

1. LEGEMIDLETS NAVN

Atorvastatin Xiromed 10 mg tablett, filmdrasjert
Atorvastatin Xiromed 20 mg tablett, filmdrasjert
Atorvastatin Xiromed 40 mg tablett, filmdrasjert
Atorvastatin Xiromed 80 mg tablett, filmdrasjert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg atorvastatin (som atorvastatinkalsiumtrihydrat).
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg atorvastatin (som atorvastatinkalsiumtrihydrat).
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg atorvastatin (som atorvastatinkalsiumtrihydrat).
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 80 mg atorvastatin (som atorvastatinkalsiumtrihydrat).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 48,23 mg laktosemonohydrat.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 96,45 mg laktosemonohydrat.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 192,9 mg laktosemonohydrat.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 385,8 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Rund, bikonveks tablett med en delestrek på den ene siden og preget med 10 på den andre siden.
Diameter 7 mm \pm 0,2 mm
Rund, bikonveks tablett med en delestrek på den ene siden og preget med 20 på den andre siden.
Diameter 9,0 mm \pm 0,2 mm
Rund, bikonveks tablett med en delestrek på den ene siden og preget med 40 på den andre siden.
Diameter 11,0 mm \pm 0,3 mm
Rund, bikonveks tablett med en delestrek på den ene siden og preget med 80 på den andre siden.
Diameter 13,0 mm \pm 0,3 mm

Delestreken er kun ment for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tablettene, og ikke for å dele dem i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hyperkolesterolemi

Atorvastatin Xiromed er indisert som et tillegg til diett for å redusere forhøyet total kolesterol (total-C), LDL-kolesterol (LDL-C), 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 i Fredricksons klassifisering) når respons på diett og andre ikke-farmakologiske tiltak er utilstrekkelig.

Atorvastatin Xiromed er også indisert for å redusere total-C og LDL-C hos voksne med homozygot familiær hyperkolesterolemi som et tillegg til andre lipidsenkende behandlinger (f.eks. LDL-afereose) eller hvis slike behandlinger ikke er tilgjengelige.

Forebygging av kardiovaskulær sykdom

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pasienten skal settes på en standard kolesterolsenkende diett før det gis Atorvastatin Xiromed, og skal fortsette med denne dietten under behandling med Atorvastatin Xiromed.

Dosen skal tilpasses individuelt i henhold til LDL-C-nivåer ved baseline, målet for behandlingen og pasientens respons.

Den vanlige startdosen er 10 mg én gang daglig. Dosejustering skal foretas med minst 4 ukers mellomrom. Den maksimale dosen er 80 mg én gang daglig.

Primær hyperkolesterolemi og kombinert (blandet) hyperlipidemi

De fleste pasientene kan kontrolleres med Atorvastatin Xiromed 10 mg én gang daglig. En terapeutisk respons er tydelig innen 2 uker, og den maksimale terapeutiske responsen oppnås vanligvis innen 4 uker. Responsen opprettholdes under kronisk behandling.

Heterozygot familiær hyperkolesterolemi

Pasienter skal starte med Atorvastatin Xiromed 10 mg daglig. Dosen skal tilpasses individuelt og justeres hver 4. uke til 40 mg daglig. Deretter kan dosen enten økes til maksimalt 80 mg daglig eller en gallesyrebinde kan kombineres med 40 mg atorvastatin én gang daglig.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi

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

Dosering 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-afereose) hos disse pasientene, eller dersom slike behandlinger ikke er tilgjengelige.

Forebygging av kardiovaskulær sykdom

I primærprofylaksestudier var dosen 10 mg/dag. Det kan være nødvendig med høyere dosering for å oppnå (LDL-) kolesterolnivåer i henhold til gjeldende retningslinjer.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Atorvastatin Xiromed bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Atorvastatin Xiromed 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 cytomegalovirusinfeksjon, 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 er den samme som hos den generelle populasjonen ved anbefalte doser.

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. Dosejusteringen 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 fra 6 til 10 år, der data er hentet fra åpne studier. Atorvastatin er ikke indisert til behandling av pasienter under 10 år. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men det kan ikke gis noen doseringsanbefalinger.

Andre legemiddelformer/-styrker kan være mer egnet for denne populasjonen.

Administrasjonsmåte

Atorvastatin Xiromed er til oral administrasjon. Hver daglige dose atorvastatin gis på én gang og kan tas når som helst på dagen, med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Atorvastatin Xiromed 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 økning av serumtransaminaser som overskrider øvre normalgrense
- under graviditet, under amming og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker egnet prevensjonsmiddel (se pkt. 4.6)
- behandlet med de antivirale legemidlene mot hepatitt C, glekaprevir/pibrentasvir.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Levereffekter

Leverfunksjonstester bør utføres før behandlingsstart og deretter regelmessig. Hos pasienter som utvikler tegn eller symptomer på leverskade, må det tas leverfunksjonstester. Pasienter som utvikler forhøyede transaminasenivåer, bør overvåkes inntil tilstanden er normalisert. Dersom serumtransaminaser stiger til over 3 ganger øvre normalgrense (ULN) og forblir på dette nivået, anbefales dosereduksjon eller seponering av Atorvastatin Xiromed (se pkt. 4.8).

Atorvastatin Xiromed bør brukes med forsiktighet hos pasienter med høyt alkoholkonsum og/eller med leversykdom i anamnesen.

