

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Atorvastatin Krka 10 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg atorvastatin som atorvastatinkalsium.

Atorvastatin Krka 20 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg atorvastatin som atorvastatinkalsium.

Atorvastatin Krka 40 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg atorvastatin som atorvastatinkalsium.

Hjelpestoff med kjent effekt:

	10 mg tabletter	20 mg tabletter	40 mg tabletter
Laktosemonohydrat (mg/tablett)	56,9 mg	113,8 mg	227,6 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

10 mg tabletter: Hvite, runde, lett konvekse, med skråkant, med diameter på 6 mm.

20 mg tabletter: Hvite, runde, lett konvekse, med skråkant, med diameter på 8 mm.

40 mg tabletter: Hvite, runde, lett konvekse, med skråkant, med diameter på 10 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hyperkolesterolemi

Atorvastatin Krka er indisert som tillegg til diett for reduksjon av forhøyet totalkolesterol (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 Fredrickson-klassifisering), når respons på diett og andre ikke-farmakologiske tiltak er utilstrekkelig.

Atorvastatin Krka er også indisert for å redusere totalkolesterol, og LDL-kolesterol hos voksne med homozygot familiær hyperkolesterolemi som tillegg til annen lipidsenkende behandling (f.eks. LDL-aferease), eller hvis slik behandling ikke er tilgjengelig.

Forebygging av kardiovaskulær sykdom

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pasienten skal settes på standard kolesterolsenkende diett før behandling med Atorvastatin Krka initieres, og skal fortsette med dietten under behandling med Atorvastatin Krka.

Dosen bør individualiseres basert på LDL-kolesterolnivå ved behandlingsstart, behandlingsformål, og pasientrespons.

Den vanlige startdosen er 10 mg én gang daglig. Dosejustering bør foretas med minst 4 ukers mellomrom. Maksimaldosen er 80 mg én gang daglig.

Primær hyperkolesterolemi og kombinert (blandet) hyperlipidemi

De fleste pasienter kan kontrolleres med Atorvastatin Krka 10 mg én gang daglig. Terapeutisk respons sees innen 2 uker, og maksimal terapeutisk respons oppnås vanligvis innen 4 uker. Responsen opprettholdes ved langtidsbehandling.

Heterozygot familiær hyperkolesterolemi

Pasientene bør starte med Atorvastatin Krka 10 mg daglig. Dosen bør individualiseres og justeres hver 4. uke til 40 mg daglig. Deretter kan dosen økes til maksimalt 80 mg daglig, eller en gallesyrebinde (resin) kan kombineres med 40 mg atorvastatin én gang daglig.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi

Det foreligger kun begrensede data (se pkt. 5.1).

Dosen av atorvastatin hos pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi er 10 til 80 mg daglig (se pkt. 5.1). Atorvastatin skal brukes som tillegg til annen lipidsenkende behandling (f.eks. LDL-aferease) hos disse pasientene, eller hvis slik behandling ikke er tilgjengelig.

Forebygging av kardiovaskulær sykdom

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

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

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

Eldre

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

Bruk hos pediatrik populasjon

Hyperkolesterolemi:

Behandling av pediatrik populasjon bør kun foretas av leger med erfaring innen behandling av pediatrik hyperlipidemi, og pasientene bør revurderes regelmessig for å sjekke utviklingen.

For pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi som er 10 år og eldre, er anbefalt startdose av atorvastatin 10 mg daglig (se pkt. 5.1). Dosen kan økes til 80 mg daglig basert på respons og toleranse. Dosen bør tilpasses individuelt og baseres på anbefalt behandlingsmål. Justeringer skal utføres med intervaller på 4 uker eller mer. Dosetitreringen til 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 bedre egnet for denne populasjonen.

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).

Administrasjonsmåte

Atorvastatin Krka er til oral administrasjon. Hele døgndosen av atorvastatin tas på én gang og kan tas når som helst på dagen, med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Atorvastatin Krka 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 normalverdi.
- under graviditet, under amming og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker egnet prevensjon (se pkt. 4.6).
- behandlet med de antivirale legemidlene mot hepatitt C, glekaprevir/pibrentasvir.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt leverfunksjon

Leverfunksjonsprøver bør tas før behandlingsstart og deretter regelmessig. Leverfunksjonsprøver skal tas hos pasienter som utvikler tegn, eller symptomer på leverskade. Pasienter som utvikler forhøyede transaminasenivåer bør overvåkes til tilstanden er normalisert. Ved vedvarende transaminaseøkning til over 3 ganger øvre normalverdi anbefales dosereduksjon eller seponering av Atorvastatin Krka (se pkt. 4.8).

