

3. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Atorvastatin "Teva B.V.", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33026

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Atorvastatin "Teva B.V."

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg atorvastatin (som atorvastatincalcium).

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg atorvastatin (som atorvastatincalcium).

Hver filmovertrukket tablet indeholder 40 mg atorvastatin (som atorvastatincalcium).

Hver filmovertrukket tablet indeholder 80 mg atorvastatin (som atorvastatincalcium).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

*10 mg*: Hvide til råhvide, elliptiske, bikonvekse filmovertrukne tabletter præget med "10" på den ene side og uden prægning på den anden side. Størrelse ca. 8 mm × 4 mm.

*20 mg*: Hvide til råhvide, elliptiske, bikonvekse filmovertrukne tabletter præget med "20" på den ene side og med delekærv på den anden side. Størrelse ca. 10 mm × 6 mm.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

*40 mg*: Hvide til råhvide, elliptiske, bikonvekse filmovertrukne tabletter præget med "40" på den ene side og med delekærv på den anden side. Størrelse ca. 13 mm × 7 mm.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

*80 mg*: Hvide til råhvide, elliptiske, bikonvekse filmovertrukne tabletter præget med "80" på den ene side og med delekærv på den anden side. Størrelse ca. 16 mm × 9 mm.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Hyperkolesterolæmi

Atorvastatin "Teva B.V." er indiceret som supplement til diæt med henblik på reduktion af forhøjet total-kolesterol (total-C), LDL-kolesterol (LDL-C), apolipoprotein B og triglycerider hos voksne, unge og børn over 10 år med primær hyper­kolesterolæmi herunder familiær hyperkolesterolæmi (heterozygot variant) eller kombineret (blandet) hyperlipidæmi (svarende til type IIa og IIb i Fredericksons klassifikation), hvor diæt og andre ikke farmakologiske foranstaltninger er utilstrækkelige.

Atorvastatin "Teva B.V." er også indiceret til at nedsætte total-C og LDL-C hos voksne med homozygot familiær hyperkolesterolæmi som supplement til andre lipidsænkende behandlinger (f.eks. LDL-aferese), eller hvis sådanne behandlinger ikke er tilgængelige.

Forebyggelse af kardiovaskulær sygdom

Forebyggelse af kardiovaskulære hændelser hos voksne patienter, der vurderes at være i høj risiko for debut af en kardiovaskulær hændelse (se pkt. 5.1) som supplement til afhjælpning af andre risikofaktorer.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Patienten skal sættes på en standard kolesterolsænkende diæt før indledning af behandling med Atorvastatin "Teva B.V.", og diæten skal fortsættes under behandlingen med Atorvastatin "Teva B.V.".

Dosis bør individualiseres i henhold til LDL-C-værdien ved *baseline*, målet for behandlingen og patientens respons.

Den sædvanlige startdosis er 10 mg en gang dagligt. Dosis skal justeres med intervaller på 4 uger eller mere. Den maksimale dosis er 80 mg en gang dagligt.

*Primær hyperkolesterolæmi og kombineret (blandet) hyperlipidæmi*

Størstedelen af patienterne er velkontrollerede på 10 mg Atorvastatin "Teva B.V." en gang dagligt. Terapeutisk virkning ses inden for 2 uger, og maksimalt respons opnås normalt inden for 4 uger. Virkningen opretholdes under vedvarende behandling.

*Heterozygot familiær hyperkolesterolæmi*

Patienter bør starte med Atorvastatin "Teva B.V." 10 mg dagligt. Dosis skal individualiseres og justeres hver 4. uge op til 40 mg dagligt. Derefter kan dosis øges til enten maksimalt 80 mg dagligt, eller der gives 40 mg atorvastatin en gang dagligt sammen med et galdesyrebindende middel.

*Homozygot familiær hyperkolesterolæmi*

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

Dosis til patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi er 10 til 80 mg dagligt (se pkt. 5.1). Atorvastatin skal anvendes som supplement til anden lipidsænkende behandling (f.eks. LDL-aferese) til disse patienter, eller hvis sådanne behandlinger ikke er tilgængelige.

*Forebyggelse af kardiovaskulær sygdom*

I de primære forebyggelsesstudier var dosis 10 mg dagligt. Der kan opstå behov for højere doser for at opnå de (LDL-)kolesterolværdier, der er fastsat i gældende vejledninger.

*Nyreinsufficiens*

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.4).

*Leverinsufficiens*

Atorvastatin "Teva B.V." bør anvendes med forsigtighed til patienter med leverinsufficiens (se pkt. 4.4 og 5.2). Atorvastatin "Teva B.V." er kontraindiceret til patienter med aktiv leversygdom (se pkt. 4.3).

*Samtidig administration med andre lægemidler*

Hos patienter, der tager de antivirale midler elbasvir/grazoprevir mod hepatitis C eller letermovir som profylakse mod cytomegalovirus-infektion samtidig med atorvastatin, må dosis af atorvastatin ikke overstige 20 mg dagligt (se pkt. 4.4 og 4.5).

Atorvastatin anbefales ikke til patienter, der er i behandling med letermovir samtidig med ciclosporin (se pkt. 4.4 og 4.5).

*Ældre*

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

*Pædiatrisk population*

*Hyperkolesterolæmi*

Børn og unge bør kun behandles af specialister inden for pædiatrisk hyperlipidæmi, og patienterne bør regelmæssigt revurderes for at vurdere virkningen af behandlingen*.*

Anbefalet startdosis til patienter over 10 år med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi er 10 mg dagligt (se pkt. 5.1). Denne dosis kan øges til 80 mg dagligt alt efter respons og tolerabilitet. Dosis bør tilpasses den enkelte alt efter behandlingsmål. Dosisjusteringer bør foretages med intervaller på 4 uger eller mere. Dosistitrering til 80 mg dagligt understøttes af kliniske data hos voksne og i begrænset omfang hos børn med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi (se pkt. 4.8 og 5.1).

Der er begrænsede sikkerheds- og effektdata fra *open-label* kliniske studier med børn med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi i alderen 6-10 år. Atorvastatin er ikke indiceret til anvendelse hos børn under 10 år. De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives en dosisrekommandation.

Andre lægemiddelformer og -styrker kan være mere velegnede til denne population.

Administration

Atorvastatin "Teva B.V." er til oral anvendelse. Den daglige dosis af atorvastatin gives som engangsdosis. Dosis kan gives på et hvilket som helst tidspunkt af døgnet med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

Atorvastatin "Teva B.V." er kontraindiceret til patienter:

* med overfølsomhed over for det aktive stof/de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* med aktiv leversygdom eller uforklarlig vedvarende stigning i serum-transaminaser, der overstiger tre gange den øvre normalgrænse.
* under graviditet, i ammeperioden samt hos kvinder i den fertile alder, der ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.6).
* behandlet med de antivirale midler glecaprevir/pibrentasvir mod hepatitis C.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nedsat leverfunktion

Der bør foretages leverfunktionsprøver før indledning af behandlingen og periodisk derefter. Der bør foretages leverfunktions­prøver på patienter, der udvikler tegn eller symptomer, der kan tyde på leverpåvirkning. Patienter, der får forhøjede transaminase­niveauer, skal monitoreres, indtil værdierne er normaliseret. Hvis forhøjelsen af transaminaserne overstiger tre gange den øvre normalgrænse, anbefales dosisreduktion eller seponering af Atorvastatin "Teva B.V." (se pkt. 4.8).