Slagforebygging ved aggressiv reduksjon i kolesterolnivåer (SPARCL)

I en post-hoc analyse av undertyper av slag hos pasienter uten koronar hjertesykdom (KHS), som nylig hadde hatt et slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), var det en høyere forekomst av hemoragisk slag hos pasienter som ble igangsatt på 80 mg atorvastatin sammenlignet med placebo. Den økte risikoen var spesielt bemerket hos pasienter med hemoragisk slag eller lakunært infarkt i anamnesen ved studiestart. Nytt-/risikoforholdet for atorvastatin 80 mg er usikker hos pasienter med hemoragisk slag eller lakunært infarkt i anamnesen. Den potensielle risikoen for hemoragisk slag skal vurderes nøye før behandlingsstart (se pkt. 5.1).

Effekter på skjelettmuskulatur

Atorvastatin kan, i likhet med HMG-CoA-reduktasehemmere, i sjeldne tilfeller påvirke skjelettmuskulaturen og forårsake myalgi, myositt og myopati som kan utvikle seg til rhabdomyolyse, en potensielt livstruende tilstand som karakteriseres av markert forhøyede kreatinkinasenivåer (CK) (> 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 karakteriseres klinisk ved vedvarende proksimal muskelsvakheter og forhøyet serumkreatinkinase, som vedvarer på tross av seponering av statinbehandlingen, positiv anti-HMG CoA reduktase antistoff og forbedring med immunsuppressive legemidler.

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 Xiromed skal seponeres ved forverring av symptomer. Tilbakefall når samme eller et annet statin ble (re-) administrert har blitt rapportert.

Før behandlingen

Atorvastatin bør forskrives med forsiktighet til pasienter med predisponerende faktorer for rhabdomyolyse. CK-nivået bør måles før oppstart av statinbehandling i følgende situasjoner:

- Nedsatt nyrefunksjon
- Hypotyreoidisme
- Personlig eller familiehistorikk med arvelige muskelsykdommer
- Tidligere muskeltoksistet med et statin eller fibrat
- Tidligere leversykdom og/eller ved høyt alkoholinntak
- Hos eldre (> 70 år) bør nødvendigheten av slike målinger vurderes i forhold til andre faktorer som disponerer for rhabdomyolyse
- Situasjoner der en økning i plasmanivåer kan forekomme, som interaksjoner (se pkt. 4.5) og spesielle populasjoner inkludert genetiske underpopulasjoner (se pkt. 5.2)

I slike situasjoner bør risikoen ved behandling vurderes i forhold til mulige fordeler, og klinisk overvåking er anbefalt.

Hvis nivået av CK er signifikant forhøyet (> 5 ganger øvre normalgrense), bør behandlingen ikke startes.

Måling av kreatinkinase

Kreatinkinase (CK) bør ikke måles etter kraftige fysiske anstrengelser eller når det foreligger andre plausible årsaker til forhøyet CK, da dette gjør tolkningen av resultatene vanskelig. Hvis CK er signifikant forhøyet i utgangspunktet (> 5 ganger øvre normalgrense), bør målingene gjøres på nytt innen de påfølgende 5 til 7 dagene for å bekrefte resultatet.

Under behandling

- Pasienter skal oppfordres til straks å kontakte lege dersom det skulle oppstå muskelsmerter, muskelkramper eller muskelsvakhet, spesielt hvis dette ledsages av malaise eller feber.
- Dersom slike symptomer oppstår under behandling med atorvastatin, bør CK-nivåene måles. Dersom disse nivåene er betydelig forhøyet (> 5 ganger øvre normalgrense), bør behandlingen seponeres.
- Dersom muskulære symptomer er alvorlige og gir daglig ubehag, selv om CK-nivåene er ≤ 5 x øvre normalgrense, bør seponering av behandlingen vurderes.
- Dersom symptomene blir borte og CK-nivåene normaliseres, kan det vurderes å gjenoppta behandlingen med atorvastatin, eller eventuelt å innføre et annet statin, men da med laveste dose og under nøye oppfølging.
- Atorvastatin skal seponeres hvis det oppstår klinisk signifikant forhøyning av CK-nivåene (> 10 ganger øvre normalgrense), eller hvis rhabdomyolyse diagnostiseres eller mistenkes.

Samtidig behandling med andre legemidler

Risikoen for rhabdomyolyse øker når atorvastatin administreres sammen med visse legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av atorvastatin, 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 osv.). Risikoen for myopati kan også øke ved samtidig bruk av gemfibrozil og andre fibrinsyrederivater, antivirale legemidler til behandling av hepatitt C (HCV) (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 administrering av disse legemidlene sammen med atorvastatin er nødvendig, bør nytte-/risikoverdien 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 overvåking 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 påbegynnes igjen 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 Xiromed 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 kjønnsmodning 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

Enkeltstående tilfeller av interstitiell lungesykdom er rapportert ved bruk av noen statiner, spesielt ved langtidsbehandling (se pkt. 4.8). Symptomer kan inkludere dyspné, ikke-produktiv hoste og svekket allmenntilstand (fatigue, vekttap og feber). Dersom det mistenkes at en pasient har utviklet interstitiell lungesykdom, skal statinbehandlingen seponeres.

Diabetes mellitus

Noen data tyder på at statiner som klasse øker glukosenivået i blodet og kan, hos noen pasienter med høy risiko for fremtidig diabetes, gi en grad av hyperglykemi der standard diabetesbehandling er nødvendig. Risikoen oppveies imidlertid av reduksjonen i vaskulær risiko med statiner, og bør derfor ikke være en grunn til å avslutte behandlingen med statiner. Risikopasienter (fastende glukose fra 5,6 til 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², forhøyede triglyserider, hypertensjon) bør overvåkes både klinisk og biokjemisk i henhold til nasjonale retningslinjer.

Hjelpestoffer

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

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 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 effluks transportør 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 administrering 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 administrering av atorvastatin med andre legemidler som har et potensial for å indusere myopati, som fibrinsyrederivater og ezetimib (se pkt. 4.4).