Atorvastatin Krka bør brukes med forsiktighet hos pasienter med høyt alkoholforbruk og/eller leversykdom i anamnesen.

Slagforebygging ved aggressiv reduksjon av kolesterolnivå (SPARCL-studien)

I en post-hoc-analyse av slagtyper hos pasienter uten koronarsykdom som nylig hadde hatt slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), var det høyere forekomst av blødningsslag hos pasienter som hadde startet med atorvastatin 80 mg sammenlignet med placebo. Den økte risikoen ble spesielt sett hos pasienter som tidligere hadde hatt blødningsslag eller lakunærinfarkt. For pasienter med blødningsslag eller lakunærinfarkt, er balansen mellom risiko og nytte av atorvastatin 80 mg uklar, og mulig risiko for blødningsslag bør vurderes nøye før oppstart av behandling (se pkt. 5.1).

Skjelettmuskeleffekter

Atorvastatin kan, som andre HMG-CoA-reduktase hemmere, i sjeldne tilfeller påvirke skjelettmuskulaturen og gi myalgi, myositt, og myopati som kan utvikle seg videre til rabdomyolyse, en potensielt livstruende tilstand kjennetegnet ved markert forhøyede kreatinkinase (CK)-nivåer (> 10 ganger øvre normalverdi), myoglobinemi og myoglobinuri som kan føre til nyresvikt.

Det har vært meget sjeldne rapporter om en immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM) under og etter behandling med noen statiner. IMNM karakteriseres klinisk ved vedvarende proksimal muskelsvakhet og forhøyet serumkreatininkinase, som vedvarer på tross av 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 Krka skal seponeres ved forverring av symptomer. Tilbakefall når samme eller et annet statin ble (re-) administrert har blitt rapportert.

Før behandling

Atorvastatin bør foreskrives med forsiktighet til pasienter med faktorer som disponerer for rabdomyolyse. CK-nivået bør måles før oppstart av statinbehandling i følgende situasjoner:

- nedsatt nyrefunksjon
- hypotyreose
- personlig eller familiebakgrunn med arvelig muskelsykdom
- tidligere muskelpåvirkning 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 rabdomyolyse
- situasjoner hvor økt plasmanivå kan oppstå, som ved interaksjoner (se pkt. 4.5) og hos spesielle populasjoner, inkludert genetiske subpopulasjoner (se pkt. 5.2)

I disse situasjonene bør risikoen ved behandling vurderes i forhold til mulige fordeler, og klinisk overvåking anbefales.

Hvis CK-nivået er signifikant forhøyet i utgangspunktet (> 5 ganger øvre normalverdi), bør behandling ikke startes.

Kreatinkinase måling

Kreatinkinase (CK) bør ikke måles etter fysiske anstrengelser eller når det foreligger andre plausible årsaker til CK-økning, da dette gjør tolkningen av resultatene vanskelig. Hvis CK-nivået er signifikant forhøyet i utgangspunktet (> 5 ganger øvre normalverdi), bør målingene gjentas innen 5-7 dager for å bekrefte resultatet.

Under behandling

- Pasienter skal oppfordres til straks å rapportere muskelsmerter, -kramper og -svakhet, spesielt hvis ledsaget av sykdomsfølelse eller feber.
- Hvis slike symptomer oppstår hos pasienter som behandles med atorvastatin, bør CK-nivået måles. Hvis nivået er signifikant forhøyet (> 5 ganger øvre normalverdi), bør behandlingen stoppes.
- Hvis muskulære symptomer er kraftige og gir daglig ubehag, selv om CK-nivået er $\leq$ 5 ganger øvre normalverdi, bør behandlingen stoppes.
- Hvis symptomene forsvinner og CK-nivået normaliseres, kan det vurderes å gjenoppta behandlingen med atorvastatin, eventuelt starte med et annet statin, med laveste dose, og nøye oppfølging.
- Atorvastatin skal seponeres ved klinisk signifikant CK-økning (> 10 ganger øvre normalverdi), og hvis rabdomyolyse diagnostiseres eller mistenkes.