Atorvastatin "Teva B.V." bør anvendes med forsigtighed til patienter, som har et stort alkoholforbrug og/eller tidligere har haft leversygdom.

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

En *post hoc*-analyse af apoplektiske subtyper hos patienter uden koronar hjertesygdom (KHS), som for nylig fik apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI), viste en højere forekomst af hjerneblødning hos patienter, der fik 80 mg atorvastatin, sammenlignet med placebo. Den øgede risiko sås især hos patienter, der havde hæmoragisk apopleksi i anamnesen eller lakunær infarkt ved indgang i studiet. Risk/benefit-forholdet ved atorvastatin 80 mg er ikke påvist for patienter, der tidligere har haft hæmoragisk apopleksi eller lakunær infarkt. Den potentielle risiko for hæmoragisk apopleksi bør overvejes nøje, før behandlingen indledes (se pkt. 5.1).

Påvirkning af skeletmuskulatur

Atorvastatin kan som andre HMG-CoA-reduktasehæmmere i sjældne tilfælde påvirke skelet­muskulaturen og forårsage myalgi, myositis og myopati, hvilket kan udvikle sig til rhabdomyolyse - en potentielt livstruende tilstand, der er kendetegnet ved markant forhøjet kreatinkinase (CK)-værdier (>10 gange den øvre normalgrænse), myoglobinæmi og myoglobinuri, som kan føre til nyresvigt.

I meget sjældne tilfælde er der beskrevet immunmedieret nekrotiserende myopati (IMNM) under eller efter behandling med visse statiner. Klinisk er IMNM karakteriseret ved vedvarende proksimal muskelsvaghed og forhøjet serum-kreatininkinase, som vedvarer trods seponering af statinbehandlingen, positive anti-HMG CoA-reduktase-antistoffer og forbedring med immunsuppressive lægemidler.

Myasthenia gravis, okulær myasteni

Der er indberettet enkelte tilfælde, hvor statiner inducerer *de novo* eller forværrer allerede eksisterende myasthenia gravis eller okulær myasteni (se pkt. 4.8). Dette lægemiddel bør seponeres i tilfælde af forværring af symptomer. Der er indberettet recidiver, når det samme eller et andet statin blev administreret (igen).

*Før behandlingen*

Atorvastatin bør gives med forsigtighed til patienter, der er disponeret for rhabdomyolyse. CK-værdien bør måles før behandling med statiner i tilfælde af:

* nedsat nyrefunktion
* hypothyroidisme
* personlige eller familiære arvelige muskelsygdomme i anamnesen
* tidligere muskeltoksicitet efter behandling med et statin eller fibrat
* tidligere leversygdom i anamnesen, og/eller hvor der indtages store mængder alkohol
* hos ældre (>70 år) skal behovet for målingen vurderes ud fra forekomsten af andre faktorer, der kan disponere patienten for rhabdomyolyse
* tilstande, hvor en øgning af plasmakoncentrationen kan forekomme, f.eks. ved risiko for interaktioner (se pkt. 4.5) og hos særlige populationer, herunder genetiske subpopulationer (se pkt. 5.2)

I disse tilfælde skal risikoen ved behandlingen overvejes nøje i forhold til de mulige fordele, og klinisk monitorering anbefales.

Behandlingen må ikke indledes, hvis CK-værdierne er signifikant forhøjet (>5 gange den øvre normalgrænse) ved *baseline*.

*Kreatinkinase (CK)-måling*

CK bør ikke måles efter hård fysisk anstrengelse, eller hvis der er en anden plausibel alternativ årsag til forhøjet CK, da dette vanskeliggør en fortolkning af værdierne. Hvis CK-værdierne er signifikant forhøjet ved *baseline* (>5 gange den øvre normalgrænse), skal målingerne gentages efter 5-7 dage for at få resultatet bekræftet.

*Under behandlingen*

* Patienterne skal opfordres til omgående at indberette muskelsmerter, kramper eller træthed, især hvis det ledsages af utilpashed og feber.
* Hvis disse symptomer opstår under behandling med atorvastatin, bør CK-værdien måles. Hvis denne værdi findes signifikant forhøjet (>5 gange den øvre normalgrænse), bør behandlingen seponeres.
* Seponering bør også overvejes, hvis muskelsymptomerne er alvorlige og medfører daglige gener, selv om stigningen i CK-værdien er forhøjet til ≤5 gange den øvre normalgrænse.
* Hvis symptomerne fortager sig, og CK-værdierne normaliseres, kan det overvejes at genoptage behandling med atorvastatin eller et andet statin med den lavest mulige dosis og nøje monitorering.
* Hvis CK-værdierne er klinisk signifikant forhøjet (>10 gange den øvre normalgrænse), eller der diagnosticeres eller er mistanke om rhabdomyolyse, skal behandlingen med atorvastatin seponeres.

Samtidig behandling med andre lægemidler

Risikoen for rhabdomyolyse øges ved samtidig brug af atorvastatin og visse andre lægemidler, der kan øge atorvastatins plasmakoncentration, såsom potente CYP3A4-hæmmere eller transportproteiner (f.eks. ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir og hiv-proteasehæmmere, herunder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir osv.). Risikoen for myopati kan også stige under samtidig behandling med gemfibrozil og andre fibrinsyrederivater, antivirale midler til behandling af hepatitis C (HCV) (f.eks. bocepravir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erythromycin, niacin og ezetimib. Det bør overvejes, om muligt, at give andre lægemidler (uden interaktion) i stedet for disse lægemidler.

Hvis samtidig anvendelse af denne type medicin er nødvendig, skal fordele og risici ved samtidig behandling nøje overvejes. Når patienterne tager lægemidler, som øger atorvastatins plasmakoncentration, anbefales det at anvende en lavere maksimaldosis atorvastatin. Endvidere bør man ved potente CYP3A-hæmmere overveje en lavere startdosis atorvastatin, og passende klinisk monitorering af disse patienter anbefales (se pkt. 4.5).

Risikoen for myopati og/eller rhabdomyolyse kan øges ved samtidig administration af HMG-CoA- reduktasehæmmere (f.eks. atorvastatin) og daptomycin (se pkt. 4.5). Det bør overvejes midlertidigt at afbryde behandlingen med Atorvastatin Teva B.V. hos patienter, der tager daptomycin, medmindre fordelen ved samtidig administration opvejer risikoen. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, bør CK-værdierne måles 2-3 gange om ugen, og patienterne skal nøje monitoreres for tegn eller symptomer på mypati.

Atorvastatin må ikke administreres sammen med systemiske formuleringer af fusidinsyre eller inden for 7 dage efter ophør med behandling med fusidinsyre. Hos patienter, hvor anvendelse af systemisk fusidinsyre anses for at være essentielt, skal statinbehandlingen seponeres under hele behandlingsforløbet med fusidinsyre. Der har været rapporteret om rhabdomyolyse (herunder enkelte dødsfald) hos patienter, der har fået en kombination af fusidinsyre og statiner (se pkt. 4.5). Patienter skal rådes til straks at søge lægehjælp, hvis de oplever nogen former for symptomer på muskelsvaghed, -smerter eller -ømhed.

Statinbehandling kan genetableres syv dage efter den sidste dosis fusidinsyre.

I ganske særlige tilfælde, hvor der er behov for forlænget systemisk behandling med fusidinsyre, f.eks. til behandling af svære infektioner, skal der tages stilling til behovet for samtidig administration af Atorvastatin "Teva B.V." og fusidinsyre fra gang til gang og under tæt lægeligt opsyn.

