahópur hefur venjulega ekki svarað blóðfitulækkandi meðferð.

Sýnt hefur verið fram á að atorvastatín lækkar heildarkólesteról (30-46%), LDL-kólesteról (41-61%), apólípóprótein B (34-50%) og þríglýseríð (14-33%), en veldur hins vegar mismikilli aukningu á HDL-kólesteróli og apólípópróteini A1 í rannsóknnum þar sem tillit er tekið til skammtastærða. Þessar niðurstöður eiga við um sjúklinga með arfblandna ættgenga kólesterólhækkun, kólesterólhækkun sem ekki er arfgeng og blandaða blóðfituhækkun, þ.m.t. sjúklinga með sykursýki, sem þarfnast ekki insúlínmeðferðar.

Sýnt hefur verið fram á að lækkun á heildarkólesteróli, LDL-kólesteróli og apólípópróteini B minnka hættu á hjartaáföllum og dauðsföllum af þeirra völdum.

Æðakölkun

Í rannsókninni „Viðsnúningur æðakölkunar með kröftugri blóðfitulækkun“ (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study (REVERSAL)), voru áhrif kröftugar blóðfitulækkandi meðferðar með 80 mg atorvastatíni og hefðbundinnar blóðfitulækkandi meðferðar með 40 mg pravastatíni á kransæðakölkun metin með ómskoðun æða (Intravascular ultrasound) meðan á æðamyndatöku (angiography) stóð, hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma. Í þessari slembivalstívalblindu, fjölsetra samanburðarrannsókn voru æðar ómskoðaðar við upphaf rannsóknar (baseline) og eftir 18 mánuði hjá 502 sjúklingum. Í atorvastatínhópnum (n=253) versnaði æðakölkunin ekki.

Miðgildi breytinga sem hundraðshluti, frá upphafsgildi, á heildarrúmmáli æðakölkunarskellna (fyrsta takmark rannsóknarinnar (the primary study criteria)) var -0,4% (p=0,98) í atorvastatínhópnum og +2,7% (p=0,001) í pravastatínhópnum (n=249). Áhrif atorvastatíns samanborið við pravastatín voru tölfraðilega marktæk (p=0,02). Áhrif kröftugar blóðfitulækkandi meðferðar á endapunkta hjarta- og æðasjúkdóma (svo sem þörf á kransæðaaðgerð, hjartadrep sem ekki er banvænt, dauðsföll af völdum kransæðasjúkdóma) voru ekki athuguð í þessari rannsókn.

Í atorvastatínþópnum lækkaði LDL-kólesteról að meðaltali í 2,04 mmól/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) frá grunnlínu 3,89 mmól/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28).

Í pravastatínþópnum lækkaði LDL-kólesteról að meðaltali í 2,85 mmól/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) frá upphafsgildi 3,89 mmól/L ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p<0,0001). Atorvastatín lækkaði einnig marktækt, meðaltal heildarkólesteróls um 34,1% (pravastatín: -18,4%, p<0,0001), meðaltal þríglýseríða um 20% (pravastatín: -6,8%, p<0,0009) og meðaltal apólípópróteins B um 39,1% (pravastatín: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatín jók meðal HDL-kólesteról um 2,9% (pravastatín: +5,6%, p=NS). Hjá atorvastatínþópnum varð 36,4% meðallækkun á C-Reactive próteini (CRP) samanborið við 5,2% lækkun í pravastatínþópnum (p<0,0001).

Í rannsókninni voru notaðir 80 mg skammar, ekki er hægt að heimfæra rannsóknarniðurstöðurnar yfir á lægri skammta.

Öryggis- og þolferill beggja hópanna var sambærilegur.

Áhrif öflugrar blóðfitulækkunar með atorvastatíni á dánartíðni og sjúkdómstíðni af völdum hjarta- og æðasjúkdóma voru ekki könnuð í þessari rannsókn. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaða eru því óþekkt m.t.t. varna gegn hjarta- og æðasjúkdómum hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið slíka sjúkdóma áður og til varnar endurteknum hjarta- og æðasjúkdómum.