Samtidig behandling med andre legemidler

Rabdomyolyserisikoen øker når atorvastatin gis samtidig 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, itraakonazol, posakonazol, letermovir og HIV-proteasehemmere, inkludert ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir m.fl.). Myopatarisikoen 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 andre (ikke-interagerende) behandlinger vurderes i stedet for disse legemidlene.

I tilfeller der samtidig administrasjon av disse legemidlene og atorvastatin er nødvendig, bør nytte og risiko forholdet ved samtidig behandling vurderes nøye. Når pasienter får legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av atorvastatin, anbefales en lavere maksimaldose av atorvastatin. Ved bruk av potente CYP3A4-hemmere bør også en lavere startdose av atorvastatin vurderes, og relevant klinisk oppfølging av disse pasientene anbefales (se pkt. 4.5).

Atorvastatin Krka 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 rabdomyolyse (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 Krka og fusidinsyre vurderes i hvert enkelt tilfelle og med tett medisinsk oppfølging.

Pediatrisk 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

Enkeltilfeller av interstitiell lungesykdom er rapportert ved bruk av noen statiner, spesielt ved langtidsbehandling (se pkt 4.8). Symptomer på dette kan være dyspné, ikke-produktiv hoste og generelt nedsatt helsetilstand (trøtthet, vekttap og feber). Dersom det er mistanke om at en pasient har utviklet interstitiell lungesykdom, må behandling med statin seponeres.

Diabetes mellitus

Noen data tyder på at statiner som klasse øker glukosenivået i blodet. Hos enkelte pasienter med høy risiko for fremtidig diabetes kan verdiene komme opp i hyperglykemisk nivå der standard diabetesbehandling er nødvendig. Denne risikoen veies imidlertid opp av reduksjonen i vaskulær risiko med statiner og er derfor ikke en grunn til å avslutte statinbehandlingen. Pasienter i risikogruppen (fastende glukose 5,6 til 6,9 mmol/l, KMI>30 kg/m², forhøyede triglyserider, hypertensjon) skal monitoreres både klinisk og biokjemisk i henhold til nasjonale retningslinjer.

Hjelpestoffer

Laktose

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

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, 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 (CYP3A4) 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 bruk av legemidler som hemmer CYP3A4 eller transportproteiner kan gi økt plasmakonsentrasjon av atorvastatin og økt myopatisisiko. Risikoen kan også være økt ved samtidig bruk av atorvastatin og andre legemidler som kan indusere myopati, som fibrinsyrederivater og ezetimib (se pkt. 4.3 og 4.4).

CYP3A4-hemmere

Potente CYP3A4-hemmere er vist å gi markert økning i atorvastatinkonsentrasjonen (se tabell 1 og spesifikk informasjon nedenfor). Samtidig bruk 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 HIV-proteasehemmere, inkludert ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir m.fl.) bør unngås hvis mulig. I tilfeller hvor samtidig bruk av disse legemidlene og atorvastatin ikke kan unngås, bør lavere start- og maksimaldoser av atorvastatin vurderes, og relevant klinisk oppfølging av pasienten anbefales (se tabell 1).

Moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. erytromycin, diltiazem, verapamil og flukonazol) kan øke plasmakonsentrasjonen av atorvastatin (se tabell 1). Økt myopatisisiko er sett ved bruk av erytromycin i kombinasjon med statiner. Interaksjonsstudier av amiodarons eller verapamils påvirkning av atorvastatin er ikke utført. Både amiodaron og verapamil hemmer CYP3A4-aktivitet og samtidig bruk av atorvastatin kan medføre økt atorvastatineksponering. En lavere maksimaldose av atorvastatin bør derfor vurderes, og relevant klinisk oppfølging av pasienten anbefales ved samtidig bruk av moderate CYP3A4-hemmere. Relevant klinisk oppfølging anbefales etter oppstart og dosejusteringer av hemmeren.

CYP3A4-indusere

Samtidig bruk av atorvastatin og cytokrom P450 3A4-indusere (f.eks. efavirenz, rifampicin, johannesurt/*Hypericum perforatum*) kan gi variable reduksjoner i plasmakonsentrasjoner av atorvastatin. Som følge av rifampicins doble interaksjonsmekanisme (cytokrom P450 3A4-induksjon og hemming av transportproteinet for levercelleopptak OATP1B1), anbefales det å gi atorvastatin og rifampicin på samme tidspunkt, da administrasjon av atorvastatin etter administrasjon av rifampicin har vært forbundet med signifikant reduksjon av atorvastatins plasmakonsentrasjon. Rifampicins påvirkning av atorvastatinkonsentrasjonen i leverceller er imidlertid ukjent, og hvis samtidig bruk ikke kan unngås bør pasienten følges nøye for effekt.