Interstitiel lungesygdom

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

Diabetes mellitus

Der er evidens for, at statiner som klasse øger blodglukose, og hos nogle patienter kan en forhøjet risiko for fremtidig diabetes producere et hyperglykæmisk niveau, hvor standard diabetesbehandling er relevant. Denne risiko opvejes imidlertid af reduktionen i vaskulær risiko med statiner og skal derfor ikke være en grund til at seponere statinbehandling. Patienter i risikogruppen (fastende glukose 5,6 til 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m2, forhøjede triglycerider, hypertension) skal monitoreres både klinisk og biokemisk i henhold til nationale retningslinjer.

Pædiatrisk population

I et 3-årigt klinisk studie, der vurderede den overordnede modning og udvikling, Tanner-stadie samt måling af højde og vægt, blev der ikke set nogen klinisk signifikant indvirkning på vækst og seksuel modning (se pkt. 4.8).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Virkningen af lægemidler indgivet i kombination med atorvastatin

Atorvastatin metaboliseres via cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) og er et substrat for levertransportørerne, det organiske aniontransporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1) og 1B3 (OATP1B3)-transportøren. Metabolitter af atorvastatin er substrater for OATP1B1. Atorvastatin er også identificeret som et substrat for effluxtransportørerne P-glycoprotein (P-gp) og BCRP (*breast cancer resistance protein 1*), der kan begrænse den intestinale absorption og den biliære clearance af atorvastatin (se pkt. 5.2).

Samtidig administration af lægemidler, som hæmmer CYP3A4 eller transportproteiner, kan medføre forhøjede plasmakoncentrationer af atorvastatin og en øget risiko for myopati. Denne risiko er også øget ved samtidig behandling med atorvastatin og andre lægemidler, der kan forårsage myopati, f.eks. fibrater og ezetimib (se pkt. 4.3 og 4.4).

*CYP3A4-hæmmere*

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

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

*CYP3A4-induktorer*

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

*Transporthæmmere*

Hæmmere af transportproteiner kan øge den systemiske atorvastatineksponering. Ciclosporin og letermovir er begge hæmmere af transportproteiner, som er involveret i fordelingen af atorvastatin, som OATP1B1/1B3, P-gp og BCRP, der fører til øget systemisk eksponering af atorvastatin (se tabel 1). Det er ukendt, hvordan hæmning af transportproteiner i leveren påvirker atorvastatineksponeringen i hepatocytter. Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, anbefales dosisreduktion og klinisk monitorering for effekt (se tabel 1).

Atorvastatin anbefales ikke til patienter, der er i behandling med letermovir samtidig med ciclosporin (se pkt. 4.4).

*Gemfribrozil/fibrinsyrederivater*

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

*Ezetimib*

Ezetimib som monoterapi er sat i forbindelse med muskelrelaterede hændelser, herunder rhabdomyolyse. Risikoen for disse hændelser kan således stige under samtidig behandling med atorvastatin og ezetimib. Det anbefales, at disse patienter gennemgår passende klinisk monitorering.

*Colestipol*

Plasmakoncentrationerne af atorvastatin og dets aktive metabolitter var lavere (andel af atorvastatinkoncentration: 0,74), når colestipol blev administreret sammen med atorvastatin. Effekten på lipiderne var imidlertid større, når atorvastatin og colestipol blev administreret samtidig, end hvis stofferne blev givet hver for sig.

*Fucidinsyre*

Risikoen for myopati, herunder rhabdomyolyse, kan være øget ved samtidig administration af systemisk fusidinsyre og statiner. Mekanismen for denne interaktion (om den er farmakodynamisk eller farmakokinetisk, eller begge) er endnu ikke kendt. Der har været rapporteret om rhabdomyolyse (herunder enkelte dødsfald) hos patienter, der har fået denne kombination.

Hvis behandling med systemisk fusidinsyre er nødvendig, skal behandling med atorvastatin seponeres under hele behandlingen med fusidinsyre (se pkt. 4.4).

*Colchicin*

Selv om der ikke er udført interaktionsstudier med atorvastatin og colchicin, er der blevet rapporteret om tilfælde af myopati ved samtidig administration af atorvastatin og colchicin, og der skal udvises forsigtighed ved ordinering af atorvastatin sammen med colchicin.

*Daptomycin*

Der er rapporteret tilfælde af myopati og/eller rhabdomyolyse med HMG-CoA- reduktasehæmmere (f.eks. atorvastatin) administreret samtidig med daptomycin. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, anbefales passende klinisk monitorering (se pkt. 4.4).

Atorvastatins effekt på andre lægemidler

*Digoxin*

Gentagen samtidig administration af digoxin og atorvastatin 10 mg forårsagede en let forhøjelse af digoxins plasma­koncentration ved *steady state*. Patienter, der behandles med digoxin, bør monitoreres nøje.

*Orale kontraceptiva*

Samtidig anvendelse af atorvastatin og oral kontraceptiva øgede plasmakoncentrationen af norethisteron og ethinylestradiol.

*Warfarin*

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

Pædiatrisk population

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne. Omfanget af interaktioner hos den pædiatriske population kendes ikke. Ovennævnte interaktioner for voksne og advarslerne i pkt. 4.4 bør medtages i forhold til den pædiatriske population.