CYP3A4-hemmere

Potente CYP3A4-hemmere har vist å føre til markant økte konsentrasjoner av atorvastatin (se Tabell 1 og den spesifikke informasjonen under). Samtidig administrering av potente CYP3A4-hemmere (f.eks. ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, enkelte antivirale legemidler som brukes i behandling av HCV (f.eks.

elbasvir/grazoprevir) og andre hiv-proteasehemmere inkludert ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir osv.) bør om mulig unngås. I tilfeller der samtidig administrering av disse legemidlene og atorvastatin ikke kan unngås, bør det vurderes en lavere startdose og maksimaldose av atorvastatin og egnet klinisk overvåking 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 administrering med atorvastatin kan føre til økt eksponering for atorvastatin. Derfor bør en lavere maksimaldose av atorvastatin vurderes, og egnet klinisk overvåking av pasienten anbefales ved samtidig bruk med moderate CYP3A4-hemmere. Egnet klinisk overvåking er anbefalt etter oppstart eller ved dosejustering av hemmeren.

CYP3A4-indusere

Samtidig administrering av atorvastatin med indukere av cytokrom P450 3A (f.eks. efavirenz, rifampin, johannesurt) kan føre til variable reduksjoner i plasmakonsentrasjoner av atorvastatin. På grunn av den doble interaksjonsmekanismen til rifampicin (cytokrom P450 3A-induksjon og hemming av leveropptakstransportør OATP1B1), anbefales det at atorvastatin og rifampicin tas samtidig når de brukes sammen, da en forsinket administrering av atorvastatin etter administrering av rifampicin har blitt forbundet med en signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjoner av atorvastatin. Effekten av rifampin på atorvastatinkonsentrasjoner i hepatocytter er imidlertid ukjent, så hvis samtidig administrering 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 økt systemisk eksponering av atorvastatin (se Tabell 1). Effekten av hemming av leveropptakstransportører på atorvastatin-konsentrasjoner 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 er av og til forbundet 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

Monoterapi med ezetimib er forbundet med muskelrelaterte hendelser, inkludert rhabdomyolyse. Risikoen for disse hendelsene kan øke ved samtidig bruk av ezetimib og atorvastatin. Egnet klinisk overvåking 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 Xiromed.

Imidlertid var lipideffekten større når Atorvastatin Xiromed og kolestipol ble gitt samtidig enn når ett av legemidlene ble gitt alene.

Fusidinsyre

Risikoen for myopati, inkludert rbdomyolyse, 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 rbdomyolyse (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 pkt. 4.4).

Kolkisin

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

Virkning av atorvastatin på andre samtidig administrerte legemidler

Digoksin

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

Orale prevensjonsmidler

Samtidig administrasjon av Atorvastatin Xiromed og orale prevensjonsmidler ga økte plasmakonsentrasjoner av noretisteron og etinyløstradiol.

Warfarin

I en klinisk studie hos pasienter som fikk kronisk warfarinbehandling, førte samtidig administrering av atorvastatin 80 mg daglig og warfarin til en liten reduksjon på ca. 1,7 sekunder i protrombintiden de første 4 dagene av doseringen, 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 fastsettes før oppstart av atorvastatin hos pasienter som bruker antikoagulantia av kumarintypen, og ofte nok i begynnelsen av behandlingen for å sikre at det ikke oppstår signifikante endringer i protrombintiden. Når en stabil protrombintid er fastslått, kan protrombintiden overvåkes ved de vanlig anbefalte intervallene for pasienter på antikoagulantia av kumarintypen. Hvis dosen av atorvastatin endres eller behandlingen avsluttes, bør samme prosedyre gjentas. Atorvastatinbehandling har ikke blitt forbundet med blødninger eller med endringer i protrombintiden hos pasienter som ikke tar antikoagulantia.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne. Graden av interaksjoner hos den pediatrike populasjonen er ukjent. De ovennevnte interaksjonene som gjelder voksne, samt advarslene i pkt. 4.4, bør tas med i vurderingen for den pediatrike populasjonen.

Legemiddelinteraksjoner

Tabell 1: Virkning av samtidig administrerte legemidler på farmakokinetikken til atorvastatin

Samtidig administrert	Atorvastatin
------------------------------	---------------------

legemiddel og doseregime	Dose (mg)	Ratio av AUC ^{&}	Klinisk anbefaling [#]
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).
500 mg tipranavir 2 ganger daglig / 200 mg ritonavir 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 administrering med atorvastatin er nødvendig, må ikke 10 mg atorvastatin overskrides.
750 mg telaprevir hver 8. time, 10 dager	20 mg enkeltdose	7,9	Klinisk overvåking av disse pasientene anbefales
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dag, stabil dose	10 mg 1 gang daglig i 28 dager	8,7	
400 mg lopinavir 2 ganger daglig / 100 mg ritonavir 2 ganger daglig, 14 dager	20 mg 1 gang daglig i 4 dager	5,9	I tilfeller der samtidig administrering med atorvastatin er nødvendig, anbefales lave vedlikeholdsdoser av atorvastatin.
500 mg klaritromycin 2 ganger daglig, 9 dager	80 mg 1 gang daglig i 8 dager	4,5	Ved atorvastatindoser som overskrider 20 mg, anbefales klinisk overvåking av disse pasientene.
400 mg saquinavir 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 minutter etter atorvastatindosering	40 mg 1 gang daglig i 4 dager	3,9	I tilfeller der samtidig administrering med atorvastatin er nødvendig, anbefales lave vedlikeholdsdoser av atorvastatin.
300 mg darunavir 2 ganger daglig / 100 mg ritonavir 2 ganger daglig, 9 dager	10 mg 1 gang daglig i 4 dager	3,4	Ved atorvastatindoser som overskrider 40 mg, anbefales klinisk overvåking av disse pasientene.
200 mg itraconazol 1 gang daglig, 4 dager	40 mg enkeltdose	3,3	
700 mg fosamprenavir 2 ganger daglig / 100 mg ritonavir 2 ganger daglig, 14 dager	10 mg 1 gang daglig i 4 dager	2,5	
1400 mg fosamprenavir 2 ganger daglig, 14 dager	10 mg 1 gang daglig i 4 dager	2,3	

