

1. LEGEMIDLETS NAVN

Atorvastatin Hexal 10 mg tabletter, filmdrasjerte
Atorvastatin Hexal 20 mg tabletter, filmdrasjerte
Atorvastatin Hexal 40 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Atorvastatin Hexal 10 mg:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg atorvastatin (som kalsiumtrihydrat).
Hjelpestoffer med kjent effekt: 25,9 mg laktose (som monohydrat).

Atorvastatin Hexal 20 mg:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg atorvastatin (som kalsiumtrihydrat).
Hjelpestoffer med kjent effekt: 51,8 mg laktose (som monohydrat) og.

Atorvastatin Hexal 40 mg:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg atorvastatin (som kalsiumtrihydrat).
Hjelpestoffer med kjent effekt: 103,6 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

10 mg filmdrasjert tabletter:

Hvit til offwhite, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett merket med "A10" på den ene siden og slett på den andre siden.

20 mg filmdrasjert tabletter:

Hvit til offwhite, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett merket med "A20" på den ene siden og med delestrek på den andre siden. Tabletten kan deles i like doser.

40 mg filmdrasjert tabletter:

Hvit til offwhite, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett merket med "A40" på den ene siden og delestreker i kryss på den andre siden. Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hyperkolesterolemi

Atorvastatin Hexal er indisert som tillegg til diett for reduksjon av forhøyet total kolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B og triglyserider hos voksne, ungdom og barn over 10 år med primær hyperkolesterolemi, inkludert familiær hyperkolesterolemi (heterozygot variant) eller kombinert (blandet) hyperlipidemi (tilsvarende type IIa og IIb ifølge Fredricksons klassifisering) når respons på diett og andre ikke-farmakologiske tiltak er utilstrekkelig.

Atorvastatin Hexal er også indisert for reduksjon av total kolesterol og LDL-kolesterol hos voksne med homozygot familiær hyperkolesterolemi som tillegg til annen lipidsenkende behandling (f.eks. LDL-aferease) eller hvis slik behandling er utilgjengelig.

Forebygging av kardiovaskulær sykdom

Forebygging av kardiovaskulære hendelser hos voksne som er vurdert til å ha en høy risiko for en første kardiovaskulær hendelse (se pkt. 5.1), som et tillegg til korrigering av andre risikofaktorer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Pasienten bør settes på en standard kolesterolsenkende diett før behandling med atorvastatin, og bør fortsette med denne dietten under behandlingen med atorvastatin.

Doseringen bør individualiseres i henhold til LDL-kolesterolnivåer ved baseline, behandlingsmål og pasientens respons.

Vanlig startdose er 10 mg én gang daglig. Dosejusteringer skal foretas med intervaller på 4 uker eller mer. Maksimal dose er 80 mg én gang daglig.

Primær hyperkolesterolemi og kombinert (blandet) hyperlipidemi

De fleste pasientene kontrolleres med atorvastatin 10 mg én gang daglig. Terapeutisk respons ses innen 2 uker, og maksimal behandlingsrespons oppnås vanligvis innen 4 uker. Responsen opprettholdes ved langtidsbehandling.

Heterozygot familiær hyperkolesterolemi

Pasienter bør starte med 10 mg atorvastatin daglig. Doser må individualiseres og justeres hver 4. uke til 40 mg daglig. Deretter kan enten dosen økes til maksimalt 80 mg daglig, eller en gallesyrehemmer kombineres med 40 mg atorvastatin én gang daglig.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi

Kun begrensede data er tilgjengelig (se pkt. 5.1).

Doseringen av atorvastatin hos pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi er 10–80 mg daglig (se pkt. 5.1). Atorvastatin bør brukes som tillegg til annen lipidsenkende behandling (f.eks. LDL-aferease) hos disse pasientene, eller dersom slik behandling er utilgjengelig.

Forebygging av kardiovaskulære sykdommer

I primærprofylaksestudiene var dosen 10 mg/dag. Høyere doser kan være nødvendige for å oppnå (LDL-) kolesterolnivåer i henhold til gjeldende retningslinjer.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Atorvastatin Hexal bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Atorvastatin Hexal er kontraindisert hos pasienter med aktiv leversykdom (se pkt. 4.3).

Samtidig administrasjon med andre legemidler

Hos pasienter som tar de antivirale legemidlene elbasvir/grazoprevir mot hepatitt C, eller letermovir som profylakse mot cytomegalovirus infeksjon, samtidig med atorvastatin, skal ikke dosen med atorvastatin overskride 20 mg/dag (se pkt. 4.4 og 4.5).

Bruk av atorvastatin er ikke anbefalt hos pasienter som bruker letermovir samtidig med ciklosporin (se pkt. 4.4 og 4.5).

Eldre

Effekt og sikkerhet hos pasienter over 70 år som bruker anbefalte doser, er den samme som hos befolkningen generelt.

Pediatrisk populasjon

Hyperkolesterolemi:

Behandling av barn skal kun utføres av leger med erfaring innen behandling av hyperlipidemi hos barn, og pasienter bør kontrolleres jevnlig for å vurdere utviklingen.

For pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi som er 10 år og eldre er anbefalt startdose atorvastatin 10 mg daglig (se pkt. 5.1).

Dosen kan økes til 80 mg daglig, basert på respons og toleranse. Dosen bør være individuell og basert på anbefalt behandlingsmål. Justeringer skal utføres med intervaller på 4 uker eller mer.

Dosetitreringen på 80 mg daglig støttes av studiedata hos voksne og av begrensede kliniske data fra studier hos barn med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (se pkt. 4.8 og 5.1).

Det finnes begrensede data om sikkerhet og effekt hos barn med heterozygot familiær hyperkolesterolemi i alderen 6 til 10 år, der data er hentet fra åpne studier. Atorvastatin er ikke indisert for behandling av barn under 10 år. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Andre legemiddelformer/styrker kan være bedre egnet for denne populasjonen.

Administrasjonsmåte

Atorvastatin Hexal er til oral administrasjon. Den daglige dosen atorvastatin tas på en gang og kan tas når som helst på dagen, med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Atorvastatin Hexal er kontraindisert hos pasienter:

- med overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- med aktiv leversykdom eller uforklarlig vedvarende forhøyede serumtransaminaser som overskrider 3 ganger øvre normalgrense (ULN – Upper Limit of Normal)
- som er gravide, som ammer og som er kvinner i fertil alder som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.6)
- behandlet med de antivirale legemidlene mot hepatitt C, glekaprevir/pibrentasvir

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt leverfunksjon

Leverfunksjonstester skal utføres før behandlingsstart, og deretter i regelmessige intervaller under behandlingen. Pasienter som utvikler tegn eller symptomer på leverskade bør få utført en leverfunksjonstest. Pasienter som utvikler økt transaminasenivå, bør overvåkes inntil tilstanden er normalisert. Ved vedvarende økning i transaminaser til over 3 ganger øvre normalgrense, bør atorvastatin seponeres (se pkt. 4.8).

Atorvastatin må brukes med forsiktighet hos pasienter som inntar betydelige mengder alkohol og/eller har hatt leversykdom.

Forebygging av slag ved aggressiv reduksjon av kolesterolnivåer (SPARCL)

I en *post-hoc*-analyse av slagundertyper hos pasienter uten koronar hjertesykdom, som nylig hadde hatt et slag eller transient iskemisk attack (TIA), var det en høyere forekomst av hjerneblødning hos pasienter som hadde startet med atorvastatin 80 mg sammenlignet med placebo. Den økte risikoen var særlig tydelig hos pasienter med tidligere hjerneblødning eller lakunært infarkt ved studiestart. For pasienter med tidligere hjerneblødning eller lakunært infarkt er balansen mellom risiko og nytte av atorvastatin 80 mg uklar, og den potensielle risikoen for hjerneblødning bør vurderes nøye før start av behandling (se pkt. 5. 1).

Effekter i skjelettmuskulatur

Atorvastatin kan, som andre HMG-CoA-reduktasehemmere, i sjeldne tilfeller påvirke skjelettmuskulaturen og forårsake myalgi, myositt og myopati som kan utvikle seg til rhabdomyolyse, en potensielt livstruende tilstand kjennetegnet ved betydelig forhøyede kreatinkinase (CK)-nivåer (> 10 ganger øvre normalgrense), myoglobinemi og myoglobinuri, som kan føre til nyresvikt.