Lægemiddelinteraktioner

**Tabel 1: Virkning af andre lægemidler på atorvastatins farmakokinetik**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Samtidigt administreret lægemiddel og dosisregime** | **Atorvastatin** | | |
| **Dosisregime (mg)** | **AUC-ratio&** | **Klinisk anbefaling #** |
| Glecaprevir 400 mg én gang dagligt/  Pibrentasvir 120 mg én gang dagligt, 7 dage | 10 mg én gang dagligt i 7 dage | 8,3 | Samtidig administration med produkter, der indeholder glecaprevir eller pibrentasvir, er kontraindiceret (se pkt. 4.3). |
| Tipranavir 500 mg 2 gange dagligt/  Ritonavir 200 mg to gange dagligt, 8 dage (dag 14 til 21) | 40 mg dag 1,  10 mg dag 20 | 9,4 | I tilfælde hvor samtidig administration med atorvastatin er nødvendig, må den daglige dosis ikke overstige 10 mg. Det anbefales, at disse patienter gennemgår klinisk monitorering. |
| Telaprevir 750 mg hver 8. time, 10 dage | 20 mg enkeltdosis | 7,9 |
| Ciclosporin 5,2 mg/kg/dag, stabil dosis | 10 mg én gang dagligt i 28 dage | 8,7 |
| Lopinavir 400 mg to gang dagligt/  Ritonavir 100 mg to gange dagligt, 14 dage | 20 mg én gang dagligt i 4 dage | 5,9 | Hvis samtidig behandling med atorvastatin er nødvendig, anbefales en lavere vedligeholdelsesdosis af atorvastatin. Ved atorvastatindoser over 20 mg anbefales klinisk monitorering. |
| Clarithromycin 500 mg to gange dagligt, 9 dage | 80 mg én gang dagligt i 8 dage | 4,5 |
| Saquinavir 400 mg to gange dagligt/  Ritonavir (300 mg to gange dagligt fra dag 5-7, øget til 400 mg to gange dagligt på dag 8), dag 4-18, 30 min efter atorvastatin-dosering | 40 mg én gang dagligt i 4 dage | 3,9 | I tilfælde, hvor samtidig administration med atorvastatin er nødvendig, anbefales lavere vedligeholdelsesdoser atorvastatin. Ved atorvastatindoser på mere end 40 mg anbefales klinisk monitorering af disse patienter. |
| Darunavir 300 mg to gange dagligt/  Ritonavir 100 mg to gange dagligt, 9 dage | 10 mg én gang dagligt i 4 dage | 3,4 |
| Itraconazol 200 mg én gang dagligt, 4 dage | 40 mg, enkeltdosis | 3,3 |
| Fosamprenavir 700 mg to gange dagligt/  Ritonavir 100 mg to gange dagligt, 14 dage | 10 mg én gang dagligt i 4 dage. | 2,5 |
| Fosamprenavir 1400 mg to gange dagligt, 14 dage | 10 mg én gang dagligt i 4 dage | 2,3 |
| Elbasvir 50 mg én gang dagligt/  Grazoprevir 200 mg én gang dagligt, 13 dage | 10 mg enkeltdosis | 1,95 | Daglig atorvastatindosis må ikke overstige 20 mg, når det administreres sammen med produkter, der indeholder elbasvir eller grazoprevir. |
| Letermovir 480 mg én gang dagligt, 10 dage | 20 mg enkeltdosis | 3,29 | Daglig atorvastatindosis må ikke overstige 20 mg, når det administreres sammen med produkter, der indeholder letermovir. |
| Nelfinavir 1250 mg to gange dagligt, 14 dage | 10 mg én gang dagligt i 28 dage | 1,74 | Ingen specifik anbefaling. |
| Grapefrugtjuice 240 ml én gang dagligt\* | 40 mg, enkeltdosis | 1,37 | Samtidig indtagelse af store mængder grapefrugtjuice og atorvastatin kan ikke anbefales. |
| Diltiazem 240 mg én gang dagligt, 28 dage | 40 mg, enkeltdosis | 1,51 | Efter initiering af behandling eller efter dosisjustering af diltiazem anbefales passende klinisk monitorering. |
| Erythromycin 500 mg 4 gange dagligt, 7 dage | 10 mg, enkeltdosis | 1,33 | Nedsat maksimaldosis samt klinisk monitorering anbefales. |
| Amlodipin 10 mg, enkeltdosis | 80 mg, enkeltdosis | 1,18 | Ingen specifik anbefaling. |
| Cimetidin 300 mg 4 gange dagligt, 2 uger | 10 mg én gang dagligt i 2 uger | 1,00 | Ingen specifik anbefaling. |
| Colestipol 10 g to gange dagligt, 24 uger | 40 mg en gang dagligt i 8 uger | 0,74\*\* | Ingen specifik anbefaling. |
| Antacidsuspension af magnesium og aluminiumhydroxider, 30 ml 4 gange dagligt, 17 dage. | 10 mg én gang dagligt i 15 dage | 0,66 | Ingen specifik anbefaling. |
| Efavirenz 600 mg én gang dagligt, 14 dage | 10 mg i 3 dage | 0,59 | Ingen specifik anbefaling. |
| Rifampicin 600 mg én gang dagligt, 7 dage (samtidig administration) | 40 mg enkeltdosis | 1,12 | Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, anbefales behandling med atorvastatin og rifampicin samtidigt, med klinisk monitorering. |
| Rifampicin 600 mg én gang dagligt, 5 dage (doser adskilt) | 40 mg enkeltdosis | 0,20 |
| Gemfibrozil 600 mg to gange dagligt, 7 dage | 40 mg enkeltdosis | 1,35 | Nedsat initialdosis samt klinisk monitorering anbefales. |
| Fenofibrat 160 mg én gang dagligt, 7 dage | 40 mg enkeltdosis | 1,03 | Nedsat initialdosis samt klinisk monitorering anbefales. |
| Boceprevir 800 mg 3 gange dagligt, 7 dage | 40 mg enkeltdosis | 2,3 | Nedsat initialdosis samt klinisk monitorering anbefales. Daglig atorvastatindosis bør ikke overstige 20 mg, når det administreres sammen med boceprevir. |

& Repræsenterer behandlingsratio (samtidigt behandlet lægemiddel samt atorvastatin over for atorvastatin alene).

# Se pkt. 4.4 og 4.5 vedrørende klinisk signifikans.

\* Indeholder et eller flere komponenter, der hæmmer CYP3A4, og kan øge plasmakoncentrationen af lægemidler, der metaboliseres via CYP3A4. Indtagelse af et glas (240 ml) grapefrugtjuice resulterede også i en reduktion af AUC på 20,4 % for den aktive orthohydroxy-metabolit. Store mængder grapefrugtjuice (over 1,2 l dagligt i 5 dage) øgede AUC for atorvastatin 2,5 gange og AUC for aktive (atorvastatin og metabolitter). HMG-CoA-reduktasehæmmere 1,3 gange.

\*\* Ratio er baseret på en enkelt prøve taget 8-16 timer efter indtagelse.

**Tabel 2: Atorvastatins virkning på farmakokinetikken af samtidigt administrerede lægemidler**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Atorvastatin-dosisregime | Samtidigt administreret lægemiddel | | |
| Lægemiddel/dosisregime (mg) | Ændring i AUC-ratio& | Klinisk rekommandation |
| 80 mg én gang dagligt i 10 dage | Digoxin 0,25 mg én gang dagligt, 20 dage | 1,15 | Patienter, der tager digoxin, skal monitoreres på passende vis. |
| 40 mg én gang dagligt i 22 dage | Orale kontraceptiva én gang dagligt, 2 måneder  - norethisteron 1 mg  - ethinylestradiol 35 ug | 1,28  1,19 | Ingen specifik anbefaling. |
| 80 mg én gang dagligt i 15 dage | \* Phenazon, 600 mg enkeltdosis | 1,03 | Ingen specifik anbefaling. |
| 10 mg enkeltdosis | Tipranavir 500 mg to gange dagligt/  Ritonavir 200 mg 2 gange dagligt, 7 dage | 1,08 | Ingen specifik anbefaling. |
| 10 mg, en gang dagligt i 4 dage | Fosamprenavir 1400 mg to gange dagligt, 14 dage | 0,73 | Ingen specifik anbefaling. |
| 10 mg, en gang dagligt i 4 dage | Fosamprenavir 700 mg to gange dagligt/ Ritonavir 100 mg to gange dagligt, 14 dage | 0,99 | Ingen specifik anbefaling. |

& Repræsenterer behandlingsratio (samtidigt behandlet lægemiddel samt atorvastatin over for atorvastatin alene).

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertile kvinder

Fertile kvinder skal bruge passende kontraception under behandling (se pkt. 4.3).

Graviditet

Atorvastatin "Teva B.V." er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Sikkerhed hos gravide kvinder er ikke fastslået. Der er ikke udført kontrollerede kliniske studier med atorvastatin hos gravide kvinder. Sjældne rapporter om medfødte anomalier efter intrauterin påvirkning af HMG-CoA-reduktasehæmmere er set. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

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

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

Amning

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

Fertilitet

I dyrestudier havde atorvastatin ingen effekt på fertiliteten hos hunner eller hanner (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Atorvastatin "Teva B.V." har ingen eller ubetydelig indflydelse på evnen til at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

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

På baggrund af data fra kliniske studier samt omfattende erfaring efter markedsføring fremgår atorvastatins bivirkningsprofil af nedenstående liste.

Bivirkningerne angives efter beregnet hyppighed som følger: almindelige (≥1/100 til <1/10), ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100), sjældne (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjældne (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Infektioner og parasitære sygdomme

Almindelig: nasofaryngitis.

