

Lipistad 10 mg filmdragerade tabletter
Lipistad 20 mg filmdragerade tabletter
Lipistad 40 mg filmdragerade tabletter
Lipistad 80 mg filmdragerade tabletter

27.11.2015, version V1.2

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

Lipistad 10 mg filmdragerade tabletter
Lipistad 20 mg filmdragerade tabletter
Lipistad 40 mg filmdragerade tabletter
Lipistad 80 mg filmdragerade tabletter

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Enligt V.C.3.1.a, modul V "Riskhanteringssystem" i riktlinjerna för god vigilans praxis (GVP), kan del II, modul I i riskhanteringsplanen utelämnas för generiska produkter.

VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Lipistad innehåller den aktiva substansen atorvastatin som tillhör en grupp läkemedel som kallas statiner som reglerar lipider (fett).

Lipistad används vid behandling av förhöjda blodfetter, s.k. kolesterol och triglycerider, när effekten av förändrad livsföring och diet är otillräcklig. Om du har en ökad risk för hjärtsjukdom, kan Lipistad också användas för att minska denna risk, även om dina kolesterolnivåer är normala. Under behandlingen med Lipistad ska du fortsätta med kolesterolfattig diet.

En dos-responsstudie på patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, icke-familjära former av hyperkolesterolemi, kombinerad hyperlipidemi, inklusive patienter med icke-insulinberoende diabetes mellitus, visade att atorvastatin konsekvent minskar vissa typer av fetter (totalkolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B och triglycerider) och samtidigt i varierande grad ökar andra fetter (HDL-kolesterol och apolipoprotein A1). Minskning av totalkolesterol, LDL-kolesterol och apolipoprotein B har visats minska risken för hjärt- och kärlsjukdomar.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

I en öppen studie med läkemedel för användning av humanitära skäl (compassionate-use-studie, CUP) på 335 patienter identifierades 89 patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi. Hos dessa 89 patienter var minskningen av det procentuella medelvärdet av LDL-kolesterol cirka 20 %. Atorvastatin gavs i doser upp till 80 mg/dag.

Ateroskleros

I REVERSAL-studien (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering) utvärderades effekten av intensiv lipidsänkning med atorvastatin 80 mg och pravastatin 40 mg på koronar ateroskleros (förträngningar i hjärtats kranskärl) hos patienter med kranskärlssjukdom. Hos de 253 patienter som behandlats med atorvastatin förvärrades aterosklerosen inte. Medelstorleken på ateromet (en ansamling av material i artärväggarna som minskar hålligheten i artärerna) minskade i atorvastatingruppen och ökade hos patienter som behandlades med pravastatin. Denna skillnad var statistiskt signifikant. Atorvastatin minskade också nivån av olika lipider (LDL-kolesterol, totalkolesterol och apolipoprotein B) betydligt mer än pravastatin.

Studieresultatet uppnåddes med 80 mg dosering och effekten av lägre doser kan därför inte utvärderas med hjälp av dessa.

Säkerhet och tolerans i de två behandlingsgrupperna var jämförbara.

Akut koronart syndrom

I studien MIRACL fick 3086 patienter med akut koronart syndrom antingen atorvastatin 80 mg eller placebo. Behandlingen påbörjades under den akuta fasen efter sjukhusinläggning och varade i 16 veckor. Behandlingen med atorvastatin 80 mg/dag minskade risken för död oavsett anledning, icke-fatal hjärtinfarkt, återupplivat hjärtstillstånd eller angina pectoris med tecken på myokardiell ischemi (brist på syre i hjärtmuskeln) som krävde sjukhusinläggning med 16 %. Detta berodde i huvudsak på en minskning av risken för återinläggning på sjukhus till följd av angina pectoris med tecken på myokardiell ischemi med 26 % ($p = 0,018$).

Förebyggande av hjärt- och kärlsjukdomar

Effekten av atorvastatin på fatal och icke-fatal kranskärlssjukdom utvärderades i en randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad studie, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). I studien deltog patienter i åldern 40–79 år med högt blodtryck som aldrig hade haft hjärtinfarkt eller fått behandling för angina pectoris, men hade åtminstone 3 riskfaktorer för kranskärlssjukdom¹ och en total kolesterol på 251 mg/dl. Förutom blodtryckssänkande läkemedel fick patienterna antingen atorvastatin 10 mg dagligen eller placebo. En fördelaktig effekt sågs gällande mortaliteten (82 dödsfall i placebogruppen jämfört med 61 dödsfall i atorvastatingruppen).