Det har vært meget sjeldne rapporter om immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM) under eller etter behandling med noen statiner. IMNM er klinisk karakterisert ved vedvarende proksimal muskelsvakhet og forhøyet serumkreatinkinase, som vedvarer til tross for seponering av statinbehandlingen, positive anti-HMG-CoA-reduktase-antistoffer og forbedring med immunsuppressiva.

I noen få tilfeller, har statiner blitt rapportert å indusere de novo eller forverre eksisterende myasthenia gravis eller okulær myasteni (se pkt. 4.8). Atorvastatin Hexal skal seponeres ved forverring av symptomer. Tilbakefall når samme eller et annet statin ble (re-) administrert har blitt rapportert.

Før behandling

Atorvastatin bør forskrives med forsiktighet til pasienter med predisponerte faktorer for rhabdomyolyse. Et kreatinkinasenivå (CK-nivå) bør måles før behandlingen starter i følgende situasjoner:

- nedsatt nyrefunksjon
- hypotyreose
- personlig eller familiebakgrunn med arvelige, muskulære lidelser
- tidligere muskeltoksisitet med statin eller fibrat
- tidligere leversykdom og/eller høyt alkoholforbruk
- hos eldre (> 70 år) bør behovet for slike målinger ses i forhold til andre faktorer som disponerer for rhabdomyolyse
- forhold der en økning i plasmakonsentrasjon kan forekomme, for eksempel ved risiko for interaksjoner (se pkt. 4.5) og i spesielle populasjoner, inkludert genetiske subpopulasjoner (se pkt. 5.2).

I slike situasjoner bør risikoen ved behandling vurderes i forhold til mulig nytte, og klinisk overvåking anbefales.

Hvis CK-nivåer er betydelig forhøyet (> 5 ganger øvre normalgrense) ved baseline, bør behandlingen ikke startes.

Kreatinkinasemåling

Kreatinkinase (CK) bør ikke måles etter anstrengende trening eller når det foreligger andre plausible årsaker til CK-økning, da dette gjør tolkningen av resultatene vanskelig. Hvis CK-nivåer er betydelig forhøyet (> 5 ganger øvre normalgrense) ved baseline, bør det tas nye prøver innen 5–7 dager for å bekrefte resultatene.

Under behandlingen

- Pasienter skal oppfordres til umiddelbart å rapportere muskelsmerter, kramper eller svakhet, spesielt hvis dette ledsages av sykdomsfølelse eller feber.
- Hvis slike symptomer oppstår mens en pasient mottar behandling med atorvastatin, bør CK-nivåene måles. Hvis disse nivåene viser seg å være betydelig forhøyet (> 5 ganger øvre normalgrense), bør behandlingen stoppes.
- Hvis muskulære symptomer er alvorlige og fører til daglig ubehag, selv om CK-nivåene er økt til ≤ 5 x øvre normalgrense, bør seponering av behandlingen vurderes.
- Hvis symptomene opphører og CK-nivåene går tilbake til det normale, kan det vurderes å gjenoppta behandlingen med atorvastatin eller innføring av alternativ statin med laveste dosering og tett oppfølging.

- Atorvastatin må seponeres hvis klinisk signifikant økning av CK-nivåer ($> 10 \times$ øvre normalgrense) oppstår, eller hvis rhabdomyolyse blir diagnostisert eller mistenkt.

Samtidig behandling med andre legemidler

Risikoen for rhabdomyolyse øker når atorvastatin administreres sammen med visse legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av atorvastatin slik som potente hemmere av CYP3A4 eller transportproteiner (f.eks. ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, letermovir og HIV-proteasehemmere inkludert ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir etc.). Risikoen for myopati kan også øke ved samtidig bruk av gemfibrozil og andre fibrinsyrederivater, antivirale legemidler til behandling av hepatitt C (HCV) (f.eks. boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erytromycin, niacin eller ezetimib. Hvis mulig, bør annen (ikke-interagerende) behandling vurderes i stedet for disse legemidlene.

I tilfeller der samtidig administrasjon av disse legemidlene sammen med atorvastatin er nødvendig, bør nytte/risiko-verdien ved samtidig behandling vurderes nøye. Når pasienter får legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av atorvastatin, anbefales en lavere maksimaldose av atorvastatin. I tillegg bør en lavere startdose av atorvastatin vurderes ved samtidig bruk av potente CYP3A4-hemmere og egnet, klinisk monitorering av disse pasientene anbefales (se pkt. 4.5).

Atorvastatin skal ikke administreres samtidig med systemisk fusidinsyre eller innen 7 dager etter avsluttet behandling med fusidinsyre. Hvis bruken av systemisk fusidinsyre vurderes som svært viktig hos enkelte pasienter, bør statinbehandlingen seponeres så lenge behandlingen med fusidinsyre pågår. Det har vært rapporter om rhabdomyolyse (inkludert fatale tilfeller) hos pasienter som har fått samtidig behandling med både fusidinsyre og statiner (se pkt. 4.5). Pasienten må rådes til å oppsøke lege umiddelbart ved symptomer på muskelsvakhet, smerter eller ømhet.

Statinbehandling kan gjenopptas 7 dager etter siste dose med fusidinsyre.

I svært spesielle tilfeller der det er behov for forlenget behandling med systemisk fusidinsyre, f.eks. ved behandling av alvorlige infeksjoner, skal behovet for samtidig administrering av Atorvastatin Hexal og fusidinsyre vurderes i hvert enkelt tilfelle og med tett medisinsk oppfølging.

Pediatrik populasjon

Det ble ikke observert noen klinisk signifikant effekt på vekst og seksuell modning i en 3 år lang studie basert på vurdering av generell modning og utvikling, vurdering av Tanner-skala og måling av høyde og vekt (se pkt. 4.8).

Interstitiell lungesykdom

Det har blitt rapportert om enkelttilfeller av interstitiell lungesykdom i forbindelse med enkelte statiner, spesielt ved langvarig behandling (se pkt. 4.8). Symptomer kan omfatte dyspné, tørrhoste og forverring av den generelle helsetilstanden (tretthet, vekttap og feber). Hvis det er mistanke om at en pasient har utviklet interstitiell lungesykdom, bør statinbehandlingen seponeres.

Diabetes mellitus

Der er tegn på at statiner som en klasse øker blodsukkeret og hos noen pasienter, med høy risiko for fremtidig diabetes, kan produsere et nivå av hyperglykemi hvor diabetesbehandling er nødvendig. Risikoen oppveies derimot av reduksjonen i vaskulær risiko med statiner og bør derfor ikke være grunn til seponering av statinbehandlingen. Risikopasienter (fastende glukose fra 5,6 til 6,9 mmol/l, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, forhøyede triglyserider, hypertensjon) bør overvåkes både klinisk og biokjemisk i henhold til nasjonale retningslinjer.

Hjelpestoffer

Atorvastatin Hexal inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Atorvastatin Hexal inneholder natrium. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkning av samtidig administrerte legemidler på atorvastatin

Atorvastatin metaboliseres av cytokrom P450 3A4 og er et substrat for leveropptakstransportørene, organisk anion-transporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1) og 1B3 (OATP1B3). Metabolittene til atorvastatin er substrater av OATP1B1. Atorvastatin er også identifisert som et substrat av efflukstransportøren P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (BCRP), noe som kan begrense absorpsjonen av atorvastatin i tarmen og utskillelsen av atorvastatin fra galleblæren (se pkt. 5.2). Samtidig administrasjon av legemidler som hemmer CYP3A4 eller transportproteiner kan føre til økt plasmakonsentrasjon av atorvastatin og en økt risiko for myopati. Risikoen kan også økes ved samtidig administrasjon av atorvastatin med andre legemidler som har et potensiale for å indusere myopati, slik som fibrinsyrederivater og ezetimib (se pkt. 4.3 og 4.4).

CYP3A4-hemmere

Potente CYP3A4-hemmere har vist å føre til markant økning i konsentrasjonene av atorvastatin (se Tabell 1 og informasjonen under). Samtidig administrasjon av potente CYP3A4-hemmere (f.eks. ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, enkelte antiviralelegemidler som brukes i behandling av HCV f.eks. elbasvir/grazoprevir) og andre HIV-proteasehemmere inkludert ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir etc.) bør om mulig unngås. I tilfeller der samtidig administrasjon av disse legemidlene og atorvastatin ikke kan unngås, bør det vurderes en lavere startdose og maksimaldose av atorvastatin og egnet, klinisk monitorering av disse pasientene anbefales (se Tabell 1).

Moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. erytromycin, diltiazem, verapamil og flukonazol) kan øke plasmakonsentrasjonene av atorvastatin (se Tabell 1). En økt risiko for myopati er sett ved bruk av erytromycin i kombinasjon med statiner. Det er ikke utført interaksjonsstudier som evaluerer effekten av amiodaron eller verapamil på atorvastatin. Både amiodaron og verapamil er kjent for å hemme CYP3A4-aktivitet og samtidig administrasjon med atorvastatin kan føre til økt eksponering for atorvastatin. Derfor bør en lavere maksimaldose av atorvastatin vurderes og egnet, klinisk monitorering av pasienten anbefales ved samtidig bruk med moderate CYP3A4-hemmere. Egnet klinisk monitorering er anbefalt etter oppstart eller ved dosejustering av hemmeren.

CYP3A4-indusere

Samtidig administrasjon av atorvastatin med inducere av cytokrom P450 3A (f.eks. efavirenz, rifampin, johannesurt) kan føre til variable reduksjoner i plasmakonsentrasjoner av atorvastatin. På grunn av rifampicins doble interaksjonsmekanisme, (cytokrom P450 3A induksjon og hemming av leveropptakstransportøren OATP1B1), anbefales det at atorvastatin og rifampicin tas samtidig (til samme tid) når de brukes sammen, da en forsinket administrasjon av atorvastatin etter administrasjon av rifampicin har blitt assosiert med en signifikant reduksjon i atorvastatins plasmakonsentrasjoner. Effekten av rifampin på atorvastatinkonsentrasjoner i hepatocytter er likevel ukjent, så hvis samtidig administrasjon ikke kan unngås bør pasientene følges nøye opp med tanke på effekt.

Transporthemmere

Hemmere av transportproteiner kan øke den systemiske eksponeringen av atorvastatin. Ciklosporin og letermovir er begge hemmere av transportproteiner som er involvert i fordeling av atorvastatin, som OATP1B1/1B3, P-gp og BCRP, som fører til systemisk eksponering av atorvastatin (se Tabell 1).

Effekten av hemming av leveropptaktransportører på atorvastatin-eksponering i hepatocytter er ukjent. Hvis samtidig administrasjon ikke kan unngås, anbefales en dosereduksjon og klinisk monitorering med tanke på effekt (se Tabell 1).

Bruk av atorvastatin er ikke anbefalt hos pasienter som bruker letermovir samtidig med ciklosporin (se pkt. 4.4).

Gemfibrozil/fibrinsyrederivater

Bruk av fibrater alene assosieres med muskelrelaterte hendelser, inkludert rhabdomyolyse. Risikoen for disse hendelsene kan øke ved samtidig bruk av fibrinsyrederivater og atorvastatin. Hvis samtidig administrasjon ikke kan unngås, bør lavest mulig dose atorvastatin som gir ønsket terapeutisk effekt brukes, og pasienten gis egnet oppfølging (se pkt. 4.4).

Ezetimib

Bruk av ezetimib alene assosieres med muskelrelaterte hendelser, inkludert rhabdomyolyse. Risikoen for disse hendelsene kan derfor øke ved samtidig bruk av ezetimib og atorvastatin. Egnet klinisk monitorering av disse pasientene anbefales.

Kolestipol

Plasmakonsentrasjoner av atorvastatin og dets aktive metabolitter var lavere (ratio av atorvastatinkonsentrasjon: 0,74) når kolestipol ble administrert samtidig med atorvastatin. Likevel var lipideffekten større når atorvastatin og kolestipol ble gitt samtidig enn når det enkelte legemidlet ble gitt alene.

Fusidinsyre

Risikoen for myopati, inkludert rhabdomyolyse, kan økes ved samtidig administrering av systemisk fusidinsyre med statiner. Mekanismen for denne interaksjonen (om den er farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller begge deler) er ennå ikke kjent. Det har vært rapportert om rhabdomyolyse (inkludert enkelte fatale tilfeller) hos pasienter som har fått denne kombinasjonen.

Hvis behandling med systemisk fusidinsyre er nødvendig, bør atorvastatinbehandlingen seponeres så lenge behandlingen med fusidinsyre pågår. Se også pkt. 4.4.

Kolkisin

Selv om det ikke er utført interaksjonsstudier med atorvastatin og kolkisin, er det rapportert tilfeller av myopati med atorvastatin administrert sammen med kolkisin. Det bør derfor utvises forsiktighet ved forskrivning av atorvastatin sammen med kolkisin.

Virkning av atorvastatin på andre legemidler administrert samtidig

Digoksin

Når gjentatte doser av digoksin og 10 mg atorvastatin ble gitt samtidig, var steady state konsentrasjonene av digoksin lett forhøyet. Pasienter som tar digoksin bør følges nøye.

Orale antikonsepsjonsmidler

Samtidig administrasjon av atorvastatin og orale antikonsepsjonsmidler ga økte plasmakonsentrasjoner av noretisteron og etinyløstradiol.

Warfarin

I en klinisk studie på pasienter som fikk kronisk warfarinbehandling, førte samtidig administrasjon av atorvastatin 80 mg daglig og warfarin til en liten reduksjon på ca 1,7 sekunder i protrombintiden de første 4 dagene av behandlingen, men den ble normalisert i løpet av 15 dager med

atorvastatinbehandling. Selv om det bare er rapportert om svært sjeldne tilfeller av klinisk signifikante interaksjoner med antikoagulantia, bør protrombintiden bestemmes før oppstart med atorvastatin hos pasienter som bruker kumarinantikoagulantia og ofte nok i begynnelsen av behandlingen til at ingen signifikante endringer i protrombintiden oppstår. Når en stabil protrombintid er fastslått, kan protrombintiden monitoreres ved de vanlige anbefalte intervallene for pasienter på kumarinantikoagulantia. Hvis dosen av atorvastatin endres eller behandlingen avsluttes, bør samme prosedyre gjentas. Atorvastatinbehandling har ikke blitt assosiert med blødninger eller med endringer i protrombintiden hos pasienter som ikke bruker antikoagulantia.

Pediatrisk populasjon

Legemiddelinteraksjonsstudier har kun blitt utført på voksne. Graden av interaksjoner hos den pediatrike populasjonen er ukjent. Interaksjonene oppført ovenfor som gjelder voksne, samt advarslene i pkt. 4.4, bør tas med i vurderingen for den pediatrike populasjonen.

Legemiddelinteraksjoner

Tabell 1: Virkning av samtidig adminstrerte legemidler på farmakokinetikken til atorvastatin.

Samtidig administert legemiddel og doseregime	Atorvastatin		
	Dose (mg)	Ratio av AUC ^{&}	Klinisk anbefaling [#]
Tipranavir 500 mg 2 ganger daglig/ Ritonavir 200 mg 2 ganger daglig, 8 dager (dag 14 til 21)	40 mg på dag 1, 10 mg på dag 20	9,4	I tilfeller der samtidig administrasjon med atorvastatin er nødvendig er maksimal daglig dose atorvastatin 10 mg. Klinisk monitorering av disse pasientene er anbefalt
Telaprevir 750 mg hver 8. time, 10 dager	20 mg enkeltdose	7,9	
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dag stabil dose	10 mg 1 gang daglig i 28 dager	8,7	
Glekaprevir 400 mg 1 gang daglig / pibrentasvir 120 mg 1 gang daglig i 7 dager	10 mg 1 gang daglig i 7 dager	8,3	Samtidig administrasjon med legemidler som inneholder glekaprevir eller pibrentasvir er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Lopinavir 400 mg 2 ganger daglig Ritonavir 100 mg 2 ganger daglig, 14 dager	20 mg 1 gang daglig i 4 dager	5,9	I tilfeller der samtidig administrasjon med atorvastatin er nødvendig er lavere vedlikeholdsdose av atorvastatin anbefalt. Ved atorvastatindoser som overskrider 20 mg er klinisk monitorering av disse pasientene anbefalt.
Klaritromycin 500 mg 2 ganger daglig, 9 dager	80 mg 1 gang daglig i 8 dager	4,5	
Sakinavir 400 mg 2 ganger daglig/ Ritonavir (300 mg 2 ganger daglig fra dag 5-7, (økt til 400 mg 2 ganger daglig på dag 8), dag 4-18, 30 min etter atorvastatin dosering	40 mg 1 gang daglig i 4 dager	3,9	I tilfeller der samtidig administrasjon med atorvastatin er nødvendig er lavere vedlikeholdsdose av atorvastatin anbefalt. Ved atorvastatindoser som overskrider 40 mg er klinisk monitorering av disse pasientene anbefalt.
Darunavir 300 mg 2 ganger daglig/ Ritonavir 100 mg 2 ganger daglig, 9 dager	10 mg 1 gang daglig i 4 dager	3,4	
Itrakonazol 200 mg 1 gang daglig, 4 dager	40 mg enkeltdose	3,3	