Transporthemmere

Hemmere av transportproteiner kan øke systemisk eksponering 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 transportproteiner for levercelleopptak på atorvastatineksponeringen i leverceller er ukjent. Hvis samtidig bruk ikke kan unngås anbefales dosereduksjon og klinisk effektovervåking (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 bivirkninger, inkludert rabdomyolyse. Risiko for slike bivirkninger kan øke ved samtidig bruk av fibrinsyrederivater og atorvastatin. Hvis samtidig bruk ikke kan unngås bør laveste atorvastatindose som gir ønsket terapeutisk effekt brukes, og pasienten bør få relevant klinisk oppfølging (se pkt. 4.4).

Ezetimib

Bruk av ezetimib alene er forbundet med muskelrelaterte bivirkninger, inkludert rabdomyolyse. Risiko for slike bivirkninger kan derfor øke ved samtidig bruk av ezetimib og atorvastatin. Relevant klinisk oppfølging av disse pasientene anbefales.

Kolestipol

Plasmakonsentrasjonene av atorvastatin og aktive metabolitter var lavere (ratio av atorvastatinkonsentrasjon: 0,74) ved samtidig bruk av kolestipol og atorvastatin. Den lipidsenkende effekten var imidlertid større når atorvastatin og kolestipol ble gitt samtidig enn når legemidlene ble gitt hver for seg.

Fusidinsyre

Risikoen for myopati, inkludert rabdomyolyse, 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 rabdomyolyse (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 med atorvastatin administrert sammen med kolkisin. Det bør derfor utvises forsiktighet ved forskrivning av atorvastatin sammen med kolkisin.

Atorvastatins påvirkning av samtidige legemidler

Digoksin

Når gjentatte doser av digoksin og 10 mg atorvastatin ble gitt samtidig økte digoksin steady state konsentrasjon litt. Pasienter som tar digoksin må følges nøye.

Orale antikonsepsjonsmidler

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

Warfarin

I en klinisk studie med pasienter som fikk langtidsbehandling med warfarin, ga samtidig bruk av atorvastatin 80 mg daglig og warfarin ga en liten reduksjon på ca. 1,7 sekunder i protrombintiden de 4 første behandlingsdagene, som ble normalisert innen 15 dager med atorvastatinbehandling. Selv om det kun er rapportert svært sjeldne tilfeller av klinisk signifikante interaksjoner med antikoagulantia, bør protrombintiden måles før oppstart med atorvastatin hos pasienter som bruker kumarinantikoagulantia og hyppig nok i begynnelsen av behandlingen til å sikre at signifikant påvirkning av protrombintiden ikke finner sted. Når stabil protrombintid er dokumentert kan protrombintiden måles så hyppig som anbefalt for pasienter som bruker kumarinantikoagulantia. Hvis atorvastatindosen endres eller seponeres, bør samme prosedyre gjentas. Atorvastatinbehandling har ikke vært forbundet med blødninger eller endringer i protrombintid hos pasienter som ikke bruker antikoagulantia.

Pediatrisk populasjon

Legemiddelinteraksjonsstudier har kun blitt utført på voksne. Grad 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.