Blod og lymfesystem

Sjælden: thrombocytopeni.

Immunsystemet

Almindelig: allergiske reaktioner.

Meget sjælden: anafylaksi.

Metabolisme og ernæring

Almindelig: hyperglykæmi.

Ikke almindelig: hypoglykæmi, vægtøgning, manglende appetit.

Psykiske lidelser

Ikke almindelig: mareridt, insomni.

Nervesystemet

Almindelig: hovedpine.

Ikke almindelig: svimmelhed, paræstesi, hypoastesi, dysgeusi, amnesi.

Sjælden: perifer neuropati

Ikke kendt: myasthenia gravis.

Øjne

Ikke almindelig: sløret syn.

Sjælden: synsforstyrrelser.

Ikke kendt: okulær myasteni.

Øre og labyrint

Ikke almindelige: tinnitus.

Meget sjælden: nedsat hørelse.

Vaskulære sygdomme

Sjælden: vaskulitis.

Luftveje, thorax og mediastinum

Almindelig: pharyngolaryngealsmerte, epistaksis.

Mave-tarm-kanalen

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

Ikke almindelig: opkastning, abdominalsmerter (øvre og nedre), sure opstød, pankreatitis.

Lever og galdeveje:

Ikke almindelig: hepatitis.

Sjælden: kolestase.

Meget sjælden: leversvigt.

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig: urticaria, hududslæt, pruritus, alopeci.

Sjælden: angioneurotisk ødem, bulløst udslæt, herunder erythema multiforme, Stevens‑Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, lichenoid lægemiddelreaktion.

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: myalgi, artralgi, smerter i ekstremiteterne, muskelkramper, hævelse af led, rygsmerter.

Ikke almindelig: nakkesmerter, muskeltræthed.

Sjælden: myopati, myositis, rhabdomyolyse, muskelruptur, tendinopati, til tider kompliceret ved ruptur.

Meget sjælden: lupus-lignende syndrom.

Ikke kendt: immunmedieret nekrotiserende myopati (se pkt. 4.4).

Det reproduktive system og mammae

Meget sjælden: gynækomasti.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ikke almindelig: utilpashed, asteni, smerter i brystet, perifert ødem, træthed pyreksi.

Undersøgelser

Almindelig: abnorm leverfunktionstest, forhøjet kreatinkinase i blodet.

Ikke almindelig: leukocyturi.

I lighed med andre HMG-CoA reduktasehæmmere er der rapporteret forhøjede serumtransaminaser hos patienter, der fik atorvastatin. Disse forandringer var for det meste lette og forbigående, og det var ikke nødvendigt at seponere behandlingen. Der sås klinisk relevante (>3 gange den øvre normalgrænse) forhøjelser i serumtransaminaser hos 0,8 % af de patienter, der blev behandlet med atorvastatin. Disse forhøjelser var dosisafhængige og var reversible hos alle patienter.

I kliniske studier sås et forhøjet serumkreatininkinase (CK)-niveau på mere end tre gange den øvre normalgrænse hos 2,5 % af de patienter, der fik atorvastatin svarende til andre HMG-CoA reduktasehæmmere. Hos 0,4 % af de patienter, der fik atorvastatin, sås niveauer der var mere end 10 gange den normale øvre grænse (se pkt. 4).

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter i alderen 10-17 år, der blev behandlet med atorvastatin, havde en bivirkningsprofil lignende den, som blev set hos patienter, der fik placebo. Den hyppigste bivirkning i begge grupper uanset kausalitetsvurdering var infektion. I et 3-årigt klinisk studie, der vurderede den overordnede modning og udvikling, Tanner-stadie samt måling af højde og vægt viste ikke nogen klinisk signifikant indvirken på vækst og seksuel modning. Sikkerheds- og tolerabilitetsprofilen hos pædiatriske patienter var tilsvarende den kendte sikkerhedsprofil for atorvastatin hos voksne patienter.

Den kliniske sikkerhedsdatabase indeholder data for 520 pædiatriske patienter, der fik atorvastatin. Heriblandt var 7 patienter < 6 år, 121 patienter var mellem 6 og 9 år og 392 patienter var mellem 10 og 17 år. Ud fra de tilgængelige data er frekvens, type og alvorlighed af bivirkningerne hos børn de samme som hos voksne.

Følgende bivirkninger er rapporteret ved brug af nogle statiner:

* seksuel dysfunktion
* depression
* sjældne tilfælde af interstitiel lungesygdom, særlig ved langtidsbrug (se pkt. 4.4)
* diabetes mellitus: Hyppigheden afhænger af, hvorvidt risikofaktorer er til stede eller ej (fastende blodglukose ≥ 5,6 mmol/L, BMI>30 kg/m2, forhøjede triglycerider, hypertension i anamnesen).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der findes ikke en specifik behandling af overdosering med atorvastatin. I tilfælde af over­dosering bør patienten behandles symptomatisk, og de fornødne støtte­foranstaltninger iværksættes efter behov. Der bør foretages leverfunktionsmålinger, og serum-CK-niveauet bør monitoreres. På grund af en udpræget atorvastatinbinding til plasmaproteiner forventes hæmodialyse ikke at forstærke clearance af atorvastatin signifikant.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: lipidmodificerende midler, HMG-CoA reduktase-hæmmere, ATC-kode: C10AA05.

Virkningsmekanisme

Atorvastatin er en selektiv, kompetitiv hæmmer af HMG‑CoA-reduktase, det hastighedsbegrænsende enzym, der er ansvarligt for konvertering af 3‑hydroxy‑3‑methyl‑glutaryl‑coenzym A til mevalonat, et forstadium til steroler, herunder kolesterol. Triglycerider og kolesterol i leveren indgår i lipoproteiner med meget lav densitet (VLDL) og frigives i blodet, hvorfra de transporteres til det perifere væv.Lavdensitetslipoprotein (LDL) dannes af VLDL og kataboliseres primært af højaffinitets-LDL-receptoren.

Atorvastatin sænker koncentrationen af plasmakolesterol og -lipoproteinserum ved at hæmme syntesen af HMG‑CoA-reduktase og som følge deraf kolesterolbiosyntese i leveren. Desuden øger atorvastatin antallet af lever-LDL-receptorer på celleoverfladen, hvilket fører til øget optagelse og katabolisering af LDL.

Farmakodynamisk virkning

Atorvastatin reducer LDL-produktion og antallet af LDL‑partikler. Atorvastatin frembringer en omfattende og vedvarende stigning i LDL-receptoraktivitet kombineret med en forbedring af kvaliteten af LDL-partikler i kredsløbet. Atorvastatin sænker effektivt LDL-C hos patienter med homozygot familiær hyper­kolesterolæmi, en patientgruppe der ikke plejer at reagere på lipidsænkende behandling.

Klinisk virkning og sikkerhed

Atorvastatin har vist sig at sænke koncentrationen af total-C (30 %-46 %), LDL-C (41 %-61 %), apolipoprotein B (34 %-50 %) og triglycerider (14 %-33 %), men medførte variable stigninger i HDL-C og apolipoprotein A1 i studier til fastsættelse af dosis. Disse resultater er ensartede for patienter med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi, ikke-familiær hyperkolesterolæmi og kombineret hyperlipidæmi, herunder patienter med ikke‑insulinkrævende diabetes mellitus.

Reduktion i total-C, LDL-C og apolipoprotein B har vist sig at reducere risikoen for kardiovaskulære hændelser og kardiovaskulær mortalitet.