Samtidig administrert legemiddel og doseregime	Atorvastatin		
	Dose (mg)	Ratio av AUC ^{&}	Klinisk anbefaling [#]
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 1 gang daglig i 10 dager	20 mg, enkeltdose	3,29	Atorvastatindosen skal ikke overskride en daglig dose på 20 mg ved samtidig administrasjon av legemidler som inneholder letermovir
1250 mg nelfinavir 2 ganger daglig, 14 dager	10 mg 1 gang daglig i 28 dager	1,74	Ingen spesielle anbefalinger
240 ml grapefruktjuice 1 gang daglig*	40 mg enkeltdose	1,37	Samtidig inntak av store mengder grapefruktjuice og atorvastatin anbefales ikke.
240 mg diltiazem 1 gang daglig, 28 dager	40 mg enkeltdose	1,51	Etter oppstart eller ved dosejustering av diltiazem anbefales egnet klinisk overvåking av disse pasientene.
500 mg erytromycin 4 ganger daglig, 7 dager	10 mg enkeltdose	1,33	Lavere maksimaldose og kliniske overvåking av disse pasientene anbefales.
10 mg amlodipin, enkeltdose	80 mg enkeltdose	1,18	Ingen spesielle anbefalinger.
300 mg cimetidin 4 ganger daglig, 2 uker	10 mg 1 gang daglig i 2 uker	1,00	Ingen spesielle anbefalinger.
Kolestipol 10 g 2 ganger daglig, 28 uker	40 mg 1 gang daglig i 28 uker	0,74**	Ingen spesielle anbefalinger.
Antacida suspensjon med magnesium og aluminium hydroksider, 30 ml 4 ganger daglig, 17 dager	10 mg 1 gang daglig i 15 dager	0,66	Ingen spesielle anbefalinger.
600 mg efavirenz 1 gang daglig, 14 dager	10 mg i 3 dager	0,59	Ingen spesielle anbefalinger.
600 mg rifampin 1 gang daglig, 7 dager (administrert samtidig)	40 mg enkeltdose	1,12	Hvis samtidig administrering ikke kan

Samtidig administrert legemiddel og doseregime	Atorvastatin		
	Dose (mg)	Ratio av AUC ^{&}	Klinisk anbefaling [#]
600 mg rifampin 1 gang daglig, 5 dager (separate doser)	40 mg enkeltdose	0,20	unngås, anbefales det at atorvastatin og rifampin tas samtidig på samme tid. Klinisk overvåking anbefales også.
600 mg gemfibrozil 2 ganger daglig, 7 dager	40 mg enkeltdose	1,35	Lavere startdose og kliniske overvåking av disse pasientene anbefales.
160 mg fenofibrat 1 gang daglig, 7 dager	40 mg enkeltdose	1,03	Lavere startdose og klinisk overvåking av disse pasientene anbefales.
800 mg boceprevir 3 ganger daglig, 7 dager	40 mg enkeltdose	2,3	Lavere startdose og klinisk overvåking av disse pasientene anbefales. Atorvastatindosen skal ikke overstige en daglig dose på 20 mg ved samtidig administrering med boceprevir.

[&] 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 av CYP3A4. Inntak av ett 240 ml glass 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 aktive (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 samtidig administrerte legemidler

Atorvastatin og doseregime	Samtidig administrert legemiddel		
	Legemiddel/dose (mg)	Ratio av AUC ^{&}	Klinisk anbefaling
80 mg 1 gang daglig i 10 dager	0,25 mg digoksin 1 gang daglig, 20 dager	1,15	Pasienter som tar digoksin bør overvåkes nøye.
40 mg 1 gang daglig i 22 dager	Oralt prevensjonsmiddel 1 gang daglig, 2 måneder - 1 mg noretindron - 35 mikrog etinyløstradiol	1,28 1,19	Ingen spesielle anbefalinger.
80 mg 1 gang daglig i 15 dager	* 600 mg fenazon, enkeltdose	1,03	Ingen spesielle anbefalinger

Atorvastatin og doseregime	Samtidig administrert legemiddel		
	Legemiddel/dose (mg)	Ratio av AUC ^{&}	Klinisk anbefaling
10 mg enkeltdose	500 mg tipranavir 2 ganger daglig / 200 mg ritonavir 2 ganger daglig, 7 dager	1,08	Ingen spesielle anbefalinger
10 mg, 1 gang daglig i 4 dager	1400 mg fosamprenavir 2 ganger daglig, 14 dager	0,73	Ingen spesielle anbefalinger
10 mg 1 gang daglig i 4 dager	700 mg fosamprenavir 2 ganger daglig / 100 mg ritonavir 2 ganger daglig, 14 dager	0,99	Ingen spesielle anbefalinger

[&] Representerer ratio av behandlinger (samtidig administrert legemiddel pluss atorvastatin versus

atorvastatin alene).

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke hensiktsmessig prevensjon under behandlingen (se pkt. 4.3). Graviditet Atorvastatin Xiromed er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3). Sikkerhet hos gravide kvinner har ikke blitt fastslått. Ingen kliniske studier med atorvastatin er utført på gravide kvinner. Sjeldne rapporter om 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 kolesterolbiosyntese. Aterosklerose er en kronisk prosess, og vanligvis bør seponering av lipidsenkende legemidler under graviditeten ha liten effekt på langtidsrisikoen forbundet med primær hyperkolesterolemi.

