

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Atacor 10 mg, 20 mg og 40 mg filmuhúðaðar töflur.

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

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.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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, 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.

Til viðbótar annarri blóðfitulækkandi meðferð, t.d. með öðrum LDL-kólesteról lækkandi lyfjum eða ef aðrar ráðstafanir hafa ekki reynst árangursríkar til lækkunar á heildarkólesteróli og LDL-kólesteróli hjá sjúklingum með arfhreina (homozygot), ættgenga kólesterólhækkun.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sjúklingur á 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 eingöngu 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 langtímameðferð.

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 gallsýrubindandi 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 um 21%.

Sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun er gefið atorvastatín í 10-80 mg skömmtum á sólarhring, 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 breyta skömmtum.

Aldraðir

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

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 er búið að meta upplýsingar um öryggi varðandi þroska 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 (myopathia).
- Á meðgöngu eða við brjóstgjöf.
- Konum á barneignaraldri, sem nota ekki getnaðarvarnir.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Áhrif á lifur

Rannsaka skal lifraráhrif áður en meðferð hefst og síðan reglulega meðan á meðferð stendur. Gera skal prófanir á lifraráhrifum 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 eða stöðva Atacor gjöf (sjá kafla 4.8).

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

Áhrif á beinagrindarvöðva

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

Áður en meðferð hefst:

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

- Skerta nýrnastarfsemi
- Skjaldvakabrest (hypothyrosis)
- Sögu um arfgenga vöðvakvilla
- Sögu um vöðvakvilla eftir fyrri notkun statína eða fíbrata
- Lifrabilun og/eða þegar um mikla alkóhólneyslu er að ræða
- Aldraða (70 ára og eldri). Meta á þörf fyrir slíka mælingu út frá fyrrgreindum þáttum.

Í þessum tilvikum þarf að íhuga vandlega hugsanlegt gagn umfram áhættu meðferðarinnar og mælt er með nákvæmu klínísku eftirliti. Ef CK gildi er marktækt hátt (meira en fimmföld efri mörk mæligilda) á ekki að hefja meðferð.

Mælingar kreatínfosfókínasa (CK)

Ekki á að mæla CK í kjölfar erfiðra æfinga eða ef einhver þáttur er til staðar sem líklegur er til að hækka CK-gildið, þar sem það gerir túlkun erfiða. Ef CK gildi er marktækt hátt (meira en fimmföld efri mörk mæligilda) á 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 á atorvastatín meðferð stendur á að mæla CK-gildi og ef það reynist marktækt hækkað (meira en fimmföld efri mörk mæligilda) á að hætta meðferð.
- Ef einkenni frá vöðvum eru alvarleg eða valda daglegum óþægindum á að hugleiða að hætta meðferð, jafnvel þótt CK-gildi reynist ekki vera hærri en fimmföld efri mörk mæligilda.
- Ef einkenni hverfa og CK-gildi verður eðlilegt má hugleiða að hefja meðferð atorvastatíns eða annars statíns, þá með lægsta skammti og undir nákvæmu eftirliti.
- Ef klínísk merki um hækkað CK-gildi (meira en tífold efri mörk mæligilda) eða rákvöðvalýsu eða grunur um rákvöðvalýsu koma fram á að hætta meðferð atorvastatíns.

Líkur á rákvöðvalýsu aukast þegar atorvastatín er gefið samtímis lyfjum eins og ciklósporíni, erytrómýsíní, klaritromýsíní, ítrakónazólí, ketókónazólí, nefasódóní, níasíní, gemfibrózíl, öðrum fíbrötum og HIV-próteasa hemlum (sjá kafla 4.5 kafla 4.8).

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 eða níasín eru tekin inn samtímis og hefur í örfáum tilvikum leitt til rákvöðvalýsu auk skertrar nýrnastarfsemi af völdum vöðvarauðamigu

(myoglobinuria). Íhuga þarf vandlega hugsanlegan ávinning umfram áhættu við samtímis notkun (sjá kafla 4.4.).

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

Erytrómýsín, klarítrómýsín: Við samtímis gjöf atorvastatíns 10 mg einu sinni á sólarhring og erytrómýsíns (500 mg fjórum sinnum á sólarhring) eða klarítrómýsíns (500 mg tvisvar sinnum á sólarhring) en það eru þekktir cýtókróm P-450 3A4 hemlar, kom fram hækkun á plasmabéttni atorvastatíns. Klarítrómýsín jók C_{max} atorvastatíns um 56% og AUC um 80%.