Homozygot familiær hyperkolesterolæmi

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

Aterosklerose

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

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

I atorvastatingruppen blev LDL-C reduceret til et gennemsnit på 2,04 mmol/l ±0,8 (78,9 mg/dl ±30) fra *baseline* 3,98 mmol/l ±0,7 (150 mg/dl ±28) og i pravastatingruppen til et gennemsnit på 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ±26) fra *baseline* 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ±26) (p<0,0001). Atorvastatin reducerede også signifikant det gennemsnitlige total-C (TC) med 34,1 % (pravastatin: -18,4 %; p<0,0001), de gennemsnitlige triglycerid (TG)-niveauer med 20 % (pravastatin: -6,8 %; p<0,0009), og det gennemsnitlige apolipoprotein B med 39,1 % (pravastatin: -22,0 %; p<0,0001). Atorvastatin øgede det gennemsnitlige HDL-C med 2,9 % (pravastatin: +5,6 %, p=NS). Der var 36,4 % gennemsnitsreduktion i C-reaktivt protein (CRP) i atorvastatingruppen sammenlignet med 5,2 % reduktion i pravastatingruppen (p<0,0001).

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

Sikkerheds- og tolerabilitetsprofilen var sammenlignelig i de 2 grupper.

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

Akut koronarsyndrom

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

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

Forebyggelse af kardiovaskulær sygdom

Atorvastatins virkning på fatal og ikke-fatal koronar hjertesygdom blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*). Patienterne var hypertensive, 40-79 år gamle og uden tidligere myokardieinfarkt eller behandling for angina pectoris, og de havde total-C ≤6,5 mmol/l (251 mg/dl). Alle patienter havde mindst tre af de prædefinerede kardiovaskulære risikofaktorer: hankøn, alder ≥55 år, ryger, diabetes, anamnestisk koronar hjertesygdom (CHD) hos en slægtning i første led, total-C:HDL‑C>6, perifer karsygdom, venstre ventrikel hypertrofi, tidligere cerebrovaskulær hændelse, specifik EKG-anomali, proteinuri/albuminuri. Ikke alle de inkluderede patienter blev bedømt til at have en høj risiko for første kardiovaskulære hændelse.

Patienterne blev behandlet med antihypertensiva (et regime, der enten var amlodipin eller atenolol baseret) og enten atorvastatin 10 mg dagligt (n=5.168) eller placebo (n=5.137).

Atorvastatins absolutte og relative risikoreduktion fremgår af tabellen nedenfor:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Hændelse | Relativ risiko­reduktion  (%) | Antal hændelser (atorvastatin *vs.* placebo) | Absolut risiko­reduktion1  (%) | p-værdi |
| Fatal CHD og ikke-fatal MI | 36 % | 100 *vs*. 154 | 1,1 % | 0,0005 |
| Kardiovaskulære hændelser og revaskulariserings­procedurer i alt | 20 % | 389 *vs*. 483 | 1,9 % | 0,0008 |
| Koronare hændelser, totalt | 29 % | 178 *vs*. 247 | 1,4 % | 0,0006 |

1Baseret på forskellen mellem rå data for hændelser, der optræder i løbet af en medianopfølgning på 3,3 år.

CHD = koronar hjertesygdom. MI = myokardieinfarkt.

Total mortalitet og kardiovaskulær mortalitet reduceredes ikke signifikant (185 *vs.* 212 hændelser, p=0,17 og 74 *vs.* 82 hændelser, p=0,51). I undergruppeanalyser fordelt på køn (81 % mænd, 19 % kvinder) sås en gunstig virkning af atorvastatin hos mændene, men den kunne ikke påvises hos kvinderne, hvilket muligvis skyldtes den lave forekomst af hændelser i undergruppen med kvinder. Total mortalitet og kardiovaskulær mortalitet var numerisk højere blandt kvindelige patienter (38 *vs*. 30 og 17 *vs*. 12), men dette var ikke statistisk signifikant. Der forekom signifikant interaktion mellem denne behandling og antihypertensiv behandling ved *baseline*. Det primære endpoint (fatal CHD og ikke‑fatal MI) blev reduceret signifikant af atorvastatin hos patienter, der fik amlodipin (risikoforhold 0,47 (0,32‑0,69), p=0,00008), men ikke hos dem der fik atenolol (risikoforhold 0,83 (0,59‑1,17), p=0,287).

Atorvastatins virkning på fatal og ikke‑fatal kardiovaskulær sygdom blev også evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie, CARDS *(Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) hos patienter med type 2-diabetes i aldersgruppen 40-75 år uden tidligere kardiovaskulær sygdom og med LDL-C ≤4,14 mmol/l (160 mg/dl) og triglycerider ≤6,78 mmol/l (600 mg/dl). Alle patienter havde mindst en af følgende risikofaktorer: hypertension, ryger, retinopati, mikroalbuminuri eller makroalbuminuri.

Patienterne fik enten atorvastatin 10 mg dagligt (n=1.428) eller placebo (n=1.410) i løbet af en middelopfølgningsperiode på 3,9 år.

Atorvastatins absolutte og relative risikoreduktion fremgår af tabellen nedenfor:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Hændelse | Relativ risiko­reduktion  (%) | Antal hændelser (atorvastatin *vs*. placebo) | Absolut risiko­reduktion1  (%) | p-værdi |
| Større kardiovaskulære hændelser (fatal og ikke-fatal AMI, tavs MI, akut død pga. CHD, ustabil angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularisering, apopleksi) | 37 % | 83 *vs*. 127 | 3,2 % | 0,0010 |
| MI (fatal og ikke‑fatal, AMI, stum MI) | 42 % | 38 *vs*. 64 | 1,9 % | 0,0070 |
| Apopleksi (fatal og ikke-fatal) | 48 % | 21 *vs*. 39 | 1,3 % | 0,0163 |

1Baseret på forskellen mellem rå data for hændelser, der optræder i løbet af en medianopfølgning på 3,9 år.

AMI = akut myokardieinfarkt, CABG = koronar bypasskirurgi, CHD = koronar hjertesygdom, MI = myokardieinfarkt, PTCA = perkutan transluminal koronar angioplastik.

Det var ikke muligt at påvise forskellig behandlingseffekt afhængig af patientens køn, alder eller LDL-C tal ved *baseline*. Der sås en gunstig udvikling i mortalitet (82 dødsfald i placebogruppen *vs.* 61 dødsfald i atorvastatingruppen, p=0,0592).

Tilbagevendende apopleksi

I SPARCL-studiet (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) blev virkningen af atorvastatin 80 mg dagligt på apopleksi hos 4.731 patienter uden kendt koronar hjertesygdom (CHD), som havde haft apopleksi eller transitorisk iskæmisk attak (TIA) inden for de sidste seks måneder, evalueret og sammenlignet med placebo. Patienterne var 60 % mænd i alderen 21-92 år (gennemsnitsalder 63 år), og som havde en gennemsnitlig LDL på 133 mg/dl (3,4 mmol/l) ved *baseline*. Det gennemsnitlige LDL-C var 73 mg/dl (1,9 mmol/l) under behandling med atorvastatin og 129 mg/dl (3,3 mmol/l) under behandling med placebo. Middelopfølgningsperioden var 4,9 år.