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

Amming

Det er ikke kjent om atorvastatin eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Hos rotter var konsentrasjonene av atorvastatin og dets aktive metabolitter i plasma omtrent som i melk (se pkt. 5.3). På grunn av potensialet for alvorlige bivirkninger skal kvinner som tar Atorvastatin Xiromed ikke amme barna sine (se pkt. 4.3). Atorvastatin er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Fertilitet

I dyrestudier hadde ikke atorvastatin noen effekt på fertilitet hos hann- eller hunddyr (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

I databasen for den placebokontrollerte studien av atorvastatin med 16066 (8755 Atorvastatin Xiromed vs. 7311 placebo) pasienter med gjennomsnittlig behandlingstid på 53 uker, avsluttet 5,2 % av pasientene på atorvastatin behandlingen pga. bivirkninger sammenlignet med 4,0 % av pasientene på placebo.

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

Beregnet frekvens for bivirkninger er rangert ved bruk av følgende konvensjoner: vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), 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: anafylakse.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: hyperglykemi.

Mindre vanlige: hypoglykemi, vektøkning, anoreksi.

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: mareritt, søvnløshet.

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: hodepine.

Mindre vanlige: svimmelhet, parestesier, hypoestesi, smaksforstyrrelser, amnesi.

Sjeldne: perifer nevropati.

Frekvens ikke kjent: Myasthenia gravis

Øyesykdommer

Mindre vanlige: uklart syn.

Sjeldne: synsforstyrrelser.

Frekvens ikke kjent: Okulær myasteni

Sykdommer i øre og labyrint

Mindre vanlige: tinnitus.

Svært sjeldne: hørselstap.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: faryngolaryngal smerte, epistaksis.

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: konstipasjon, flatulens, dyspepsi, kvalme, diaré.

Mindre vanlige: oppkast, smerter i øvre og nedre abdomen, raping, pankreatitt.

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige: hepatitt.

Sjeldne: kolestase.
Svært sjeldne: leversvikt.

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: urtikaria, hudutslett, kløe, alopesi.
Sjeldne: angionevrotisk ødem, bulløs dermatitt 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, ryggmerter.
Mindre vanlige: nakkesmerter, muskelfatigue.
Sjeldne: myopati, myositt, rhabdomyolyse, muskelruptur, tendonopati, 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: malaise, asteni, brystmerter, perifert ødem, fatigue, feber.

Undersøkelser

Vanlige: unormale leverfunksjonstester, forhøyet blod kreatin kinase.
Mindre vanlig: positiv test for hvite blodceller i urin.

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

Forhøyde serumnivåer av kreatinkinase (CK) mer enn 3 ganger øvre normalgrense oppsto hos 2,5 % av pasientene på Atorvastatin Xiromed, i likhet med andre HMG-CoA-reduktasehemmere i kliniske studier. Nivåer som var 10 ganger høyere enn øvre normalnivå, oppsto hos 0,4 % av pasientene behandlet med Atorvastatin Xiromed (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 kjønnsmodning 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 < 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 forventet å være lik som hos voksne.

Følgende bivirkninger har vært rapportert med noen statiner:

- Seksuell dysfunksjon.
- Depresjon.
- Enkeltstående tilfeller av interstitiell lungesykdom, spesielt ved langtidsbehandling (se pkt. 4.4).
- Diabetes mellitus: Frekvensen avhenger av forekomst eller fravær av risikofaktorer (fastende blodglukose $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², forhøyede triglyserider, tidligere 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 ved overdosering av Atorvastatin Xiromed finnes ikke. Ved overdosering skal pasienten behandles symptomatisk og støttende tiltak iverksettes etter behov. Leverfunksjonsprøver og CK-nivåer i serum skal overvåkes. Grunnet utstrakt atorvastatinbinding til plasmaproteiner forventes det ikke at hemodialyse signifikant øker utskillelsen av atorvastatin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Atorvastatin er en selektiv, konkurrerende HMG-CoA-reduktasehemmer, som er det hastighetsbegrensende enzym ved omdannelsen av 3-hydroksy-3-metyl-glutaryl-koenzym A til mevalonat, som er et forstadium til ulike steroler, inkludert kolesterol. Triglyserider og kolesterol i leveren inkorporeres i VLDL (Very Low Density Lipoprotein), utskilles i plasma og transporteres til perifere vev. LDL (Low Density Lipoprotein) dannes fra VLDL og kataboliseres primært via reseptoren med høy affinitet for LDL (LDL-reseptor).

Atorvastatin senker plasmanivåene av kolesterol og lipoproteiner ved å hemme HMG-CoA-reduktase og deretter kolesterolbiosyntesen i leveren. Samtidig øker antall hepatiske LDL-reseptorer på celleoverflaten i leveren, hvilket resulterer i økt opptak og nedbrytning av LDL.

Atorvastatin reduserer LDL-produksjonen og antall LDL-partikler. Atorvastatin gir en markert og vedvarende økning av LDL-reseptoraktivitet kombinert med en fordelaktig endring i kvaliteten til de sirkulerende LDL-partiklene. Atorvastatin reduserer effektivt LDL-C hos et flertall av pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi, en populasjon som vanligvis ikke responderer på lipidsenkende legemidler.

Atorvastatin har i en dose-responsstudie vist seg å redusere konsentrasjonen av total-C (30-46 %), LDL-C (41-61 %), apolipoprotein B (34-50 %) og triglyserider (14-33 %), og samtidig gi varierende økning i HDL-C samt apolipoprotein A1. Disse resultatene er sammenfallende hos pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi, ikke-familiære former av hyperkolesterolemi og kombinert hyperlipidemi, inkludert pasienter med ikke-insulinavhengig diabetes mellitus.