Effekten av atorvastatin på fatal och icke-fatal hjärt- och kärlsjukdom utvärderades i en randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad multicenterstudie Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) hos patienter med typ 2 diabetes i åldern 40–75 år, utan tidigare hjärt- och kärlsjukdom. Alla patienter hade åtminstone en av följande riskfaktorer: högt blodtryck, rökning, retinopati (inflammation i ögats näthinna) eller mikroalbuminuri (måttlig ökning i albuminnivån i urin). En fördelaktig effekt sågs gällande mortaliteten (82 dödsfall i placebogruppen jämfört med 61 dödsfall i atorvastatingruppen).

Återkommande stroke

I studien Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL), utvärderades effekten av atorvastatin 80 mg dagligen jämfört med placebo vid stroke hos 4 731 patienter utan kranskärlssjukdom som haft en stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA) inom de senaste 6 månaderna. Av patienterna var 60 % män i åldern 21–92 år (genomsnitt 63 år) och de hade en genomsnittlig LDL på 133 mg/dl (3,4 mmol/l) då behandlingen påbörjades. Atorvastatin 80 mg minskade risken för fatal eller icke-fatal stroke med 15 % jämfört med placebo. Mortalitet (alla orsaker) var 9,1 % (216/2 365) för atorvastatin jämfört med 8,9 % (211/2 366) för placebo.

I en senare analys minskade atorvastatin 80 mg incidensen av ischemisk stroke (uppstår som ett resultat av en propp i ett blodkärl som för blod till hjärnan) och ökade incidensen av hemorragisk stroke (uppstår när ett försvagat blodkärl spricker) jämfört med placebo.

Risken för hemorragisk stroke var ökad hos patienter som före deltagandet i studien hade haft hemorragisk stroke (7/45 för atorvastatin jämfört med 2/48 för placebo) och risken för ischemisk stroke var lika mellan grupperna (3/45 för atorvastatin jämfört med 2/48 för placebo).

Risken för hemorragisk stroke var ökad hos patienter som före deltagandet i studien hade haft lakunär infarkt (en typ av stroke orsakad av en propp i en av de penetrerande artärer som för blod till hjärnans djupa strukturer) (20/708 för atorvastatin jämfört med 4/701 för placebo), men risken för ischemisk stroke minskade också för dessa patienter (79/708 för

¹ manligt kön, > 55 års ålder, rökning, diabetes, kranskärlssjukdom hos en släkting i första ledet, total kolesterol: HDL-C > 6, perifer vaskulär sjukdom, vänsterkammahypertrofi, tidigare cerebrovaskulär händelse, specifik EKG-abnormalitet, proteinuri/albuminuri.

atorvastatin jämfört med 102/701 för placebo). Det är möjligt att den sammanlagda risken för stroke är ökad hos patienter med tidigare lakunär infarkt som får atorvastatin 80 mg dagligen.

Total mortalitet (alla orsaker) var 15,6 % (7/45) för atorvastatin jämfört med 10,4 % (5/48) för placebo i undergruppen av patienter med tidigare hemorragisk stroke. Total mortalitet (alla orsaker) var 10,9 % (77/708) för atorvastatin jämfört med 9,1 % (64/701) för placebo i undergruppen av patienter med tidigare lakunär infarkt.

Barn

Heterozygot familjär hyperkolesterolemi hos barn i åldern 6–17 år

I en öppen 8-veckorsstudie (en typ av klinisk studie där både forskarna och deltagarna vet vilken behandling som ges) utvärderades vissa egenskaper, säkerhet, och tolerans av atorvastatin på barn och ungdomar med genetiskt bekräftad heterozygot familjär hyperkolesterolemi och ett LDL-kolesterolvärde på ≥ 4 mmol/l i utgångsläget. Totalt 39 barn och ungdomar i åldern 6–17 år inkluderades i studien. Grupp A omfattade 15 barn i åldern 6–12 år i Tannerstadium 1 (ett mått på fysisk utveckling hos barn, ungdomar och vuxna). Grupp B omfattade 24 barn i åldern 10–17 år i Tannerstadium ≥ 2 .