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

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

legemiddel og doseringsregime	Dose (mg)	Ratio av AUC ^{&}	Klinisk anbefaling [#]
Glekaprevir 400 mg OD / pibrentasvir 120 mg OD, 7 dager	10 mg OD i 7 dager	8,3	Samtidig administrasjon med legemidler som inneholder glekaprevir eller pibrentasvir er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 dager (dag 14 til 21)	40 mg på dag 1, 10 mg på dag 20	9,4	I tilfeller hvor samtidig bruk av atorvastatin er nødvendig skal det ikke gis mer enn 10 mg atorvastatin daglig. Klinisk oppfølging av disse pasientene anbefales.
Telaprevir 750 mg hver 8. time, 10 dager	20 mg SD	7,9	
Ciklosporin 5,2 mg/kg/døgn, stabil dose	10 mg OD i 28 dager	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dager	20 mg OD i 4 dager	5,9	I tilfeller hvor samtidig bruk av atorvastatin er nødvendig anbefales lavere vedlikeholdsdose av atorvastatin. Ved atorvastatindoser over 20 mg anbefales klinisk oppfølging av disse pasientene.
Klaritromycin 500 mg BID, 9 dager	80 mg OD i 8 dager	4,5	
Sakinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID på dag 5-7, økes til 400 mg BID på dag 8) dag 4-18, 30 min etter atorvastatindosering	40 mg OD i 4 dager	3,9	I tilfeller hvor samtidig bruk av atorvastatin er nødvendig anbefales lavere vedlikeholdsdose av atorvastatin. Ved atorvastatindoser over 40 mg anbefales klinisk oppfølging av disse pasientene.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 dager	10 mg OD i 4 dager	3,4	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dager	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dager	10 mg OD i 4 dager	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dager	10 mg OD i 4 dager	2,3	
Elbasvir 50 mg 1 gang daglig / grazoprevir 200 mg 1 gang daglig i 13 dager	10 mg, enkelt-dose	1,95	Atorvastatindosen skal ikke overskride en daglig dose på 20 mg ved samtidig administrasjon av legemidler som inneholder elbasvir eller grazoprevir
Letemovir 480 mg 1 gang daglig i 10 dager	20 mg, enkelt-dose	3,29	Atorvastatindosen skal ikke overskride en daglig dose på 20 mg ved samtidig administrasjon av legemidler som inneholder letermovir
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dager	10 mg OD i 28 dager	1,74	Ingen spesifikk anbefaling.
Grapefruktjuice, 240 ml OD *	40 mg, SD	1,37	Samtidig inntak av store mengder grapefruktjuice og atorvastatin anbefales ikke.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dager	40 mg, SD	1,51	Relevant klinisk oppfølging av disse pasientene anbefales etter oppstart og dosejusteringer av diltiazem.

Erytromycin 500 mg QID, 7 dager	10 mg, SD	1,33	Lavere maksimaldose og klinisk oppfølging av disse pasientene anbefales.
Amlodipin 10 mg, enkeltdose	80 mg, SD	1,18	Ingen spesifikk anbefaling.
Cimetidin 300 mg QID, 2 uker	10 mg OD i 2 uker	1,00	Ingen spesifikk anbefaling.
Kolestipol 10 g BID, 24 uker	40 mg OD i 8 uker	0,74**	Ingen spesifikk anbefaling
Antaciduspensjon med magnesium- og aluminium-hydroksider, 30 ml QID, 17 dager	10 mg OD i 15 dager	0,66	Ingen spesifikk anbefaling.
Efavirenz 600 mg OD, 14 dager	10 mg i 3 dager	0,59	Ingen spesifikk anbefaling.
Rifampin 600 mg OD, 7 dager (gitt samtidig)	40 mg SD	1,12	Hvis samtidig bruk ikke kan unngås, anbefales inntak av atorvastatin og rifampin på samme tidspunkt med klinisk oppfølging.
Rifampin 600 mg OD, 5 dager (atskilte doser)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dager	40 mg SD	1,35	Lavere startdose og klinisk oppfølging av disse pasientene anbefales.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dager	40 mg SD	1,03	Lavere startdose og klinisk oppfølging av disse pasientene anbefales.
Boceprevir 800 mg TID, 7 dager	40 mg SD	2,3	Lavere startdose og klinisk oppfølging av disse pasientene anbefales. Atorvastatindosen skal ikke overstige en daglig dose på 20 mg ved samtidig administrasjon 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 én eller flere komponenter som hemmer CYP3A4 og kan øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som metaboliseres av CYP3A4. Inntak av et 240 ml glass med grapefruktjuice medførte også 20,4 % redusert AUC for den aktive ortohydroksymetabolitten. Store mengder grapefruktjuice (over 1,2 l daglig i 5 dager) ga 2,5 ganger økt AUC for atorvastatin og økte AUC for aktive (atorvastatin og metabolitter) HMG-CoA-reduktasehemmere 1,3 ganger.