Reduksjon av total-C, LDL-C og apolipoprotein B er vist å redusere risikoen for kardiovaskulær sykdom og kardiovaskulær dødelighet.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi

I en 8 ukers åpen multisenterstudie av legemiddel under utprøving med en valgfri forlengelsesfase av variabel lengde, var 335 pasienter inkludert, og 89 av disse var identifisert som pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi. For disse 89 pasientene var gjennomsnittlig reduksjon in LDL-C ca. 20 %. Atorvastatin ble administrert i doser på opptil 80 mg/dag.

Aterosklerose

I REVERSAL-studien (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering) ble effekten av intensiv lipidsenkning med 80 mg atorvastatin og standard grad av lipidsenkning med 40 mg pravastatin på koronar aterosklerose undersøkt ved hjelp av intravaskulær ultralyd (IVUS) under angiografi, hos pasienter med koronar hjertesykdom. I denne randomiserte, dobbeltblinde, multisenterstudien ble IVUS utført ved baseline og etter 18 måneder hos 502 pasienter. I atorvastatingruppen (n = 253) var det ingen progresjon av aterosklerosen.

Median prosentvis endring fra baseline, i totalt ateromvolum (det primære studiekriteriet) 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 lipidsenkning på kardiovaskulære endepunkter (f.eks. behov for revaskularisering, ikke-fatale myokardinfarkt, koronar død) ble ikke undersøkt i denne studien.

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

Studieresultatene ble oppnådd med dosestyrken på 80 mg. De kan derfor ikke ekstrapoleres til de lavere dosestyrkene.

Sikkerhets- og tolerabilitetsprofilene til de to behandlingsgruppene var sammenlignbare.

Effekten av intensiv lipidsenkning på viktige kardiovaskulære endepunkter ble ikke undersøkt i denne studien. Derfor er den kliniske betydningen av disse avbildningene når det gjelder den primære og sekundære forebyggingen av kardiovaskulære hendelser ukjent.

Akutt koronarsyndrom

I MIRACL-studien ble 80 mg atorvastatin evaluert hos 3086 pasienter (atorvastatin n = 1538; placebo n = 1548) med akutt koronarsyndrom (non-Q-bølge myokardinfarkt eller ustabil angina). Behandling ble igangsatt 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 uansett årsak, ikke-fatale myokardinfarkt, gjenopplivning etter hjertestans, eller angina pectoris med myokardiskemi som krevde sykehusinnleggelse, noe som indikerer en risikoreduksjon på 16 % (p = 0,048). Dette skyldtes i hovedsak en 26 % reduksjon i gjeninnleggelser 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 pkt. 4.8.

Forebygging av kardiovaskulær sykdom

Effekten av atorvastatin på fatal og ikke-fatal koronar hjertesykdom ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Pasientene hadde hypertensjon, var i alderen 40-79 år, uten tidligere hjerteinfarkt eller behandling for angina, og med TC-nivåer på $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Alle pasientene hadde minst 3 av de forhåndsdefinerte kardiovaskulære risikofaktorene: mannlig kjønn, alder ≥ 55 år, røyking, diabetes, historikk med koronarsykdom i nærmeste familie, TC: HDL-C > 6 , perifer vaskulær sykdom, venstre ventrikkellhypertrofi, tidligere cerebrovaskulær hendelse, spesifikke EKG-unormalheter, proteinuri/mikroalbuminuri. Ikke alle de inkluderte pasientene ble estimert til å ha høy risiko for en første kardiovaskulær hendelse.

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

Den absolutte og relative risikoreduksjonseffekten med atorvastatin var som følger:

Hendelse	Relativ risikoreduksjon (%)	Ant. hendelser (atorvastatin vs. placebo)	Absolutt risikoreduksjon ¹ (%)	p-verdi
Fatalt KHS pluss ikke-fatalt MI	36 %	100 vs. 154	1,1 %	0,0005
Totale kardiovaskulære hendelser og revaskulariseringsprosedyrer	20 %	389 vs. 483	1,9 %	0,0008
Totale koronare hendelser	29 %	178 vs. 247	1,4 %	0,0006

¹Basert på forskjeller i forekomst av alvorlige hendelser i løpet av en median oppfølgingstid på 3,3 år. KHS = koronar hjertesykdom; MI = myokardinfarkt.

Total mortalitet og kardiovaskulær mortalitet ble ikke signifikant redusert (185 vs. 212 hendelser, p = 0,17 og 74 vs. 82 hendelser, p = 0,51). I undergruppeanalysen etter kjønn (81 % menn, 19 % kvinner), ble en fordelaktig effekt av atorvastatin sett hos menn, men kunne ikke fastslås hos kvinner. Dette kan skyldes den lave hendelsesfrekvensen i den kvinnelige undergruppen. Den totale og kardiovaskulære mortaliteten var numerisk høyere hos kvinnelige pasienter (38 mot 30 og 17 mot 12), men dette var ikke statistisk signifikant. Antihypertensiv behandling ved baseline hadde signifikant betydning for behandlingsresultatene. Det primære endepunktet (fatal KHS pluss ikke-fatalt MI) ble redusert signifikant med atorvastatin hos pasienter som ble 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 undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenterstudie, CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), hos pasienter som hadde type 2 diabetes, var i alderen 40-75 år, uten tidligere kardiovaskulær sykdom og med LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) og TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Alle pasientene hadde minst 1 av følgende risikofaktorer: hypertensjon, aktiv røyker, retinopati, mikro- eller makroalbuminuri.