Fosamprenavir 700 mg 2 ganger daglig/ Ritonavir 100 mg 2 ganger daglig, 14 dager	10 mg 1 gang daglig i 4 dager	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg 2 ganger daglig, 14 dager	10 mg 1 gang daglig i 4 dager	2,3	
Nelfinavir 1250 mg 2 ganger daglig, 14 dager	10 mg 1 gang daglig i 28 dager	1,74	Ingen spesielle anbefalinger.
Grapefruktjuice, 240 ml 1 gang daglig *	40 mg, enkeltdose	1,37	Samtidig inntak av store mengder grapefruktjuice og atorvastatin er ikke anbefalt.
Diltiazem 240 mg 1 gang daglig, 28 dager	40 mg, enkeltdose	1,51	Etter oppstart eller dosejustering av diltiazem anbefales egnet, klinisk monitorering av disse pasientene.
Erytromycin 500 mg 4 ganger daglig, 7 dager	10 mg, enkeltdose	1,33	Lavere maksimaldose og klinisk monitorering av disse pasientene anbefales
Amlodipin 10 mg, enkeltdose	80 mg, enkeltdose	1,18	Ingen spesielle anbefalinger.
Cimetidin 300 mg 4 ganger daglig, 2 uker	10 mg 1 gang daglig i 2 uker	↓1,00	Ingen spesielle anbefalinger.
Kolestipol 10 g 2 ganger daglig, 24 uker	40 mg 1 gang daglig i 8 uker	0,74**	Ingen spesielle anbefalinger.
Antacidasuspensjon med magnesium- og aluminiumhydroksider, 30 ml 4 ganger daglig, 17 dager	10 mg 1 gang daglig i 15 dager	0,66	Ingen spesielle anbefalinger.
Efavirenz 600 mg 1 gang daglig, 14 dager	10 mg i 3 dager	0,59	Ingen spesielle anbefalinger.
Rifampin 600 mg 1 gang daglig, 7 dager (administrert samtidig)	40 mg enkeltdose	1,12	Hvis samtidig administrasjon ikke kan unngås, anbefales det at atorvastatin og rifampicin tas samtidig på samme tid. Klinisk monitorering anbefales også.
Rifampin 600 mg 1 gang daglig, 5 dager (separate doser)	40 mg enkeltdose	0,20	
Gemfibrozil 600 mg 2 ganger daglig, 7 dager	40 mg enkeltdose	1,35	Det anbefales lavere startdose og klinisk monitorering for disse pasientene.
Fenofibrat 160 mg 1 gang daglig, 7 dager	40 mg enkeltdose	1,03	Det anbefales lavere startdose og klinisk monitorering for disse pasientene.
Boceprevir 800 mg 3 ganger daglig, 7 dager	40 mg enkeltdose	2,3	Det anbefales lavere startdose og klinisk monitorering for disse pasientene. Atorvastatindosen skal ikke overstige en daglig dose på 20 mg ved samtidig administrasjon med boceprevir.
Elbasvir 50 mg 1 gang daglig / grazoprevir 200 mg 1 gang daglig i 13 dager	10 mg, enkeltdose	1,95	Atorvastatindosen skal ikke overskride en daglig dose på 20 mg ved samtidig administrasjon av legemidler som inneholder elbasvir eller grazoprevir.

Letermovir 480 mg én gang daglig, 10 dager	20 mg, enkeltdose	3,29	Når atorvastatin brukes samtidig med preparater som inneholder letermovir, bør den daglige dosen av atorvastatin ikke overskride 20 mg.
--	-------------------	------	---

& Representerer ratio av behandlinger (samtidig administrert legemiddel pluss atorvastatin versus atorvastatin alene)

Se pkt. 4.4 og 4.5 for klinisk signifikans.

* Inneholder en eller flere komponenter som hemmer CYP3A4 og kan øke plasmakonsentrasjoner av legemidler metabolisert via CYP3A4. Inntak av et glass (240 ml) grapefruktjuice førte også til en reduksjon i AUC på 20,4% for den aktive ortohydroksymetabolitten. Store mengder grapefruktjuice (over 1,2 l daglig i 5 dager) økte AUC for atorvastatin 2,5 ganger og AUC for aktiv (atorvastatin og metabolitter) HMG-CoA-reduktasehemmere 1,3 ganger.

** Ratio basert på en enkelt prøve tatt 8 – 16 timer etter dose.

Tabell 2: Virkning av atorvastatin på farmakokinetikken til legemidler administrert samtidig

Atorvastatin og doseregime	Legemiddel administrert samtidig		
	Legemiddel/dose (mg)	Ratio av AUC ^{&}	Klinisk anbefaling
80 mg 1 gang daglig i 10 dager	Digoksin 0,25 mg 1 gang daglig, 20 dager	1,15	Pasienter som tar digoksin bør følges nøye.
40 mg 1 gang daglig i 22 dager	Orale antikonsepsjonsmidler 1 gang daglig, 2 måneder - noretisteron 1 mg - etinyløstradiol 35 µg	1,28 1,19	Ingen spesielle anbefalinger.
80 mg 1 gang daglig i 15 dager	* Fenazon, 600 mg enkeltdose	1,03	Ingen spesielle anbefalinger.
10 mg enkeltdose	Tipranavir 500 mg 2 ganger daglig / ritonavir 200 mg 2 ganger daglig, 7 dager	1,08	Ingen spesielle anbefalinger
10 mg 1 gang daglig i 4 dager	Fosamprenavir 1400 mg 2 ganger daglig, 14 dager	0,73	Ingen spesielle anbefalinger
10 mg 1 gang daglig i 4 dager	Fosamprenavir 700 mg 2 ganger daglig / ritonavir 100 mg 2 ganger daglig, 14 dager	0,99	Ingen spesielle anbefalinger

& Representerer ratio av behandlinger (samtidig administrert legemiddel pluss atorvastatin versus atorvastatin alene)

* Samtidig administrasjon av flere doser atorvastatin og fenazon hadde liten eller ingen påviselig effekt på clearance av fenazon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandlingen (se pkt. 4.3).

Graviditet

Atorvastatin Hexal er kontraindisert ved graviditet (se pkt 4.3). Sikkerhet hos gravide kvinner er ikke dokumentert. Ingen kliniske studier med atorvastatin er utført på gravide kvinner. Sjeldne rapporter på medfødte misdannelser etter intrauterin eksponering for HMG-CoA-reduktasehemmere er mottatt. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Behandling av mor med atorvastatin kan redusere fosternivåene av mevalonat som er en forløper til kolesterolbiosyntesen. Aterosklerose er en kronisk prosess, og vanligvis bør et avbrudd i behandlingen med lipidsenkende legemidler under graviditeten ha liten effekt på langtidsrisikoen assosiert med primær hyperkolesterolemi.

På grunn av dette skal ikke Atorvastatin Hexal brukes av kvinner som er gravide, forsøker å bli gravide eller mistenker at de er gravide. Behandling med Atorvastatin Hexal bør opphøre under graviditeten eller inntil det er avklart at kvinnen ikke er gravid (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ukjent hvorvidt atorvastatin eller dets metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Hos rotter var konsentrasjonene av atorvastatin og dets aktive metabolitter i melk omtrent som i plasma (se pkt. 5.3). På grunn av potensialet for alvorlige allergiske reaksjoner, skal kvinner som bruker Atorvastatin Hexal ikke amme barna sine (se pkt. 4.3). Atorvastatin er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Atorvastatin har i dyrestudier ikke hatt noen effekt på mannlig eller kvinnelig fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Atorvastatin har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

I den atorvastatin-placebokontrollerte kliniske studiedatabasen på 16066 (8755 atorvastatin vs 7311 placebo) pasienter med gjennomsnittlig behandlingstid på 53 uker, avsluttet 5,2 % av pasientene på atorvastatinbehandling pga. bivirkninger sammenliknet med 4,0 % av pasientene på placebo.