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

OD = én gang daglig, SD = enkeltdose, BID = to ganger daglig, TID = tre ganger daglig, QID = fire ganger daglig

Tabell 2: Effekt av atorvastatin på farmakokinetikken til samtidig administrerte legemidler

Atorvastatin og doseringsregime	Samtidig administrert legemiddel		
	Legemiddel/dose (mg)	Ratio av AUC ^{&}	Klinisk anbefaling
80 mg OD i 10 dager	Digoksin 0,25 mg OD, 20 dager	1,15	Pasienter som tar digoksin bør overvåkes nøye.
40 mg OD i 22 dager	Orale antikonseptiva OD, 2 måneder - noretindron 1 mg - etinyløstradiol 35 mikrog	1,28 1,19	Ingen spesifikk anbefaling.

80 mg OD i 15 dager	* Fenazon, 600 mg SD	1,03	Ingen spesifikk anbefaling.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dager	1,08	Ingen spesifikk anbefaling.
10 mg, OD i 4 dager	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dager	0,73	Ingen spesifikk anbefaling.
10 mg, OD i 4 dager	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dager	0,99	Ingen spesifikk anbefaling.

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

* Samtidig administrering av gjentatte doser med atorvastatin og fenazon viste liten eller ingen påvirkning av fenazonclearance.

OD = én gang daglig, SD = enkeltdose, BID = to ganger daglig

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner skal bruke egnet prevensjon under behandling (se pkt. 4.3).

Graviditet

Atorvastatin Krka er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3). Sikkerhet hos gravide kvinner er ikke fastslått. Det er ikke utført kontrollerte kliniske studier med atorvastatin hos gravide kvinner. Det har vært sjeldne rapporter om medfødte misdannelser etter intrauterin eksponering for HMG-CoA-reduktasehemmere. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Behandling av moren med atorvastatin kan redusere fosternivået av mevalonat som er et forstadium av kolesterolbiosyntese. Aterosklerose er en kronisk prosess og seponering av lipidsenkende legemidler under graviditet bør normalt ha liten effekt på langtidsrisiko forbundet med primær hyperkolesterolemi.

Av disse årsaker skal Atorvastatin Krka ikke brukes av kvinner som er gravide, prøver å bli gravide eller mistenker at de er gravide. Behandling med Atorvastatin Krka skal utsettes til etter svangerskapet eller til det er fastslått at kvinnen ikke er gravid (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ukjent om atorvastatin eller metabolittene utskilles i morsmelk. Hos rotter tilsvarer plasmakonsentrasjonene av atorvastatin og aktive metabolitter de i melk (se pkt. 5.3). På grunn av faren for alvorlige bivirkninger skal kvinner som bruker Atorvastatin Krka ikke amme sine barn (se pkt. 4.3). Atorvastatin er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

I dyrestudier påvirket ikke atorvastatin fertilitet hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

I databasen fra de placebokontrollerte kliniske atorvastatinstudiene med 16 066 (8755 atorvastatin versus 7311 placebo) pasienter behandlet i gjennomsnittlig 53 uker, sluttet 5,2 % av pasientene på atorvastatin på grunn av bivirkninger sammenlignet med 4,0 % av pasientene på placebo.

På bakgrunn av data fra kliniske studier og omfattende erfaring etter markedsføring, viser følgende tabell bivirkningsprofilen til atorvastatin.

Anslåtte frekvenser av bivirkninger er rangert etter følgende konvensjon: vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra 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

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: mareritt, søvnløshet

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: hodepine

Mindre vanlige: svimmelhet, parestesi, hypestesi, dysgeusi, amnesi

Sjeldne: perifer nevropati

Frekvens ikke kjent: Myasthenia gravis

Øyesykdommer

Mindre vanlige: tåkesyn

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: faryngolaryngeale smerter, epistaksis

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: forstoppelse, 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: urticaria, hudutslett, kløe, håravfall

Sjeldne: angionevrotisk ødem, bulløs dermatitt, inkludert erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: myalgi, artralgi, smerter i ekstremiteter, muskelspasmer, leddhevelser, ryggsmarter
Mindre vanlige: nakkesmerter, muskeltretthet
Sjeldne: myopati, myositt, rabdomyolyse, muskelruptur, senelidelser, av og til med påfølgende seneruptur
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: sykdomsfølelse, asteni, brystsmarter, perifert ødem, fatigue, feber

Undersøkelser

Vanlige: unormale leverfunksjonstester, økt kreatinkinase i blodet
Mindre vanlige: leukocytter i urinen

Som med andre HMG-CoA-reduktasehemmere er forhøyede serumtransaminaser rapportert hos pasienter som får atorvastatin. Disse forandringene var vanligvis lette, forbigående og krevde ikke behandlingsavbrudd. Klinisk relevante (> 3 ganger øvre normalverdi) økninger av serumtransaminaser forekom hos 0,8 % av pasientene på atorvastatin. Økningene var doserelaterte og reversible hos alle pasienter.