Med atorvastatin 80 mg opnåede man en reduktion i det primære endpoint for fatal eller ikke‑fatal apopleksi på 15 % (risikoforhold 0,85, 95 % KI, 0,72‑1,00; p=0,05 eller 0,84; 95 % KI, 0,71‑0,99; p=0,03 efter justering for visse faktorer ved *baseline*) sammenlignet med placebo. Total mortalitet var 9,1 % (216/2.365) for atorvastatin sammenlignet med 8,9 % (211/2.366) for placebo.

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

* Risikoen for hæmoragisk apopleksi øgedes hos patienter med hæmoragisk apopleksi i anamnesen, når de blev inkluderet i studiet (7/45 for atorvastatin sammenlignet med 2/48 for placebo, risikoforhold 4,06; 95 % KI, 0,84‑19,57) og risikoen for iskæmisk apopleksi var den samme i begge grupper (3/45 for atorvastatin sammenlignet med 2/48 for placebo, risikoforhold 1,64; 95 % KI, 0,27‑9,82).
* Risikoen for hæmoragisk apopleksi øgedes hos patienter, der tidligere havde haft lakunær infarkt, da de indgik i studiet (20/708 for atorvastatin sammenlignet med 4/701 for placebo; risikoforhold 4,99; 95 % KI, 1,71‑14,61), men risikoen for iskæmisk apopleksi blev også reduceret hos denne patientgruppe (79/708 for atorvastatin sammenlignet med 102/701 for placebo; risikoforhold 0,76; 95 % KI, 0,57‑1,02). Det er muligt, at den samlede risiko for at få apopleksi er forhøjet hos patienter, der har lakunær infarkt i anamnesen og tager atorvastatin 80 mg dagligt.

Total mortalitet uanset årsag var 15,6 % (7/45) for atorvastatin sammenlignet med 10,4 % (5/48) for placebogruppen hos patienter, der havde hæmoragisk apopleksi i anamnesen. Total mortalitet uanset årsag var 10,9 % (77/708) for atorvastatin sammenlignet med 9,1 % (64/701) for placebo i en undergruppe af patienter, der tidligere havde haft lakunær infarkt.

Pædiatrisk population

*Heterozygot familiær hyperkolesterolæmi hos pædiatriske patienter i alderen 6-17 år*

Et 8-ugers, *open-label* klinisk studie til evaluering af farmakokinetik, farmakodynamik samt sikkerhed og tolerabilitet af atorvastatin blev udført med børn og unge med genetisk bekræftet heterozygot familiær hyperkolesterolæmi og *baseline* LDL-C ≥ 4 mmol/l. Der deltog i alt 39 børn og unge i alderen 6-17 år. Kohorte A omfattede 15 børn i alderen 6-12 år i Tanner-stadie 1. Kohorte B omfattede 24 børn i alderen 10-17 år i Tanner-stadie ≥ 2.

Startdosis i kohorte A var 5 mg atorvastatin dagligt i form af en tyggetablet og i kohorte B 10 mg dagligt i form af en konventionel tablet. Atorvastatindosis kunne fordobles, hvis patienten ikke havde nået target-LDL-C på < 3,35 mmol**/**l i uge 4, og hvis atorvastatin var veltolereret.

Gennemsnitsværdier for LDL-C, total-C, VLDL-C og apolipoprotein B faldt ved uge 2 hos alle forsøgspersoner. Hos de patienter, hvor dosis blev fordoblet, sås yderligere fald så tidligt som ved første evaluering 2 uger efter dosisøgning. Det gennemsnitlige procentvise fald i lipidparametre var ens for begge kohorter, uanset om forsøgspersonerne fik uændret initialdosis eller fik fordoblet initialdosis. Ved uge 8 var den gennemsnitlige procentvise ændring fra *baseline* i LDL-C og total-C hhv. ca. 40 % og 30 % over hele gruppen.

I et andet *open-label*, enkeltarm klinisk studie, blev 271 piger og drenge i alderen 6-15 år med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi behandlet med atorvastatin i op til 3 år. Inklusionskriterier var bekræftet heterozygot familiær hyperkolesterolæmi og LDL-C ≥ 4 mmol/l (ca. 152 mg/dl) ved *baseline*. Det kliniske studie omfattede 139 børn i Tanner-udviklingsstadie 1 (generelt i alderen 6-10 år). Initial atorvastatindosis var 5 mg (som tyggetablet) 1 gang dagligt til børn under 10 år. Initial dosis til børn på 10 år eller derover var 10 mg atorvastatin 1 gang dagligt. Alle børn kunne optitreres til højere doser for at opnå et mål på < 3,35 mmol/l LDL-C. Det vægtede gennemsnit for børn i alderen 6-9 år var 19,6 mg, mens det for børn på 10 år og derover var 23,9 mg.

Den gennemsnitlige LDL-C ved *baseline* (+/- standardafvigelse) var 6,12 (1,26) mmol/l, hvilket svarer til ca. 233 (48) mg/dl. Se tabel 3 herunder for alle resultater.

Data viste ingen virkning af atorvastatin på nogen af vækst- eller udviklingsparametrene (f.eks. højde, vægt, BMI, Tanner-stadie og investigators vurdering af overordnet modning og udvikling) hos pædiatriske patienter med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi, der blev behandlet med atorvastatin i de 3 år det kliniske studie varede. Investigator fandt heller ingen påvirkning af højde, vægt, BMI i forhold til alder eller køn.

**Tabel 3. Lipidsænkende virkning af atorvastatin hos unge drenge og piger med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi (mmol/l)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Timepoint | N | TC  (enkelt dosis) | LDL-C  (enkelt dosis) | HDL-C  (enkelt dosis) | TG  (enkelt dosis) | Apo-B  (enkelt dosis)# |
| *Baseline* | 271 | 7,86 (1,30) | 6,12 (1,26) | 1,314 (0,2663) | 0,93 (0,47) | 1,42 (0,28)\*\* |
| Måned 30 | 206 | 4,95 (0,77)\* | 3,25 (0,67) | 1,327 (0,2796) | 0,79 (0,38)\* | 0,90 (0,17)\* |
| Måned 36/ET | 240 | 5,12 (0,86) | 3,45 (0,81) | 1,308 (0,2739) | 0,78 (0,41) | 0,93 (0,20)\*\*\* |
| TC =*total cholesterol*; LDL-C=*low density lipoprotein cholesterol-*C; HDL-C=*High density lipoprotein cholesterol-*C; TG = triglycerider; Apo-B = apolipoprotein B; Måned 36/ET= omfatter data for sidste besøg for patienter, der stoppede inden de planlagte 36 måneder såvel som data for patienter, der deltog i alle 36 måneder af det kliniske studie.  \* Måned 30 N for denne parameter var 207.  \*\* *Baseline* N for denne parameter var 270.  \*\*\* Måned 36/ET N for denne parameter var 243.  # g/l for Apo B. | | | | | | |

*Heterozygot familiær hyperkolesterolæmi hos pædiatriske patienter i alderen 10-17 år*

I et dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk studie efterfulgt af en periode med *open-label* blev 187 drenge og piger (der havde fået første menstruation) i alderen 10-17 år (gennemsnit 14,1 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi eller svær hyperkolesterolæmi randomiseret til enten atorvastatin (n=140) eller placebo (n=47) i 26 uger, hvorefter alle fik atorvastatin i 26 uger. Atorvastatindosis var 10 mg 1 gang dagligt i de første 4 uger og derefter titreret til 20 mg, hvis LDL-C var > 3,36 mmol/l. Atorvastatin sænkede signifikant total-C, LDL-C, triglycerider og apolipoprotein B i de første 26 uger (dobbeltblindede fase). Gennemsnitlig LDL-C på 3,38 mmol/l (1,81-6,26 mmol/l) i atorvastatingruppen sammenlignet med 5,91 mmol/l (3,93-9,96 mmol/l) i placebogruppen blev nået i løbet af de første 26 uger (dobbeltblindede fase).