Bráður kransæðasjúkdómur

Í fyrirbyggjandi framhaldsrannsókn (MIRACL) var lagt mat á gjöf atorvastatíns 80 mg hjá 3.086 sjúklingum (atorvastatín n=1.538; lyfleysa n= 1.548) með bráðan kransæðasjúkdóm, þ.á.m. óstöðug hjartaöng eða ekki-Q-bylgju bráða hjartadrep (non-Q-wave acute myocardial infarction).

Meðferð var hafin í bráðafasa eftir innlögn á spítala og stóð í 16 vikur.

Meðferð með 80 mg af atorvastatíni á sólarhring minnkaði hættuna um 16% (P=0,048) á öllum samanlögðum fyrstu endapunktum, sem voru skilgreindir sem dauði af hvaða orsökum sem var, hjartadrep (myocardial infarction) án dauða, endurlífgun eftir hjartaáfall, eða endurtekin blóðþurrð í hjartavöðva með einkennum sem krafðist innlagnar á spítala.

Þessar niðurstöður voru aðallega vegna 26% (p=0,018) færri endurinnlagna vegna blóðþurrðar með einkennum. Varðandi aðra seinni endapunkta eina sér voru niðurstöður ekki tölfræðilega marktækar (í heild: lyfleysa: 22,2%, atorvastatín: 22,4%)

Öryggisferill atorvastatíns í MIRACL rannsókninni var í samræmi við aukaverkanirnar sem eru taldar upp í kafla 4.8

Til varnar hjarta- og æðasjúkdómum

Áhrif atorvastatíns á kransæðasjúkdóma, þar með talið þá sem geta leitt til dauða, voru metin í slembaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn við lyfleysu, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Sjúklingar voru á aldrinum 40-79 ára með háþrýsting, án fyrri sögu um hjartadrep eða meðferð við hjartaöng og með TC-gildi ≤ 6,5 mmól/l (251 mg/dl). Allir þessir sjúklingar höfðu að minnsta kosti 3 af áður skilgreindum áhættuþáttum fyrir hjarta- og æðasjúkdómum; karlar, ≥55 ára, reykingar, sykursýki, saga um kransæðasjúkdóma hjá fyrsta stigs ættingja, TC:HDL >6, æðasjúkdómar í útlimum, stækkun vinstri slegils, saga um heilablóðfall, ákveðin frávik á hjartarafriti, próteinmiga/albúmínmiga. Ekki voru allir sjúklingarnir í rannsókninni taldir vera í mikilli áhættu á að fá hjartaáfall í fyrsta sinn.

Sjúklingar fengu blóðþrýstingslækkandi meðferð (grunnmeðferð með annað hvort amlódípíni eða atenólóli) og annað hvort atorvastatín 10 mg á sólarhring (n=5.168) eða lyfleysu (n= 5.137)

Hlutfallsleg og alger áhættuminnkun atorvastatíns var eftirfarandi:

Kvillar	Hlutfallsleg áhættuminnkun (%)	Fjöldi tilvika (atorvastatín:lyfleysa)	Alger áhættuminnkun ¹ (%)	p-gildi
Kransæðasjúkdómar (banvænir kransæðasjúkdómar og ekki banvæn blóðþurrð í hjartavöðva)	36%	100:154	1,1%	0,0005

Heildarfjöldi hjarta- og æðasjúkdóma og æðaaðgerða	20%	389:483	1,9%	0,0008
Heildarfjöldi kransæðasjúkdóma	29%	178:247	1,4%	0,0006

¹ Byggt á óunnum tölum um tilvik sem komu fyrir við eftirfylgni sem var að miðgildi 3,3 ár.