Basert på data fra kliniske studier og omfattende erfaring etter markedsføring, viser tabellen under bivirkningsprofilen for atorvastatin.

Estimert bivirkningsfrekvens er angitt som: vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Infeksiøse og parasittære sykdommer:

Vanlige: nasofaryngitt

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Sjeldne: trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet:

Vanlige: allergiske reaksjoner

Svært sjeldne: anafylaksi

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: hyperglykemi

Mindre vanlige: hypoglykemi, vektøkning, anoreksi

Psykiske lidelser:

Mindre vanlige: mareritt, søvnløshet

Neurologiske sykdommer:

Vanlige: hodepine,

Mindre vanlige: svimmelhet, parestesier, hypoestesi, smaksforstyrrelser, amnesia

Sjeldne: perifer neuropati

Ikke kjent: myasthenia gravis

Øyesykdommer:

Mindre vanlige: uklart syn

Sjeldne: synsforstyrrelser

Ikke kjent: okulær myasteni

Sykdommer i øre- og labyrint:

Mindre vanlige: tinnitus

Svært sjeldne: hørselstap

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: faryngolaryngal smerte, neseblødning

Gastrointestinale sykdommer:

Vanlige: obstipasjon, flatulens, dyspepsi, kvalme, diaré,

Mindre vanlige: oppkast, abdominalsmerter (øvre og nedre), raping, pankreatitt

Sykdommer i lever og galleveier:

Mindre vanlige: hepatitt

Sjeldne: kolestase

Svært sjeldne: leversvikt

Hud- og underhudssykdommer:

Mindre vanlige: urticaria, hudutslett, kløe, alopesi

Sjeldne: angionevrotisk ødem, bulløst utslett inkl. erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:

Vanlige: myalgi, artralgi, smerter i ekstremiteter, muskelkramper, hevelse i ledd, rygg smerter

Mindre vanlige: nakkesmerter, muskeltretthet

Sjeldne: myopati, myositt, rhabdomyolyse, muskelruptur, tendinopati, noen ganger komplisert med ruptur

Svært sjeldne: lupus-lignende syndrom

Ikke kjent: immunmediert nekrotiserende myopati (se pkt. 4.4)

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer:

Svært sjeldne: gynekomasti

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Mindre vanlige: ubehag, asteni, brystmerter, perifert ødem, fatigue, feber

Undersøkelser:

Vanlige: unormale leverfunksjonstester, forhøyet blodkreatinkinase

Mindre vanlige: positiv test på hvite blodceller i urinen

Som med andre HMG-CoA-reduktasehemmere er det rapportert om forhøyede nivåer av serumtransaminaser hos pasienter som får atorvastatin. Disse forandringene var vanligvis milde, forbigående og krevde ikke avbrytelse av behandlingen. Klinisk viktige (> 3 ganger øvre normalnivå) økninger av serumtransaminaser oppsto hos 0,8 % av pasientene som tok atorvastatin. Disse forandringene var doserelaterte og reversible hos samtlige pasienter.

Forhøyde serumnivåer av kreatinkinase (CK) mer enn 3 ganger øvre normalnivå oppsto hos 2,5 % av pasientene behandlet med atorvastatin, i likhet med andre HMG-CoA-reduktasehemmere i kliniske forsøk. Nivå 10 ganger høyere enn øvre normalnivå, oppsto hos 0,4 % av pasientene behandlet med atorvastatin (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Pediatriske pasienter fra 10 til 17 år som ble behandlet med atorvastatin, hadde en bivirkningsprofil som var generelt lik den hos pasienter som ble behandlet med placebo. De vanligste bivirkningene som ble observert i begge gruppene, uavhengig av kausalitetsvurdering, var infeksjoner.

Det ble ikke observert noen klinisk signifikant effekt på vekst og seksuell modning i en 3 år lang studie basert på vurdering av generell modning og utvikling, vurdering av Tanner-skala og måling av høyde og vekt.

Sikkerhets- og toleranseprofilen hos pediatriske pasienter var lik den kjente sikkerhetsprofilen for atorvastatin hos voksne pasienter.

Den kliniske sikkerhetsdatabasen inkluderer sikkerhetsdata for 520 pediatriske pasienter som fikk atorvastatin, blant dem var 7 pasienter under 6 år, 121 pasienter var mellom 6 og 9 år, og 392 pasienter var i alderen 10 til 17 år.

Basert på tilgjengelige data er frekvens, type og alvorlighet av bivirkninger hos barn den samme som hos voksne.

Følgende bivirkninger er rapportert ved bruk av noen statiner:

- Seksuell dysfunksjon
- Depresjon
- Enkeltstående tilfeller av interstitiell lungesykdom, spesielt ved langtidsbehandling (se pkt. 4.4)
- Diabetes mellitus: Frekvensen vil avhenge av tilstedeværelse eller fravær av risikofaktorer (fastende blodglukose $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², forhøyede triglyserider, historie med hypertensjon).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Spesifikk behandling er ikke tilgjengelig for overdosering av Atorvastatin Hexal. En eventuell overdose bør behandles symptomatisk, og støttende tiltak iverksettes etter behov. Leverfunksjonstester bør utføres og serum CK-nivåer bør overvåkes. Grunnet omfattende binding av atorvastatin til plasmaproteiner, forventes det ikke at hemodialyse øker atorvastatin-clearance i betydelig grad.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Lipidmodifiserende midler, usammensatte, HMG-CoA-reduktasehemmere, ATC-kode: C10A A05

Atorvastatin er en selektiv, konkurrerende hemmer av HMG-CoA-reduktase, det hastighetsbegrensende enzymet som er ansvarlig for konvertering av 3-hydroksy-3-metyl-glutaryl-koenzym A til mevalonat, en forløper til steroler, inkludert kolesterol. Triglyserider og kolesterol i leveren innlemmes i lipoproteiner med svært lav tetthet (VLDL) og slippes inn i plasmaet for levering til perifere vev. Lipoprotein med lav tetthet (LDL) dannes fra VLDL og kataboliseres primært gjennom reseptorer med høy affinitet til LDL (LDL-reseptor).

Atorvastatin senker konsentrasjonen av kolesterol i plasma og lipoprotein i serum ved å hemme HMG-CoA-reduktase og deretter biosyntesen i kolesterol i leveren, og øker antallet heptiske LDL-reseptorer på celleoverflaten for bedre opptak og økt nedbrytning av LDL.

Atorvastatin reduserer LDL-produksjonen og antallet LDL-partikler. Atorvastatin gir en markant og vedvarende økning i LDL-reseptoraktivitet, kombinert med en gunstig endring i kvaliteten på sirkulerende LDL-partikler. Atorvastatin reduserer effektivt LDL-kolesterol hos pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi, en pasientgruppe som vanligvis ikke har reagert på lipidsenkende legemidler.

En doseresponsstudie har vist at atorvastatin reduserer konsentrasjonene av totalkolesterol (30–46 %), LDL-kolesterol (41–61 %), apolipoprotein B (34–50 %) og triglyserider (14–33 %), samtidig som nivåene av HDL-kolesterol og apolipoprotein A1 økte i varierende grad. Disse resultatene er sammenfallende hos pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi, ikke-familiære former for hyperkolesterolemi samt blandet hyperlipidemi, inkludert pasienter med ikke-insulinavhengig diabetes mellitus.

Reduksjoner i totalkolesterol, LDL-kolesterol og apolipoprotein B har vist å redusere risikoen for kardiovaskulære komplikasjoner og kardiovaskulær dødelighet.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi

I en multisenter, 8 uker, åpen ”compassionate use” studie med en valgfri forlengelsesfase av variabel lengde, var 335 pasienter inkludert, 89 av disse var identifisert som pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi. For disse 89 pasientene var gjennomsnittlig reduksjon i LDL-kolesterol ca. 20 %. Atorvastatin ble administrert i doser på opp til 80 mg/dag.

Aterosklerose

I REVERSAL-studien (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering) ble effekten av intensiv lipidsenking med 80 mg atorvastatin og moderat lipidsenking med pravastatin 40 mg på

koronar aterosklerose undersøkt ved hjelp av intravaskulær ultralyd (IVUS) under angiografi, hos pasienter med koronar hjertesykdom. IVUS ble i denne randomiserte, dobbeltblinde, multisenterstudien utført ved baseline og etter 18 måneder i 502 pasienter. I atorvastatingruppen (n=253) var det ingen progresjon av aterosklerosen.