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

Den absolutte og relative risikoreduksjonseffekten med atorvastatin var som følger:

Hendelse	Relativ risikoreduksjon (%)	Ant. hendelser (atorvastatin vs. placebo)	Absolutt risikoreduksjon ¹ (%)	p-verdi
Alvorlige kardiovaskulære hendelser (fatalt og ikke-fatalt AMI, stumt MI, akutt KHS-død, ustabil angina, CABG, PTCA, revaskularisering, slag)	37 %	83 vs. 127	3,2 %	0,0010
MI (fatalt og ikke-fatalt AMI, stumt MI)	42 %	38 vs. 64	1,9 %	0,0070
Slag (fatalt og ikke-fatalt)	48 %	21 vs. 39	1,3 %	0,0163

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

AMI = akutt myokardinfarkt; CABG = koronar bypassoperasjon; KHS = koronar hjertesykdom, MI = myokardinfarkt; PTCA = perkutan transluminal koronar angioplastikk.

Det var ingen bevist forskjell i behandlingseffekt etter pasientens kjønn, alder eller baseline LDL-C. En fordelaktig tendens ble sett vedrørende mortalitetsrate (82 dødsfall i placebogruppen sammenlignet med 61 dødsfall i atorvastatingruppen, $p = 0,0592$).

Tilbakevendende slag

I SPARCL studien (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) ble effekten av 80 mg atorvastatin daglig eller placebo på slag, evaluert hos 4731 pasienter som hadde hatt slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA) i løpet av de siste 6 månedene, og uten koronar hjertesykdom (KHS) i anamnesen. Pasientene var 60 % menn, 21-92 år (gjennomsnittlig alder 63 år), og hadde en gjennomsnittlig LDL på 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Gjennomsnittlig LDL-C var 73 mg/dl (1,9 mmol/l) under behandling med atorvastatin og 129 mg/dl (3,3 mmol/l) ved behandling med placebo. Gjennomsnittlig oppfølging var 4,9 år.

80 mg atorvastatin reduserte risikoen for det primære endepunktet fatalt eller ikke-fatalt slag 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 korrigeringsfaktor ved baseline) sammenlignet med placebo. Total mortalitet var 9,1 % (216/2365) for atorvastatin versus med 8,9 % (211/2366) for placebo.

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

- Risikoen for hemoragisk slag var økt hos pasienter som da de gikk inn i studien tidligere hadde hatt hemoragisk slag (7/45 for atorvastatin versus med 2/48 for placebo; HR 4,06, 95 % KI, 0,84-19,57), og risikoen for iskemisk slag var lik for begge grupper (3/45 for atorvastatin versus 2/48 for placebo; HR 1,64; 95 % KI, 0,27-9,82).
- Risikoen for hemoragisk slag var økt hos pasienter som da de gikk inn i studien tidligere hadde hatt lakunært infarkt (20/708 for atorvastatin versus med 4/701 for placebo; HR 4,99, 95 % KI, 1,71-14,61), men risikoen for iskemisk slag var også redusert hos disse pasientene (79/708 for atorvastatin versus 102/701 for placebo; HR 0,76; 95 % KI, 0,57-1,02). Det er mulig at totalrisikoen for slag er økt hos pasienter som tidligere har hatt lakunært slag og som får 80 mg atorvastatin daglig.

Mortalitet uansett årsak var 15,6 % (7/45) for atorvastatin versus 10,4 % (5/48) i undergruppen av pasienter med tidligere hemoragisk slag. Mortalitet uansett årsak var 10,9 % (77/708) for atorvastatin versus 9,1 % (64/701) for placebo i undergruppen av pasienter med tidligere lakunært infarkt.

Pediatrik populasjon

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

En 8-ukers åpen studie som evaluerte farmakokinetikk, farmakodynamikk, sikkerhet og tolerabilitet for atorvastatin ble utført med barn og ungdom som hadde genetisk bekreftet heterozygot familiær hyperkolesterolemi og LDL-C \geq 4 mmol/l ved baseline. Totalt 39 barn og ungdom i alderen 6 til 17 år ble inkludert. Kohort A omfattet 15 barn i alderen 6 til 12 år på Tanner-skala 1. Kohort B omfattet 24 barn i alderen 10 til 17 år på Tanner-skala \geq 2.

Startdosen av atorvastatin var 5 mg daglig som en tyggetablett i Kohort A, og 10 mg daglig som en tablettformulering i Kohort B. Atorvastatindosen kunne dobles hvis en studiedeltaker ikke hadde nådd behandlingsmålet på LDL-C < 3,35 mmol/l i uke 4, og hvis atorvastatin var godt tolerert.

Gjennomsnittlige verdier for LDL-C, TC, VLDL-C og Apo B ble redusert i løpet av 2 uker hos alle studiedeltakerne. Hos studiedeltakere der dosen ble doblet, ble ytterligere nedgang observert så tidlig som i uke 2, ved frste vurdering etter doseeskalering. Gjennomsnittlige prosentvise reduksjoner i lipidparametere var lik for begge kohorter, uavhengig av om studiedeltakerne forble på startdosen eller om den innledende dosen ble doblet. I uke 8 var gjennomsnittlig prosentvis reduksjon fra baseline LDL-C og TC henholdsvis omtrent 40 % og 30 % for alle 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 \geq 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)***

SA = standardavvik. "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 postmenarke 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 med atorvastatin (én gang daglig) var 10 mg i de 4 første ukene, og 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 signifikant i løpet av den dobbeltblindede fasen på 26 uker. Gjennomsnittlig oppnådd LDL-C-verdi var 3,38 mmol/l (område: 1,81-6,26 mmol/l) i atorvastatingruppen sammenlignet med 5,91 mmol/l (område: 3,93-9,96-mmol/l) i placebogruppen i løpet av den dobbeltblindede fasen på 26 uker.