Heildardánartíðni og dánartíðni vegna hjarta- og æðasjúkdóma minnkaði ekki marktækt (185 samanborið við 212 tilvik, $p=0,17$ og 74 samanborið við 82 tilvik, $p=0,51$). Í greiningu á undirhópum, eftir kyni (81% karlar, 19% konur) voru hagstæð áhrif atorvastatíns staðfest hjá körlum en ekki hjá konum líklega vegna þess að færri tilvik koma fram hjá konum. Heildardánartíðni og dánartíðni af völdum hjarta- og æðasjúkdóma var hærri hjá konum (38 samanborið við 30 og 17 samanborið við 12), en munurinn var ekki marktækur. Grunnmeðferð háþrýstings hafði töluverð áhrif þar á. Aðalmarkþættir (banvænir kransæðasjúkdómar og ekki banvæn blóðþurrð í hjartavöðva) voru verulega færri hjá þeim sem voru meðhöndlaðir með atorvastatíni og amlóðipíni (HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$) en ekki hjá þeim sem voru meðhöndlaðir með atorvastatíni og atenólóli (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Áhrif atorvastatíns á hjarta- og æðasjúkdóma þar með talið þá sem geta leitt til dauða voru metin í tvíblindri, fjölsetra slembivalssamanburðarrannsókn við lyfleysu, The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 á aldrinum 40-75 ára, án sögu um hjarta- og æðasjúkdóma og með LDL-kólesteról $\leq 4,14$ mmól/l (160 mg/dl) og þriglýseríð $\leq 6,78$ mmól/l (600 mg/dl). Auk þess höfðu allir sjúklingarnir að minnsta kosti einn af eftirtöldum áhættuþáttum: háþrýsting, reykingar, sjónukvilla, litla albúmínmigu eða mikla albúmínmigu.

Sjúklingar fengu annað hvort atorvastatín 10 mg á sólarhring ($n=1.428$) eða lyfleysu ($n=1.410$) og miðgildi eftirfylgni var 3,9 ár.

Hlutfallsleg og alger áhættuminnkun atorvastatíns var eftirfarandi:

Kvillar	Hlutfallsleg áhættuminnkun (%)	Fjöldi tilvika (atorvastatín:lyfleysa)	Alger áhættuminnkun ¹ (%)	p-gildi
Alvarlegir hjarta- og æðasjúkdómar (banvænt og ekki banvænt brátt hjartadrep, þögul blóðþurrð í hjartavöðva, skyndidauði af völdum kransæðasjúkdóms, óstöðug hjartaöng, kransæða-hjáveituaðgerð, PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty), æðaaðgerðir, heilablóðfall)	37%	83:127	3,2 %	0,0010
Blóðþurrð í hjartavöðva (banvænt og ekki banvænt, brátt hjartadrep, þögul blóðþurrð í hjartavöðva)	42%	38:64	1,9%	0,0070
Heilablóðföll (banvæn og ekki banvæn)	48%	21:39	1,3%	0,0163

¹ Byggt á óunnum tölum um tilvik sem komu fyrir við eftirfylgni sem var að miðgildi 3,9 ár.

Ekki kom fram neinn munur á áhrifum meðferðarinnar eftir kyni, aldri eða grunn-LDL-kólesteról gildi. Fram kom hagstæð áhættuminnkun á dauðsföllum (82 dauðsföll í lyfleysu hópnnum samanborið við 61 dauðsfall í meðferðarhópnum, $p=0,0592$).

Saga um heilablóðfall

Áhrif atorvastatíns 80 mg á sólarhring samanborið við lyfleysu á heilablóðfall var metin í rannsókninni „Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)“ hjá 4.731 sjúklingi sem fékk heilablóðfall eða blóðþurrðarkast innan við 6 mánuðum áður og hafði enga sögu um kransæðasjúkdóm. 60% sjúklinganna voru karlmenn á aldrinum 21-92 ára (meðalaldur 63 ár), með miðgildi LDL-kólesteróls sem voru 3,4 mmól/l (133 mg/dl). Miðgildi LDL-kólesteróls var 1,9 mmól/l

(73 mg/dl) við meðferð með atorvastatíni og 3,3 mmól/l (129 mg/dl) við meðferð með lyfleysu. Miðgildi eftirfylgni var 4,9 ár.