Median prosentvis endring fra baseline, i totalt ateromavolum (det primære endepunkt i studien) var – 0,4 % (p=0,98) i atorvastatingruppen og +2,7% (p=0,001) i pravastatingruppen (n=249).

Sammenlignet med pravastatin var effektene av atorvastatin statistisk signifikante (p=0,02). Effekten av intensiv lipidsenking på kardiovaskulære endepunkter (f.eks behov for revaskularisering, ikke fatale hjerteinfarkt, koronar død) ble ikke undersøkt i denne studien.

I atorvastatingruppen ble LDL-C redusert til et gjennomsnitt på 2,04 mmol/liter $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30) fra baseline 3,89 mmol/liter $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 28). I pravastatingruppen ble LDL-C redusert til et gjennomsnitt på 2,85 mmol/liter $\pm$ 0,7 (110 mg/dl $\pm$ 26) fra baseline 3,89 mmol/liter $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 26) (p<0,0001). Atorvastatin reduserte også signifikant gjennomsnittlig TC med 34,1 % (pravastatin: -18,4%, p<0,0001), gjennomsnittlige TG-nivåer med 20% (pravastatin: -6,8%, p<0,0009), og gjennomsnittlig apolipoprotein B med 39,1% (pravastatin: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatin øket gjennomsnittlig HDL-C med 2,9 % (pravastatin: +5,6 %, p=NS). Det var i gjennomsnitt 36,4 % reduksjon i CRP i atorvastatingruppen sammenlignet med en 5,2 % reduksjon i pravastatingruppen (p<0,0001).

Studieresultatene ble oppnådd med 80 mg styrken. De kan derfor ikke ekstrapoleres til de lavere styrkene.

Sikkerhets- og tolerabilitetsprofilene til de to behandlingsgruppene var sammenlignbare.

Effekten av intensiv lipidsenking på viktige kardiovaskulære endepunkter ble ikke undersøkt i denne studien. Derfor er den kliniske betydningen av disse billedundersøkelsene med hensyn til den primære og sekundære forebyggelsen av kardiovaskulære hendelser ukjent.

Akutt koronarsyndrom

I MIRACL-studien ble atorvastatin 80 mg gitt til 3086 pasienter (atorvastatin n=1538; placebo n=1548) med akutt koronarsyndrom, non-Q infarkt eller ustabil angina. Behandling ble startet under den akutte fasen etter sykehusinnleggelse og varte i en periode på 16 uker. Behandling med atorvastatin 80 mg/dag forlenget tiden til forekomst av det kombinerte primære endepunktet, definert som død uavhengig av årsak, ikke-fatalt hjerteinfarkt, gjenopplivning etter hjertestans, eller angina pectoris med myokardiskemi som krevde sykehusinnleggelse. Dette indikerer en risikoreduksjon på 16 % (p=0,048). Dette skyldtes i hovedsak en 26 % reduksjon i reinnleggelser på sykehus for angina pectoris med tegn til myokardiskemi (p=0,018). Det andre sekundære endepunktene oppnådde ikke statistisk signifikans alene (totalt: placebo: 22,2 %, atorvastatin: 22,4 %).

Sikkerhetsprofilen for atorvastatin i MIRACL-studien var tilsvarende det som er beskrevet i avsnitt 4.8

Forebygging av kardiovaskulære sykdommer

Effekten av atorvastatin på fatal og ikke-fatal koronar hjertesykdom ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Pasientene var hypertensive, 40–79 år gamle, uten tidligere hjerteinfarkt eller anginabehandling, og med totalkolesterol $\leq$ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Alle pasientene hadde minst 3 av de forhåndsdefinerte kardiovaskulære risikofaktorene: mannlig kjønn, alder $\geq$ 55 år, røyking, diabetes, koronar hjertesykdom hos en slektning i første ledd, totalkolesterol:HDL-kolesterol $>$ 6, perifer karsykdom, venstre ventrikelhypertrofi, tidligere cerebrovaskulær hendelse, spesifikk EKG-abnormalitet, proteinuri/albuminuri. Ikke alle inkluderte pasienter ble vurdert å ha en høy risiko for å få en første kardiovaskulær komplikasjon.

Pasientene ble behandlet med antihypertensiv behandling (enten amlodipin- eller atenololbasert regime), og enten atorvastatin 10 mg daglig (n = 5168) eller placebo (n = 5137).

Den absolutte og relative risikoreduksjonseffekten av atorvastatin var som følger:

<i>Komplikasjon</i>	<i>Relativ risikoreduksjon (%)</i>	<i>Antall tilfeller (atorvastatin vs. placebo)</i>	<i>Absolutt risikoreduksjon¹ (%)</i>	<i>P-verdi</i>
Fatal CHD pluss ikke-fatal MI	36 %	100 vs. 154	1,1 %	0,0005
Totale kardiovaskulære komplikasjoner og revaskulariseringsprosedyrer	20 %	389 vs. 483	1,9 %	0,0008
Totale koronarkomplikasjoner	29 %	178 vs. 247	1,4 %	0,0006

¹ Basert på forskjeller i forekomst av alvorlige komplikasjoner i løpet av en median oppfølgingstid på 3,3 år.

CHD = koronar hjertesykdom, MI = hjerteinfarkt.

Total dødelighet og kardiovaskulær dødelighet ble ikke signifikant redusert (185 vs. 212 hendelser, p = 0,17 og 74 vs. 82 hendelser, p = 0,51). Undergruppeanalysene mht. kjønn (81 % menn, 19 % kvinner) viste en gunstig effekt av atorvastatin hos menn, men kunne ikke etableres hos kvinner, muligens på grunn av det lave antallet i den kvinnelige undergruppen. Total og kardiovaskulær dødelighet var tallmessig høyere i den kvinnelige pasientgruppen (38 vs. 30 og 17 vs. 12), men dette var ikke statistisk signifikant. Det var betydelig behandlingsinteraksjon ved antihypertensiv baseline-terapi. Det primære endepunktet (fatal CHD pluss ikke-fatal MI) ble signifikant redusert av atorvastatin hos pasienter behandlet med amlodipin (HR 0,47 (0,32–0,69), p = 0,00008), men ikke hos de som ble behandlet med atenolol (HR 0,83 (0,59–1,17), p = 0,287).

Effekten av atorvastatin på fatal og ikke-fatal kardiovaskulær sykdom ble også vurdert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), hos pasienter med type 2 diabetes, 40–75 år, uten kardiovaskulær sykdom i anamnesen og med LDL-kolesterol $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) og TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Alle pasientene hadde minst 1 av følgende risikofaktorer: hypertensjon, nåværende røyking, retinopati, mikroalbuminuri eller makroalbuminuri.

Pasientene ble behandlet med enten atorvastatin 10 mg daglig (n = 1428) eller placebo (n = 1410) med en median oppfølgingstid på 3,9 år.

Den absolutte og relative risikoreduksjonseffekten av atorvastatin var som følger:

<i>Komplikasjon</i>	<i>Relativ risikoreduksjon (%)</i>	<i>Antall tilfeller (atorvastatin vs. placebo)</i>	<i>Absolutt risikoreduksjon¹ (%)</i>	<i>P-verdi</i>
Alvorlige kardiovaskulære komplikasjoner (fatalt og ikke-fatalt AMI, stille MI, akutt CHD-dødsfall, ustabil angina, CABG, PTCA, revaskularisering, slag)	37 %	83 vs. 127	3,2 %	0,0010
MI (fatalt og ikke-fatalt AMI,	42 %	38 vs. 64	1,9 %	0,0070

stille MI)				
Slag (fatalt og ikke-fatalt)	48 %	21 vs. 39	1,3 %	0,0163

¹ Basert på forskjeller i forekomst av alvorlige komplikasjoner i løpet av en median oppfølgingstid på 3,9 år.

AMI = akutt hjerteinfarkt, CABG = koronararterie bypassoperasjon, CHD = koronar hjertesykdom, MI = hjerteinfarkt, PTCA = perkutan transluminal koronarangioplastikk.

Det var ingen tegn til forskjell i behandlingseffekt etter pasientens kjønn, alder eller baseline for LDL-kolesterol. En fordelaktig tendens ble observert for dødelighet (82 dødsfall i placebogruppen vs. 61 dødsfall i atorvastatingruppen, $p = 0,0592$).