I grupp A gavs initialt 5 mg atorvastatin dagligen som tuggtablett och i grupp B gavs 10 mg dagligen av en tablettberedning. Atorvastatindosen fick dubbleras om en patient inte hade uppnått målvärdet för LDL-kolesterol på $< 3,35$ mmol/l efter 4 veckor och om atorvastatin tolererades väl.

Målvärdena för LDL-kolesterol, totalkolesterol, VLDL-kolesterol och apolipoprotein B sjönk efter 2 veckor hos alla patienter. För patienter vars dos dubblerades, observerades ytterligare sänkningar redan vid den första bedömningen 2 veckor efter dosupptrappningen. De genomsnittliga procentuella sänkningarna av lipidparametrarna var likartade för båda grupperna, oavsett om huruvida patienterna kvarstod på den initiala dosen eller om den initiala dosen hade dubblerats. Vid vecka 8, i genomsnitt, var den procentuella förändringen från utgångsläge för LDL-kolesterol och totalkolesterol cirka 40 % respektive 30 %, över exponeringsområdet.

Heterozygot familjär hyperkolesterolemi hos barn i åldern 10–17 år

I en studie randomiserades 187 pojkar och flickor (som fått sin menstruation) i åldern 10–17 år (medelålder 14,1 år) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi eller svår hyperkolesterolemi till behandling med atorvastatin ($n = 140$) eller placebo ($n = 47$) i 26 veckor. Därefter fick alla patienter atorvastatin i 26 veckor. Doseringen av atorvastatin (en gång dagligen) var 10 mg under de första 4 veckorna, och ökades till 20 mg om LDL-kolesterolnivån var $> 3,36$ mmol/l. Atorvastatin sänkte signifikant plasmanivåerna av totalkolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider och apolipoprotein B under den dubbelblinda 26-veckorsfasen (en undersökningsmetod där varken deltagarna i studien eller personer som utför studien vet de kritiska aspekterna av studien). Ett medelvärde för LDL-kolesterol på 3,38 mmol/l (spännvidd 1,81–6,26 mmol/l) uppnåddes i atorvastatingruppen jämfört med 5,91 mmol/l (spännvidd 3,93–9,96 mmol/l) i placebogruppern under den dubbelblinda 26-veckorsfasen.

Ytterligare en jämförande studie mellan atorvastatin och kolestipol på barn i åldern 10–18 år med hyperkolesterolemi visade att atorvastatin orsakade en signifikant minskning av LDL-kolesterol vid vecka 26 jämfört med kolestipol.

I en studie med läkemedel för användning av humanitära skäl (compassionate-use-studie, CUP, innebär användning av det undersökta läkemedlet utanför en klinisk studie på patienter med allvarliga eller livshotande tillstånd som inte uppfyller kriterierna för den pågående kliniska studien) på patienter med svår hyperkolesterolemi (inklusive homozygot hyperkolesterolemi) fick 46 barn behandling med atorvastatin som ökades gradvis med hänsyn till behandlingssvaret (vissa patienter fick 80 mg atorvastatin dagligen). Studien varade i 3 år: LDL-kolesterolvärdet sjönk med 36 %.

Långtidseffekten av atorvastatinbehandling i barndomen för att minska morbiditet och mortalitet i vuxen ålder har inte fastställts.

VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Det finns endast begränsade data om säkerheten och effekten av atorvastatin vid homozygot familjär hyperkolesterolemi.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
<p>Leversjukdomar, inklusive hepatit och förhöjda laboratorievärden</p> <p>(hepatotoxicitet (förhöjda transaminaser, hepatit, gulsot))</p>	<p>Blodprovresultat som visar onormal leverfunktion kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer som behandlats med Lipistad.</p> <p>Hepatit (leverinflammation) kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer under behandling med Lipistad.</p> <p>Blödningar eller blåmärken som beror på en leverpåverkan har förekommit mycket sällan och kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer.</p>	<p>TA INTE Lipistad om du har eller har haft sjukdomar som påverkar levern, om du har haft oförklarliga onormala leverfunktionsvärden.</p> <p>Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Lipistad, om du är osäker.</p> <p>De berättar för dig om behandling med Lipistad är lämplig för dig.</p> <p>Rådfråga din läkare så snart som möjligt om du upptäcker gulffärgning av hud och ögonvitor, har problem med oväntade eller ovanliga blödningar eller blåmärken under behandling med Lipistad, detta kan bero på en leverpåverkan.</p>
<p>Muskelbesvär, inklusive muskelsmärta, muskelinflammation och muskelnedbrytning och förhöjda laboratorievärden</p> <p>(rabdomyolys, myopati, myositis, myalgi, förhöjt kreatinkinaser, myoglobinuri och myoglobinemi)</p>	<p>Lipistad, liksom andra läkemedel i samma klass, kan i sällsynta fall påverka skelettmuskulaturen (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer).</p> <p>Muskelsvaghet, ömhet eller smärta, speciellt om du samtidigt mår dåligt eller har hög feber. Detta kan bero på en onormal muskelnedbrytning som kan vara livshotande och leda till njurproblem.</p>	<p>Om du får muskelsmärta, kramper eller svaghet, särskilt om du samtidigt mår dåligt eller har feber, eller om du har mörk urin, sluta ta dina tabletter och berätta för din läkare omedelbart eller uppsök närmaste sjukhusjour.</p> <p>Flera tillstånd kan predisponera dig för rabdomyolys. Berätta för din läkare innan du börjar behandlingen med Lipistad om någon av dessa gäller eller tidigare har gällt dig:</p> <ul style="list-style-type: none"> • muskelproblem

		<p>(inklusive muskelproblem i familjen och muskelproblem orsakade av läkemedel)</p> <ul style="list-style-type: none"> • nedsatt njurfunktion • nedsatt sköldkörtelsfunktion • leverproblem • konsumtion av stora mängder alkohol • över 70 års ålder
<p>Interaktioner med läkemedel som hämmar ett visst enzym och med andra läkemedel</p> <p>(interaktion med CYP4A4-hämmare)</p>	<p>Vissa läkemedel kan öka plasmakoncentrationen av atorvastatin, såsom potenta hämmare av ett visst enzym (CYP3A4) eller transportproteiner (t.ex. vissa antibiotika och virusläkemedel). Risken för biverkningar, särskilt rabdomyolys (se ovan), ökar om dessa läkemedel tas samtidigt med Lipistad.</p>	<p>Tala om för läkare eller apotekspersonal innan du börjar behandling med Lipistad om du tar andra läkemedel eller kosttillskott, även om de inte har ordinerats åt dig. De berättar för dig om du kan ta Lipistad med dina andra läkemedel, de kan minska din dos av Lipistad eller rekommendera en annan behandling.</p>
<p>Sömnpromblem (Sömnstörningar (inklusive sömnlöshet och mardrömmar))</p>	<p>Sömnpromblem, såsom sömnlöshet och mardrömmar, har rapporterats hos upp till 1 av 100 patienter.</p>	<p>Tala om för läkare eller apotekspersonal innan du börjar behandling med Lipistad om du har eller har haft långvariga sömnpromblem.</p> <p>Tala om för läkare eller apotekspersonal om du upplever några sömnpromblem under behandling med Lipistad.</p>
<p>Diabetes (Diabetes mellitus)</p>	<p>Vissa tecken tyder på att statiner (den läkemedelsklass som Lipistad hör till) höjer blodsockret. Hos vissa patienter som löper hög risk för framtida diabetes kan behandling vara nödvändig. Risken för diabetes uppväger dock vanligtvis inte fördelarna av statiner vid minskning av blodfettsnivåer och förebyggande av andra problem, såsom hjärtattack.</p> <p>Risikfaktorer inkluderar</p>	<p>Tala om för läkare eller apotekspersonal innan du börjar behandling med Lipistad om du har eller har haft problem med ditt blodsocker.</p> <p>Tala om för din läkare om du upplever någon av följande biverkningar:</p> <p>Tät urinering</p> <ul style="list-style-type: none"> • ökad törstkänsla • ökad hungerkänsla – även när du äter • du känner dig mycket