Atorvastatín 80 mg minnkaði líkurnar í aðalendapunkti á banvænu eða ekki banvænu heilablóðfalli um 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; $p=0,05$ eða 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; $p=0,03$ eftir aðlögun fyrir grunnlínuþætti) samanborið við lyfleysu. Dauðsföll af öllum orsökum voru 9,1% (316/2.365) með atorvastatíni samanborið við 8,9% (211/2.366) með lyfleysu.

Við eftirá greiningu gagna (post-hoc analysis), lækkaði atorvastatín 80 mg tíðni blóðþurrðar heilablóðfalls (218/2.365, 9,2% samanborið við 274/2.366, 11,6%, $p=0,01$) og jók tíðni blæðandi heilablóðfalls (55/2.365, 2,3% samanborið við 33/2.366, 1,4%, $p=0,02$) samanborið við lyfleysu.

- Líkur á blæðandi heilablóðfalli jukust hjá sjúklingum sem hófu rannsóknina með fyrri sögu um blæðandi heilablóðfall (7/45 með atorvastatíni samanborið við 2/48 með lyfleysu; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57) og líkur á blóðþurrðar heilablæðingu voru svipaðar hjá báðum hópum (3/45 með atorvastatíni samanborið við 2/48 með lyfleysu; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).
- Líkur á blæðandi heilablóðfalli jukust hjá sjúklingum sem hófu rannsóknina með fyrri sögu um drep í heilavef (20/708 með atorvastatíni samanborið við 4/701 með lyfleysu; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), en einnig minnkuðu líkur á blóðþurrðar heilablóðfalli hjá þessum sjúklingum (79/708 með atorvastatíni samanborið við 102/701 með lyfleysu; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Hugsanlegt er að heildar líkur á heilablóðfalli séu auknar hjá sjúklingum með fyrri sögu um drep í heilavef og fá atorvastatín 80 mg á sólarhring.

Hjá sjúklingum með fyrri sögu um blæðandi heilablæðingu voru dauðsföll af öllum orsökum 15,6% (7/45) með atorvastatíni samanborið við 10,4% (5/48) með lyfleysu. Í undirhópum sjúklinga með fyrri sögu um drep í heilavef voru dauðsföll af öllum orsökum 10,9% (77/708) með atorvastatíni samanborið við 9,1% (64/701) með lyfleysu.

5.2 Lyfjahlvörð

Frásog: Atorvastatín frásogast hratt eftir inntöku; hámarksplasmabættni (C_{max}) næst innan 1-2 klst. Það magn sem frásogast eykst í réttu hlutfalli við skammt atorvastatíns. Aðgengi atorvastatíns eftir inntöku filmuhúðaðra taflna er 95-99% miðað við aðgengi þess úr atorvastatínlausnum. Nýting atorvastatíns er um 12% og almennt aðgengi hins virka HMG CoA redúktasa hemils er um 30%. Lág almennt aðgengi er vegna úthreinsunar sem verður fyrst í slímu meltingarvegum og/eða vegna umbrota við fyrstu umferð um lifur.

Dreifing: Meðaldreifingarrúmmál atorvastatíns er um 381 lítrar. Atorvastatín er $\geq 98\%$ bundið plasmapróteinum.

Umbrot: Atorvastatín umbrotnar fyrir áhrif cýtókróm P450 3A4 í ortó- og parahýdroxýleraðar afleiður og ýmis beta-oxunarefni. Þessi efnasambönd umbrotna frekar með glúkúróneringu. *In vitro* hamla ortó- og parahýdroxýleruðu umbrotsefnin HMG CoA redúktasa í sama mæli og atorvastatín. Um 70% af hömlun HMG CoA redúktasa má rekja til virkra umbrotsefna.