Tilbakevendende slag

I studien Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) ble effekten av atorvastatin 80 mg daglig vs. placebo på hjerneslag evaluert hos 4731 pasienter som hadde hatt slag eller forbigående iskemisk anfall (TIA) i de foregående 6 månedene, og ingen historikk med koronar hjertesykdom (CHD). Pasientene var 60 % menn, 21–92 år (gjennomsnittsalder 63 år), og hadde en gjennomsnittlig baseline LDL på 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Gjennomsnittlig LDL-kolesterol var 73 mg/dl (1,9 mmol/l) under behandlingen med atorvastatin, og 129 mg/dl (3,3 mmol/l) under behandlingen med placebo. Median oppfølgingstid var 4,9 år.

Atorvastatin 80 mg reduserte risikoen for et primært endepunkt med fatale eller ikke-fatale hjerneslag med 15 % (HR 0,85, 95 % KI, 0,72–1,00, $p = 0,05$ eller 0,84, 95 % KI, 0,71–0,99, $p = 0,03$, etter justering for baseline-faktorer) sammenlignet med placebo. Dødelighet uavhengig av årsak var 9,1 % (216/2365) for atorvastatin kontra 8,9 % (211/2366) for placebo.

I en *post-hoc*-analyse reduserte atorvastatin 80 mg forekomsten av iskemiske hjerneslag (218/2365, 9,2 % vs. 274/2366, 11,6 %, $p = 0,01$) og økte forekomsten av hjerneblødning (55/2365, 2,3 % vs. 33/2366, 1,4 %, $p = 0,02$) sammenlignet med placebo.

- Risikoen for hjerneblødning var økt hos pasienter med tidligere hjerneblødning (7/45 for atorvastatin vs. 2/48 for placebo; HR 4,06, 95 % KI, 0,84–19,57), og risiko for iskemisk slag var lik mellom gruppene (3/45 for atorvastatin vs. 2/48 for placebo; HR 1,64, 95 % KI, 0,27–9,82).
- Risikoen for hjerneblødning var økt hos pasienter med tidligere lakunært infarkt (20/708 for atorvastatin vs. 4/701 for placebo; HR 4,99, 95 % KI, 1,71–14,61), men risikoen for iskemisk slag ble også redusert hos disse pasientene (79/708 for atorvastatin vs. 102/701 for placebo; HR 0,76, 95 % KI, 0,57–1,02). Det er mulig at nettorisikoen for slag er økt hos pasienter med tidligere lakunært infarkt som får atorvastatin 80 mg/dag.

Dødelighet uavhengig av årsak var 15,6 % (7/45) for atorvastatin vs. 10,4 % (5/48) i undergruppen av pasienter med tidligere hjerneblødning. Dødelighet uavhengig av årsak var 10,9 % (77/708) for atorvastatin vs. 9,1 % (64/701) for placebo i undergruppen av pasienter med tidligere lakunært infarkt.

Pediatriisk populasjon

Heterozygot familiær hyperkolesterolemi hos pediatriske pasienter i alderen 6 – 17 år

I en 8-ukers åpen studie ble farmakokinetikk, farmakodynamikk, sikkerhet og toleranse av atorvastatin undersøkt. Studien ble utført med barn og ungdom som hadde genetisk bekreftet heterozygot familiær hyperkolesterolemi og LDL-C ≥ 4 mmol/l ved baseline. Totalt 39 barn og ungdommer i alderen 6 til 17 år ble inkludert. I Cohort A var det 15 barn i alderen 6 til 12 år på Tanner-skala 1. I Cohort B var det 24 barn i alderen 10 til 17 år på Tanner-skala ≥ 2 .

Startdose atorvastatin var 5 mg daglig som en tyggetablett i Cohort A og 10 mg daglig som en tablettformulering i Cohort B. Atorvastatindosen kunne dobles dersom en forsøksperson ikke nådde behandlingsmålet på LDL-C < 3,35 mmol/l i uke 4 og dersom atorvastatin var godt tolerert.

Gjennomsnittlige verdier for LDL-C, TC, VLDL-C og Apo B gikk ned i løpet av 2 uker hos alle forsøkspersonene. Hos dem hvor dosen ble doblet ble ytterligere nedgang observert så tidlig som i uke 2, ved første vurdering etter doseeskalering. Gjennomsnittlig prosentvis reduksjon i lipidparametre var lik for begge kohorter, uavhengig av om forsøkspersonene forble på initial dose eller fikk doblet den initiale dosen. I uke 8 var gjennomsnittlig prosentvis reduksjon fra baseline i LDL-C og TC henholdsvis omtrent 40 % og 30 % over spekket av doser.

I en annen åpen enkeltarmstudie ble 271 gutter og jenter i alderen 6 – 15 år med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (HeFH) inkludert og behandlet med atorvastatin i opptil tre år. Inklusjon i studien krevde bekreftet HeFH og et baseline LDL-kolesterolnivå på ≥ 4 mmol/l (cirka 152 mg/dl). Studien inkluderte 139 barn på Tanners utviklingsskala 1 (generelt fra 6 – 10 år). Doseringen av atorvastatin (én gang daglig) startet med 5 mg (tyggetablett) hos barn under 10 år. Barn som var 10 år eller eldre startet med 10 mg atorvastatin (én gang daglig). Alle barna kunne titrere til høyere doser for å oppnå et mål på < 3,35 mmol/l LDL-kolesterol. Gjennomsnittlig vektet dose for barn mellom 6 og 9 år var 19,6 mg, og gjennomsnittlig vektet dose for barn fra 10 år og eldre var 23,9 mg.

Gjennomsnittlig (+/- SA (standardavvik)) baseline LDL-kolesterol-verdi var 6,12 (1,26) mmol/l som var cirka 233 (48) mg/dl. Se tabell 3 for endelige resultater.

Dataene samsvarte med ingen legemiddeleffekt på noen av parameterne for vekst og utvikling (dvs. høyde, vekt, BMI, Tanner-skala, utprøvers vurdering av generell modning og utvikling) hos barn og ungdom med HeFH som fikk atorvastatinbehandling i løpet av den 3 år lange studien. Ved kontroll ble det ikke notert noen utprøvervurdert legemiddeleffekt for høyde, vekt, BMI etter alder eller kjønn.

TABELL 3 Lipidsenkende effekter av atorvastatin hos gutter og jenter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (mmol/l)

Tidspunkt	N	Total-kolesterol (SA)	LDL-kolesterol (SA)	HDL-kolesterol (SA)	Triglyserider (SA)	Apo-lipoprotein B (SA)#
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= totalkolesterol; LDL-C = low density lipoprotein kolesterol-C; HDL-C = high density lipoprotein kolesterol-C; TG = triglyserider; Apo B = apolipoprotein B; "Måned 36/ET" inkluderte endelige kontrolldata for studiedeltakere som avsluttet studien før det planlagte tidspunktet på 36 måneder, i tillegg til data for alle 36 måneder for studiedeltakere som fullførte deltakelsen i 36 måneder; "*" = måned 30 N for denne parameteren var 207; "**" = Baseline N for denne parameteren var 270; "***" = måned 36/ET N for denne parameteren var 243; "#" = g/l for apolipoprotein B.

Heterozygot familiær hyperkolesterolemi hos pediatriske pasienter i alderen 10 – 17 år

I en dobbeltblindet placebokontrollert studie etterfulgt av en åpen fase ble 187 gutter og postmenarche jenter i alderen 10 – 17 år (gjennomsnittlig alder 14,1 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (FH) eller alvorlig hyperkolesterolemi randomisert til atorvastatin (n=140) eller placebo (n=47) i 26 uker og deretter fikk alle atorvastatin i 26 uker. Dosen atorvastatin (én gang daglig) var 10 mg i de 4 første ukene og ble titrert opp til 20 mg dersom LDL-C-nivået var > 3,36

mmol/l. Atorvastatin senket plasmanivåene av total-C, LDL-C, triglyserider og apolipoprotein B signifikant i løpet av den dobbeltblinde fasen på 26 uker. Gjennomsnittlig oppnådd LDL-C verdi var 3,38 mmol/l (variasjonsbredde: 1,81 – 6,26 mmol/l) i atorvastatingruppen mot 5,91 mmol/l (variasjonsbredde: 3,93 – 9,96 mmol/l) i placebogruppen i løpet av den dobbeltblinde fasen på 26 uker.

Ytterligere en pediatrik studie med atorvastatin versus kolestipol hos pasienter i alder 10 – 18 år med hyperkolesterolemi viste at atorvastatin (n=25) ga en signifikant reduksjon av LDL-C ved uke 26 ($p<0,05$) sammenliknet med kolestipol (n=31).