P-glykóprótein hemlar: Atorvastatín og niðurbrotsefni þess eru hvarfefni P-glykópróteins. Hemlar P-glykópróteins (t.d. ciklósporín) geta aukið aðgengi atorvastatíns.

Ítrakónazól: Samtímis gjöf atorvastatíns 40 mg og ítrakónazóls 200 mg á sólarhring leiddi til þrefaldrar hækkunar á AUC atorvastatíns.

Próteasa hemlar: Samtímis notkun atorvastatíns og próteasa hemla sem eru þekktir CYP3A4 hemlar leiddu til aukinnar plasmabéttni 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 orthohýdroxy-umbrotsefnis minnkaði um 20,4% eftir inntöku 240 ml af greipaldinsafa. Hinsvegar 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 (atorvastatín og virk umbrotsefni). Þess vegna er ekki ráðlagt að drekka mikið magn af greipaldinsafa meðan á atorvastatín meðferð stendur.

Cýtókróm P450 3A4 örvar: Áhrif efna, sem örva cýtókróm P450 3A4 (t.d. rífampísín eða fenýtóín), á Atacor eru ekki þekkt. Hugsanlegar milliverkanir annarra hvarfefna þessa ísóensíms eru óþekktar, en þær ætti að hafa í huga þegar um lyf með þröngan lækningafræðilegan stuðul er að ræða, t.d. lyf við hjartsláttartruflunum af flokki III, þ.m.t. amíódarón.

Samtímis notkun annarra lyfja:

Gemfíbrózil/Fíbröt: Hætta á atorvastatín hvötuðum vöðvakvilla getur aukist við samtímis gjöf fíbrata. Niðurstöður *in vitro* rannsókna benda til þess að gemfíbrózil hindri glúkúróneringu atorvastatíns og getur þannig hugsanlega valdið aukinni plasmabéttni atorvastatíns, (sjá einnig kafla 4.4).

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

Getnaðarvarnalyf til inntöku: Við samtímis notkun atorvastatíns og getnaðarvarnalyfja til inntöku jókst þéttni noretíndróns og etínýlestradíóls. Hafa skal þessar hækkunir 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 atorvastatín og sýrubindandi mixtúra, sem innihalda magnesíum og álhýdroxíð, lækkaði plasmabéttni atorvastatíns og virkra umbrotsefna þess u.þ.b. 35%; lækkun á LDL-kólesteróli breyttist hins vegar ekki.

Warfarín: Við samtímis notkun atorvastatíns og warfaríns styttist prótrombíními lítillega fyrstu daga meðferðarinnar en varð aftur eðlilegur innan 15 daga. Engu að síður skal fylgjast náið með sjúklingum á warfarín meðferð þegar atorvastatíni er bætt við.

Fenazón: Við samtímis notkun atorvastatíns og fenazóns um nokkurt skeið komu aðeins lítil eða engin sýnileg áhrif á úthreinsun fenazóns í ljós.

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

Amlódipín: Samtímis notkun atorvastatíns 80 mg og amlódipíns 10 mg hafði ekki áhrif á lyfjahvörf atorvastatíns við stöðuga blóðþéttu.

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.

Rannsóknir á dýrum benda til þess að HMG-CoA redúktasa hemlar geti haft áhrif á þroska fósturvísa og fóstura. Þroska rottunga seinkaði og lífslíkur eftir fæðingu minnkuðu eftir að móðurinni hafði verið gefið atorvastatín í hærri skömmtum en 20 mg/kg á sólarhring. Í rottum er þéttu 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.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanir sem búast má við eru einkenni frá meltingarfærum þar á meðal hægðatregða, vindgangur, meltingartruflanir, kviðverkir sem venjulega lagast við áframhaldandi meðferð. Innan við 2% sjúklinga hættu 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 (>1/100, <1/10); sjaldgæfar (>1/1.000, <1/100); mjög sjaldgæfar (>1/10.000, <1/1.000); koma örsjaldan fyrir (<1/10.000).

Meltingarfæri:

Algengar: Hægðatregða, vindgangur, meltingartruflun, ógleði, niðurgangur.
Sjaldgæfar: Lystarleysi, uppköst.