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

En compassionate use studie hos pasienter med alvorlig hyperkolesterolemi (inklusive homozygot hyperkolesterolemi) inkluderte 46 pediatriske pasienter behandlet med atorvastatin som ble titrert opp i henhold til respons (noen studiedeltakere fikk 80 mg atorvastatin per dag). Studien varte i 3 år, og LDL-kolesterol ble redusert med 36 %.

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Atorvastatin absorberes raskt etter peroral administrering, maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) inntreffer innen 1 til 2 timer. Absorpsjonsgraden øker proporsjonalt med atorvastatindose. Etter oral administrering er atorvastatin filmdrasjerte tabletter 95 % – 99 % biotilgjengelige sammenlignet med den orale oppløsningen. Den absolutte biotilgjengeligheten til atorvastatin er ca. 12 %, og den systemiske tilgjengelighet til HMG-CoA reductasehemmeraktivitet er ca. 30 %. Den lave systemiske biotilgjengeligheten tilskrives presystemisk clearance i den gastrointestinale mukosa og/eller hepatisk førstepassasjemetabolisme.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum for atorvastatin er ca. 381 liter. Atorvastatin bindes ≥ 98 % til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Atorvastatin metaboliseres av cytokrom P450 3A4 til orto- og parahydroksylerte derivater samt ulike beta-oksidasjonsprodukter. I tillegg til andre nedbrytningsveier blir disse produktene metabolisert via glukoronidering. In-vitro hemmes HMG-CoA-reduktase like mye av orto- og parahydroksylerte metabolitter som av atorvastatin. Omtrent 70 % av sirkulerende HMG-CoA-reduktasehemmende aktivitet tilskrives aktive metabolitter.

Eliminasjon

Atorvastatin elimineres primært i gallen etter hepatisk og/eller ekstrahepatisk metabolisme. Det ser imidlertid ikke ut til at atorvastatin gjennomgår signifikant enterohepatisk resirkulering.

Gjennomsnittlig halveringstid for atorvastatin hos mennesker er ca. 14 timer. Halveringstiden for HMG-CoA-reduktasehemmende aktivitet er ca. 20–30 timer som følge av medvirkning 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 i tarmen og utskillelsen av atorvastatin fra galleblæren.

Spesielle populasjoner

Eldre

Plasmakonsentrasjonen av atorvastatin og dets aktive metabolitter er høyere hos friske eldre personer enn hos yngre voksne, mens effekten på lipidene er sammenlignbar med den som sees hos yngre pasientgrupper.

Pediatrik populasjon

I en åpen 8-ukers studie ble pediatriske pasienter (alder 6-17 år) i Tanner-skala 1 (n = 15) og Tanner-skala ≥ 2 (n = 24) 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 kovariabelen i den farmakokinetiske modellen for atorvastatinpopulasjonen. Tilsynelatende oral clearance av atorvastatin hos pediatriske studiedeltakere fremsto som lik den hos voksne når den ble skalert allometrisk etter kroppsvekt. Konsistente reduksjoner i LDL-C og TC ble observert for alle eksponeringer for atorvastatin og o-hydroksyatorvastatin.

Kjønn

Konsentrasjonene 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 signifikans og resulterte ikke i noen klinisk signifikante forskjeller i den lipidregulerende effekten hos menn og kvinner.

Nedsatt nyrefunksjon

Nyresykdom påvirker ikke plasmakonsentrasjoner eller lipideffekter av atorvastatin og dets aktive metabolitter.

Nedsatt leverfunksjon

Plasmakonsentrasjonene av atorvastatin og dets aktive metabolitter øker markert (ca. 16 ganger økning i C_{max} og 11 ganger økning i AUC) hos pasienter med kronisk alkoholisk leversykdom (Child-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 genkodingen OATP1B1 (SLCO1B1 c. 521CC) er forbundet med en 2,4-ganger høyere atorvastatineksponering (AUC) enn hos personer uten denne genotypevarianten (c.521TT). Et genetisk redusert hepatisk opptak av atorvastatin er også mulig hos disse pasientene. Mulige konsekvenser for 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*-analyse. Atorvastatin ble ikke funnet å være karsinogent hos rotter, men høye doser hos mus (som resulterte i 6-11 ganger høyere AUC₀₋₂₄ timer enn det som ble oppnådd hos mennesker ved høyeste anbefalte dose) viste hepatocellulære adenom hos hanndyr og hepatocellulære karsinom hos hunddyr.

I eksperimentelle dyrestudier er det 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. Ved toksiske doser for mor ble det imidlertid sett føtal toksisitet hos rotter og kaniner. Utviklingen av rotteavkom var forsinket og postnatal overlevelse redusert når mor ble eksponert for høye doser atorvastatin. Hos rotter er det påvist overførsel via placenta. Hos rotter er plasmakonsentrasjonene av atorvastatin lik den i melk. Det er ukjent om atorvastatin eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kjerne:

Kalsiumkarbonat, E170
Mikrokrystallinsk cellulose, E460
Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium
Kopovidon
Krysspovidon
Magnesiumstearat, E470b
Natriumlaurylsulfat
Silika, kolloidal vannfri
Talkum

Filmdrasjering:

Hypromellose E464
Makrogol 400
Titandioksid, E171

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

HDPE flasker: Krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Transparente aluminium (PVC/PE/PVDC) blisterbrett
Pakningsstørrelser med 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 og 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Orientert polyamid-aluminium-polyvinylklorid (PVC)/aluminiumsfolieblister
Pakningsstørrelser 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 og 100 filmdrasjerte tabletter.

HDPE-flaske med silikagel-tørkemiddel i polypropylenheten.
Pakningsstørrelser 105 og 112 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley med datterselskap Xiromed
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11466
16-11467
16-11468
16-11469

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. juli 2017
Dato for første siste fornyelse: 17.12.2021

10. OPPDATERINGSDATO

08.12.2023