I en ”compassionate use”-studie hos pasienter med alvorlig hyperkolesterolemi (inklusive homozygot hyperkolesterolemi) ble 46 pediatriske pasienter behandlet med atorvastatin som ble titrert opp basert på respons (noen forsøkspersoner fikk 80 mg atorvastatin per dag). Studien varte i 3 år og LDL-kolesterol ble senket med 36 %.

Langtidseffektene av atorvastatinbehandling i barndommen for å redusere morbiditet og mortalitet i voksen alder er ikke klarlagt.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency, EMA) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med atorvastatin hos barn i alder fra 0 til under 6 år i behandling av heterozygot hyperkolesterolemi og hos barn i alder 0 til under 18 år i behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi, blandet hyperkolesterolemi, primær hyperkolesterolemi og i forebygging av kardiovaskulære hendelser (se pkt. 4.2 for informasjon om bruk til barn).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Atorvastatin absorberes raskt etter oral administrering; maksimale plasmakonsentrasjoner (C_{max}) oppnås innen 1 til 2 timer. Omfanget av absorpsjonen øker proporsjonalt med atorvastatindosen. Etter oral administrering gir atorvastatin filmdrasjerte tabletter 95 % til 99 % biotilgjengelighet sammenliknet med peroral oppløsning. Den absolutte biotilgjengeligheten av atorvastatin er ca. 12 %, og den systemiske tilgjengeligheten av HMG-CoA-reduktase-hemmende aktivitet er ca. 30 %. Den lave systemiske tilgjengeligheten tilskrives presystemisk clearance i gastrointestinalslimhinnen og/eller første passasje-metabolisme i leveren.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum for atorvastatin er ca. 381 l. Atorvastatin er ≥ 98 % bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Atorvastatin metaboliseres av cytokrom P450 3A4 til orto- og parahydroksylerte derivater og ulike betaoksidasjonsprodukter. I tillegg til andre metabolismeveier blir disse produktene ytterligere metabolisert via glukuronidering. In vitro er hemming av HMG-CoA-reduktase av orto- og parahydroksylerte metabolitter tilsvarende som for atorvastatin. Omtrent 70 % av sirkulerende hemmende aktivitet for HMG-CoA-reduktase tilskrives aktive metabolitter.

Eliminasjon

Atorvastatin fjernes hovedsakelig i gallen etter hepatisk og/eller ekstrahepatisk metabolisme. Imidlertid synes ikke legemidlet å gjennomgå en betydelig enterohepatisk resirkulering. Gjennomsnittlig plasmahalveringstid for atorvastatin hos mennesker er ca. 14 timer. Halveringstiden for hemmende aktivitet for HMG-CoA-reduktase er omtrent 20 til 30 timer på grunn av bidraget av aktive metabolitter.

Atorvastatin er et substrat for leveropptakstransportørene, organisk anion-transporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1) og 1B3 (OATP1B3). Metabolittene til atorvastatin er substrater av OATP1B1. Atorvastatin er også identifisert som et substrat for efflukstransportørene P-glykoprotein (P-gp) og brystkrefresistensprotein (BCRP), noe som kan begrense absorpsjonen av atorvastatin i tarmen og utskillelsen av atorvastatin fra galleblæren.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Plasmakonsentrasjonene av atorvastatin og dets aktive metabolitter er høyere hos friske, eldre pasienter enn hos unge voksne, mens lipideffektene var sammenlignbare med det som ses i yngre pasientgrupper.

Pediatrisk populasjon

I en åpen 8-ukers studie ble Tanner-skala 1 (n=15) og Tanner-skala ≥ 2 (n=24) pediatriske pasienter (alder 6-17 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi og LDL-C ≥ 4 mmol/l ved baseline behandlet med henholdsvis atorvastatin 5 mg eller 10 mg tyggetabletter eller 10 eller 20 mg filmdrasjerte tabletter én gang daglig. Kroppsvekt var den eneste signifikante ko-variabelen i den farmakokinetiske modellen for atorvastatinpopulasjonen. Tilsynelatende oral clearance av atorvastatin hos pediatriske forsøkspersoner framsto som lik den hos voksne når den ble skalert allometrisk for kroppsvekt. Reduksjonen i LDL-C og TC som ble observert var forenlig med variasjonen av eksponering for atorvastatin og o-hydroksyatorvastatin.

Kjønn

Konsentrasjoner av atorvastatin og dets aktive metabolitter hos kvinner er forskjellig fra hos menn (kvinner: ca. 20 % høyere for $C_{\max}$ og ca. 10 % lavere for AUC). Disse forskjellene har ingen klinisk betydning, noe som resulterer i ingen klinisk signifikante forskjeller i lipideffekter hos menn og kvinner.

Nedsatt nyreinfunksjon

Nyresykdom har ingen innflytelse på plasmakonsentrasjonen eller lipideffekten av atorvastatin og dets aktive metabolitter.

Nedsatt leverfunksjon

Plasmakonsentrasjonene av atorvastatin og dets aktive metabolitter er betydelig økt (ca. 16-folds økning i $C_{\max}$ og ca. 11-folds økning i AUC) hos pasienter med kronisk alkoholisk leversykdom (Childs-Pugh B).

SLOC1B1-polymorfi

Hepatisk opptak av alle HMG-CoA-reduktasehemmere inkludert atorvastatin, involverer OATP1B1-transportøren. Hos pasienter med SLOC1B1-polymorfi er det risiko for økt eksponering av atorvastatin, noe som kan føre til en økt risiko for rhabdomyolyse (se pkt. 4.4). Polymorfi i genen som koder for OATP1B1 (SLCO1B1 c. 521CC) assosieres med en 2,4 ganger høyere atorvastatin eksponering (AUC) enn i individer uten denne genotype varianten (c.521TT). Et genetisk redusert hepatisk opptak av atorvastatin er også mulig hos disse pasientene. Mulige konsekvenser av denne effekten er ukjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Atorvastatin var negativ for mutagent og klastogent potensiale i et batteri av 4 *in vitro*-tester og 1 *in vivo*-assay. Atorvastatin var ikke karsinogent i rotter, men høye doser hos mus (resulterte i 6-11 ganger høyere AUC (0-24 timer) enn hos mennesker ved høyeste anbefalte dose) viste hepatocellulære adenom hos hanndyr og hepatocellulære karsinom hos hunndyr.

Det er i eksperimentelle dyrestudier vist at HMG-CoA-reduktasehemmere kan påvirke utviklingen av embryo eller foster. Hos rotter, kaniner og hunder hadde atorvastatin ingen effekt på fertilitet og var ikke teratogent, men ved toksiske doser for mor ble det likevel sett føtal toksisitet hos rotter og kaniner. Utviklingen av rotteavkom var forsinket og post-natal overlevelse redusert når mor ble eksponert for høye doser atorvastatin. I rotter er det vist overførsel via placenta. Hos rotter er plasmakonsentrasjonene av atorvastatin lik den i melk. Det er ikke kjent om atorvastatin eller dets metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Kalsiumkarbonat

Laktose (som monohydrat)

Krysskarmellosenatrium

Hydroksypropylcellulose

Polysorbat 80

Magnesiumstearat

Drasjering:

Hypromellose

Makrogol 6000

Titianiumdioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blister: 2 år.

HDPE-boks med skrukork: 2 år.

Etter første åpning av boks: 6 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen særlige oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

De filmdrasjerte tablettene er pakket i aluminium/aluminiumblister eller PVC/PE/PVDC/aluminiumblister og kartong eller i HDPE-bokser med tørkemiddel i lokket.

10 mg og 20 mg:

Pakningsstørrelser:

Aluminium/aluminiumblister:

7, 10, 15, 20, 28, 30, 50, 90, 98, 100 filmdrasjerte tabletter

PVC/PE/PVDC/aluminium-blister:

7, 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 filmdrasjerte tabletter

Boks:

100, 250 filmdrasjerte tabletter

40 mg:

Pakningsstørrelser:

Aluminium/aluminiumblister:

10, 15, 20, 28, 30, 50, 90, 98, 100 filmdrasjerte tabletter

PVC/PE/PVDC/aluminium-blister:

10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 filmdrasjerte tabletter

Boks:

100, 250 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Hexal A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 09-7257

20 mg: 09-7258

40 mg: 09-7260

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.10.2010

Dato for siste fornyelse: 10.06.2014

10. OPPDATERINGSDATO

05.01.2024