Útskilnaður: Atorvastatín útskilst aðallega með galli eftir umbrot í eða utan lifrar. Lyfið virðist þó ekki að marki fara í garna-lifrar hringrás (enterohepatic recirculation). Meðalhelmingunartími umbrota atorvastatíns í plasma hjá mönnum er um 14 klst. Vegna virkra umbrotsefna er helmingunartími á hömlunarvirkni HMG CoA redúktasa um 20-30 klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir: Plasmabættni atorvastatíns og virkra umbrotsefna þess er hærri hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum en þeim sem yngri eru, en verkun á blóðfitu er sambærileg í báðum aldurshópum.

Börn: Gögn um lyfjahlvörð hjá börnum liggja ekki fyrir.

Kyn: Þéttni atorvastatíns og virkra umbrotsefna þess er öðruvísi hjá konum (hámarksblóðþéttni er um 20% hærri og AUC um 10% lægri) en hjá körlum. Þessi munur hefur ekki klíníska þýðingu, enda enginn marktækur munur á verkun á blóðfitu milli karla og kvenna.

Skert nýrnastarfsemi: Nýrnásjúkdómar hafa hvorki áhrif á plasmáþéttni né verkun atorvastatíns og virkra umbrotsefna þess á blóðfitu.

Skert lifrarástarfsemi: Plasmáþéttni atorvastatíns og virkra umbrotsefna þess eykst marktækt (C_{max} u.þ.b. 16-falt og AUC 11-falt) hjá sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm af völdum áfengisneyslu (Childs-Pugh B).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Atorvastatín hafði ekki krabbameinsvaldandi áhrif í rottum. Hámarksskammtur, sem var 63 sinnum hærri en hæsti skammtur handa mönnum (80 mg/dag), var notaður miðað við mg/kg líkamsþyngdar og 8-16 sinnum hærri miðað við AUC (0-24)-gildi ákvarðaður með heildarhömlunarvirgni. Í rannsókn á músum sem stóð í 2 ár jókst tíðni lifrarfrumukirtillæxla (hepatocellular adenoma) í karldýrum og lifrarfrumukrabbameins (hepatocellular carcinomas) í kvendýrum við notkun hámarksskammta, sem voru 250 sinnum hærri en hæstu skammtar sem notaðir eru handa mönnum miðað við mg/kg líkamsþyngdar. Áhrif á mýsnar voru 6-11 sinnum meiri miðað við AUC (0-24). Í fjórum *in vitro* rannsóknum með og án efnaskiptaörvunar og í einni *in vivo* prófun komu hvorki fram stökkbreytingar né breytingar á æxlunarfærum af völdum atorvastatíns. Í rannsóknum á dýrum hafði atorvastatín hvorki áhrif á frjósemi karldýra, þegar gefinn var allt að 175 mg/kg skammtur á sólarhring, né á frjósemi kvendýra, þegar gefinn var allt að 225 mg/kg skammtur á sólarhring og það olli ekki vansköpun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:
Mannítól
Örkristallaður sellulósi
Kalsíumkarbónat
Póvídón (gerð K-30)
Natríumkroskarmellósi
Natríum laurýl sulfat
Vatnsfrí kísilkvoða
Magnesíumsterat

Töfluhúð:
Hýprómellósi
Títantvíoxíð (E 171)
Makrógól 6000

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

24 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkingar (Ál/Ál): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 (10x20), 500 fyrir alla styrkleika.

Plastglös (HDPE) með smelluloki (LDPE): 10, 20, 30, 50, 100, 200 fyrir alla styrkleika.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis hf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

10 mg: IS/1/06/021/01
20 mg: IS/1/06/021/02
40 mg: IS/1/06/021/03
80 mg: IS/1/10/062/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

10 mg, 20 mg og 40 mg: 12. maí 2006.
80 mg: 3. mars 2010.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

28.júní 2010