	förhöjd fasteglukos vid utgångsläge, fetma, förhöjda blodfetter och högt blodtryck.	trött <ul style="list-style-type: none"> • dimsyn • viktninskning
Samtidig användning av warfarin (blodförtunnande medel) (samtidig användning av warfarin)	I en klinisk studie på patienter som fick kronisk behandling med warfarin (blodförtunnande medel), orsakade samtidig administrering av atorvastatin 80 mg dagligen och warfarin en liten ökning i risken för blödning under de första 4 dagarnas dosering, vilket återgick till det normala inom 15 dagar med behandling med atorvastatin. Kliniskt signifikanta interaktioner har dock rapporterats mycket sällan.	Tala om för läkare eller apotekspersonal innan du börjar behandling med Lipistad om du tar blodförtunnande medel. Din läkare kommer att utföra regelbundna blodprov om du tar Lipistad samtidigt med ett blodförtunnande medel. Tala om för din läkare om något av följande gäller dig: <ul style="list-style-type: none"> • oförklarade blåmärken • ihållande illamående, magbesvär eller blodiga kräkningar • huvudvärk, yrsel eller svaghet • näsblödningar • mörk röd eller brun urin • mörk avföring
Allvarliga hudreaktioner	Allvarliga hudreaktioner, såsom erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har sällan rapporterats med atorvastatin (mellan 1 av 100 patienter och 1 av 10 000 patienter).	Tala om för din läkare om något av följande gäller dig: <ul style="list-style-type: none"> • svullnad i ansiktet • svullen tunga • nässelutslag • hudsmärta • ett rött eller purpurrött hudutslag som sprider sig inom loppet av några timmar eller dagar • blåsor på hud och slemhinnor i munnen, näsan, ögonen och könsorganen • fjällande hud • feber
Perifer nervskada (polyneuropati)	Sällsynta fall av perifer nervskada som visar sig som svaghet, domning och smärta i händerna och fötterna, har rapporterats med atorvastatin (mellan 1	Tala om för din läkare om något av följande gäller dig: <ul style="list-style-type: none"> • gradvis uppkomst av domningar och stickningar i fötterna

	av 100 patienter och 1 av 10 000 patienter).	<p>eller händerna</p> <ul style="list-style-type: none"> • skarp, brännande smärta • extrem känslighet för beröring • förlust av koordination och fallbenägenhet
--	--	---

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (inklusive orsaken till varför det anses vara en eventuell risk)
Interstitiell lungsjukdom	Fall av lungsjukdomar som påverkar interstitium har rapporterats med den läkemedelsklass som Lipistad hör till, särskilt vid långtidsbehandling. Symtom kan omfatta andnöd, torrhosta och försämring av allmäntillståndet (trötthet, viktnedgång och feber).
Sexuella funktionsstörningar	Sexuella funktionsstörningar (t.ex. erektionsproblem) har rapporterats med vissa statiner. Ett klart orsakssamband har inte fastställts.
Kognitiv nedsättning	Kognitiv (hjärnrelaterad) nedsättning, såsom minnesförlust, glömska och förvirring har rapporterats av några statinanvändare. Ett klart orsakssamband har inte fastställts.
Blödning i hjärnan hos patienter som har haft en stroke eller en kortvarig förlust av blodflöde i hjärnan (hemorragisk stroke)	Enligt en post-hoc-analys fick patienter som nyligen haft en stroke eller en ischemisk stroke (förlust av blodflöde i hjärnan) oftare blödning i hjärnan om de behandlades med atorvastatin än om de fick placebo.

Återstående information

Risk	Vad är känt
Användning under graviditet och amning	Säkerhet hos gravida kvinnor har inte fastställts. Inga kontrollerade studier med atorvastatin har utförts på gravida kvinnor. Medfödda missbildningar efter exponering för statiner i livmodern har rapporterats sällan. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet. Det är inte känt om atorvastatin eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. I djurstudier var plasmakoncentrationerna liknande dem i mjölk. På grund av risken för allvarliga biverkningar, bör kvinnor som tar atorvastatin inte amma sina barn.
Användning för barn under 10 år	Det finns begränsad erfarenhet av användning hos barn i åldern 6–10 år. Atorvastatin är inte avsett för behandling av

	patienter under 10 år.
--	------------------------

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Inga studier efter godkännandet av läkemedlet har ålagts eller planerats.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Ej relevant.