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.

Lifur og gall:

Mjög sjaldgæfar: Lifrarbólga, stíflugula

Eyru og völungarhús:

Sjaldgæfar: Eyrnasuð.

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 (myofibrositis), rákvöðvalýsa (rhabdomyolysis).

Æxlunarfæri:

Sjaldgæfar: Getuleysi.

Almennar:

Algengar: Þróttleysi, brjóstverkur, bakverkur, bjúgur á útlimum.

Sjaldgæfar: Slappleiki, þyngdaraukning.

Rannsóknir:

Hækkun á transamínösúsum 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 transamínösúsum 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).

4.9 Ofskömmun

Engin sérstök meðferð er til við ofskömmun Atacor. Sé um ofskömmun að ræða skal sjúklingur meðhöndlaður eftir einkennum og fá nauðsynlega stuðningsmeðferð. Fylgjast skal 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. kólersteróls. Þríglýseríð og kólesteról í lifur bindast VLDL (very low density lipoprotein = fitupróttín með mjög lágan eðlismassa) og losna í blóði og berast til útlægra vefja. Fitupróttín með lágan eðlismassa (LDL = low density lipoprotein) myndast úr VLDL og sundrast einkum fyrir tilstilli mikillar sækni LDL-viðtaka.

Atorvastatín lækkar kólesterólþéttni í blóði og þéttni fitupróttína með því að hamla HMG-CoA redúktasa og myndun kólesteróls í lifur. Atorvastatín eykur einnig fjölda LDL-viðtaka í lifur á yfirborði frumna og af því leiðir aukin upptaka og sundrun 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 gæðum þeirra LDL-agna, sem berast um. Atacor 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 skammtaháðum (skammtatengdum) rannsóknum. Þessar niðurstöður eiga við um sjúklinga með arfblandna ættgenga kólesterólhækkun, kólesterólhækkun sem ekki er arfgeng og blandaða blóðfituhækkun, þ.m.t. sjúklingar 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. Rannsóknir á áhrifum atorvastatíns á sjúkdóma og dánartíðni eru ennþá í gangi.

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. hjartaöng. Meðferð hófst 24-96 klukkustundum eftir að sjúklingur kom á sjúkrahús. Hættan á endurinnlögnum vegna hjartaangar með greinilegt merki um blóðþurrð í hjarta minnkaði marktækt um 26% (p=0,018).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög: Atorvastatín frásogast hratt eftir inntöku; hámarksplasmabéttni (C_{max}) næst innan 1-2 klst. Það magn sem frásogast eykst í réttu hlutfalli við atorvastatín skammtinn. Aðgengi atorvastatíns eftir inntöku filmuhúðaðra taflna er 95-99% miðað við aðgengi þess úr lausnum. Nýting atorvastatíns er um 12% og almennt aðgengi hins virka HMG-CoA redúktasa hemils er um 30%. Lágt almennt aðgengi er vegna úthreinsunar sem verður fyrst í slímu meltingarvegar 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: Plasmabéttni 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 lyfjahvörf hjá börnum liggja ekki fyrir.

Kyn: Béttni 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: Nýrnasjúkdómar hafa hvorki áhrif á plasmabéttni né verkun atorvastatíns og virkra umbrotsefna þess á blóðfitu.

Skert lifrarstarfsemi: Plasmabéttni atorvastatíns og virkra umbrotsefna þess eykst marktækt (hámarksblóðþéttni 16-falt og AUC um 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 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 heildar hömlunarvirkni. 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 mýsna 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

Mannítól, örkristallaður sellulósi, kalsíum carbonat póvídón, natríumkrosskarmellósi, natríum laurýl sulfat, vatnsfrí kísilvíoxíðkvoða, magnesíum sterat, hýprómellósi, títandíoxíð, 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

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

Plastglös (HPDE): 10, 20, 30, 50, 100, 200(10x20) fyrir alla styrkleika.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. HANDHAFI MARKAÐSLEYFIS

Actavis hf
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Atacor, filmhúðaðar töflur 10 mg: IS/1/06/021/01

Atacor, filmhúðaðar töflur 20 mg: IS/1/06/021/02

Atacor, filmhúðaðar töflur 40 mg: IS/1/06/021/03

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

12. maí 2006

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

29. maí 2008.