Yderligere et pædiatrisk studie sammenlignede atorvastatin med colestipol hos patienter i alderen 10-18 år med hyperkolesterolæmi. Dette studie viste, at atorvastatin (n=25) gav en signifikant reduktion af LDL-C ved uge 26 (p<0,05) sammenlignet med colestipol (n=31).

Et særligt klinisk program (*compassionate use*) med patienter med svær hyperkolesterolæmi (inklusive homozygot hyperkolesterolæmi) omfattede 46 pædiatriske patienter behandlet med atorvastatin titreret til respons (nogle patienter fik 80 mg atorvastatin daglig). Programmet kørte over 3 år. LDL-C blev sænket med 36 %.

Langtidsvirkninger af behandling med atorvastatin hos børn og unge til reduktion af morbiditet og mortalitet i voksenalderen er ikke undersøgt.

Det europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne fra studier med referenceproduktet indeholdende atorvastatin hos børn i alderen 0-6 år til behandling af heterozygot hyperkolesterolæmi og hos børn i alderen 0-18 år til behandling af homozygot familiær hyperkolesterolæmi, kombineret hyperkolesterolæmi, primær hyperkolesterolæmi og til forebyggelse af kardiovaskulære hændelser (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Atorvastatin absorberes hurtigt efter oral anvendelse, og maksimal plasmakoncentration (Cmax) opnås i løbet af 1-2 timer. Omfanget af absorptionen stiger proportionalt med atorvastatindosen. Atorvastatins biotilgængelighed efter indtagelse af filmovertrukne tabletter er 95 % til 99 % af biotilgængeligheden af atorvastatin som opløsning. Absolut biotilgængelighed er ca. 12 %, og systemisk tilgængelighed af HMG‑CoA-reduktasehæmmer aktivitet er ca. 30 %. Den lave systemiske tilgængelighed skyldes præsystemisk clearance i mave-tarm-kanalens slimhinde og/eller førstepassage-metabolisme i leveren.

Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen af atorvastatin er ca. 381 l. Atorvastatin er bundet ≥98 % til plasmaproteiner.

Biotransformation

Atorvastatin metaboliseres af cytochrom P450 3A4 til orto- og parahydroxylerede derivater og forskellige beta-oxidationsprodukter. Ud over andre omdannelsesveje metaboliseres disse stoffer yderligere ved omdannelse til glucuronider. *In vitro*-hæmning af HMG‑CoA-reduktase af orto- og parahydroxylerede metabolitter svarer til hæmningen af atorvastatin. Ca. 70 % af hæmningen af HMG-CoA-reduktase tilskrives aktive metabolitter.

Elimination

Atorvastatin udskilles primært i galde efter hepatisk og/eller ekstrahepatisk metabolisme. Atorvastatin synes dog ikke at gennemgå signifikant enterohepatisk recirkulation. Den gennemsnitlige halveringstid for atorvastatin i plasma er ca. 14 timer hos mennesker. På grund af de aktive metabolitter er halveringstiden af HMG-CoA-reduktasehæmningen ca. 20-30 timer.

Atorvastatin er substrat for levertransportørerne, det organiske aniontransporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1) og 1B3 (OATP1B3)-transportøren. Metabolitter af atorvastatin er substrater for OATP1B1. Atorvastatin er også identificeret som substrat for effluxtransportørerne, P-glycoprotein (P-gp) og BCRP (*breast cancer resistance protein),* der kan begrænse den intestinale absorption og den biliære clearance af atorvastatin.

Særlige populationer

*Ældre*

Plasmakoncentrationen af atorvastatin og dets aktive metabolitter er højere hos raske ældre end hos yngre personer, mens virkningen på lipiderne er sammenlignelige med dem, som ses hos yngre patientgrupper.

*Pædiatrisk population*

I et 8-ugers, *open-label* klinisk studie blev børn i alderen 6-17 år og i Tanner-stadie 1 (n=15) eller Tanner-stadie ≥ 2 (n=24) med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi og *baseline* LDL-C ≥ 4 mmol/l behandlet med hhv. 5 mg eller 10 mg tyggetabletter eller 10 mg eller 20 mg filmovertrukne tabletter 1 gang daglig. Legemsvægt var den eneste signifikante covariant i den farmakokinetiske model for atorvastatinpopulationen. Den tilsyneladende clearance efter oral administration var sammenlignelig med voksnes efter korrektion for legemsvægt ved allometrisk skalering. Tilsvarende hermed sås fald i LDL-C og total-C i forhold til atorvastatin- og o-hydroxyatorvastatin- niveauer.

*Køn*

Koncentrationen af atorvastatin og dets aktive metabolitter hos kvinder afviger (kvinder: ca. 20 % højere for Cmax og ca. 10 % lavere for AUC) fra koncentrationerne hos mænd. Disse forskelle har ingen klinisk betydning og resulterer ikke i klinisk signifikante forskelle i den lipidregulerende virkning mellem kønnene.

*Nedsat nyrefunktion*

Nyresygdom påvirker hverken plasmakoncentrationen af atorvastatin og dets aktive metabolitter eller virkningen på blodlipider.

*Nedsat leverfunktion*

Plasmakoncentrationen af atorvastatin og dets aktive metabolitter øges signifikant (Cmax med en faktor på ca. 16 og AUC med faktor 11) hos patienter med kronisk alkoholisk leversygdom (Child‑Pugh B).

SLCOlBl-polymorfisme

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Atorvastatin viste ikke mutagent eller klastogent potentiale i et batteri af 4 in vitro-tests og 1 in vivo-test. Atorvastatin var ikke karcinogent hos rotter, men høje doser hos mus (resulterende i en 6-11 gange så høj AUC0-24t, som der ses hos mennesker ved maksimale doser) viste hepatocellulære adenomer hos hanner og hepatocellulære karcinomer hos hunner.

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)  
Calciumcarbonat (E170)

Maltose

Croscarmellosenatrium (E466)

Polysorbat 80 (E433)

Magnesiumaluminometasilicat  
Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk  
Hypromellose (E464)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Triethylcitrat (E1505)

Polysorbat 80 (E433)

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

PVC/PVDC-Alu-blister: 30 måneder.

PA/Al/PVC-Al-blister: 3 år.

HDPE-beholder: 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PA/Al/PVC-Al-blistre med 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 eller 105 filmovertrukne tabletter og enkeltdosisblistre med 10×1, 14×1, 15×1, 28×1, 30×1, 50×1, 56×1, 60×1, 90×1, 98×1, 100×1 eller 105×1 filmovertrukne tabletter.

PVC/PVDC-Alu-blistre med 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 eller 105 filmovertrukne tabletter.

10 mg og 40 mg:

HDPE-beholdere med PP-låg med 28, 30, 50, 90, 100, 250 eller 500 filmovertrukne tabletter.

20 mg:

HDPE-beholdere med PP-låg med 28, 30, 50, 90, 100, 250, 500 eller 1000 filmovertrukne tabletter.

80 mg:

HDPE-beholdere med PP-låg med 28, 30, 50, 90, 100 eller 250 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

10 mg: 67907

20 mg: 67909

40 mg: 67911

80 mg: 67913

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. september 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. oktober 2024