Forhøyde serumnivåer av kreatinkinase (CK) over 3 ganger øvre normalverdi forekom hos 2,5 % av pasientene på atorvastatin, i likhet med andre HMG-CoA-reduktasehemmere i kliniske studier. Nivåer over 10 ganger øvre normalverdi forekom hos 0,4 % av de atorvastatinbehandlede pasientene (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-årig 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 i alderen 6 til 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 lik 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 avhenger av forekomst eller fravær av risikofaktorer (fastende blodglukose $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², forhøyede triglycider, 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

Det finnes ingen spesifikk behandling for overdosering med atorvastatin. Ved overdosering behandles pasienten symptomatisk og støttende tiltak iverksettes etter behov. Leverfunksjonsprøver bør tas og serumnivå av CK bør følges. Grunnet omfattende binding av atorvastatin til plasmaproteiner, antas hemodialyse ikke å kunne øke atorvastatinclearance signifikant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Atorvastatin er en selektiv konkurrerende hemmer av HMG-CoA-reduktase, det hastighetsbegrensende enzym ved omdannelse av 3-hydroksy-3-metylglutaryl-koenzym A til mevalonat, et forstadium til steroler, inkludert kolesterol. Triglyserider og kolesterol i lever inkorporeres i "very low-density lipoprotein" (VLDL), utskilles i plasma og transporteres til perifere vev. "low-density lipoprotein" (LDL) dannes fra VLDL og kataboliseres primært via reseptorer med høy affinitet for LDL (LDL-reseptor).

Farmakodynamiske effekter

Atorvastatin senker serumkonsentrasjonene av kolesterol og lipoproteiner ved å hemme HMG-CoA-reduktase og kolesterolsyntesen i lever, samt øke antallet LDL-reseptorer på celleoverflaten i lever, slik at opptak, og nedbrytning av LDL øker.

Atorvastatin reduserer LDL-produksjon og antall LDL-partikler. Atorvastatin gir en markert og vedvarende økning av LDL-reseptoraktivitet koblet med en fordelaktig kvalitetsendring av sirkulerende LDL-partikler. Atorvastatin reduserer effektivt LDL-kolesterol hos pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi, en gruppe som vanligvis ikke har respondert på lipidsenkende legemidler.

Atorvastatin er i en doseresponsstudie vist å redusere konsentrasjonen av totalkolesterol (30–46%), LDL-kolesterol (41–61%), apolipoprotein B (34–50%) og triglyserider (14–33%), og samtidig i varierende grad å øke HDL-kolesterol og apolipoprotein A1. Disse resultatene er sammenfallende hos pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi, ikke-familiære hyperkolesterolemiformer, blandet hyperlipidemi samt pasienter med ikke-insulinavhengig diabetes mellitus.

Reduksjon av totalkolesterol, LDL-kolesterol og apolipoprotein B er vist å redusere risikoen for kardiovaskulære komplikasjoner og kardiovaskulær mortalitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Homozygot familiær hyperkolesterolemi

I en åpen, 8 ukers compassionate-use multisenterstudie med valgfri forlengelsesfase av ulik varighet, ble det inkludert 335 pasienter, hvorav 89 ble identifisert som pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi. Hos disse 89 pasientene var gjennomsnittlig reduksjon av LDL-kolesterol ca. 20 %. Atorvastatin ble gitt i doser inntil 80 mg/døgn.

Aterosklerose

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

Median endring fra utgangspunktet av totalt atheromavolum (primært 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-fatalt hjerteinfarkt, koronardød) ble ikke undersøkt i denne studien.

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

Studieresultatene ble oppnådd med dosestyrken 80 mg . De kan derfor ikke ekstrapoleres til lavere dosestyrker.

Sikkerhets- og tolerabilitetsprofilene i de to behandlingsgruppene var sammenlignbare.

Effekten av intensiv lipidsenking på vesentlige kardiovaskulære endepunkter ble ikke undersøkt i denne studien. Klinisk signifikans av disse resultatene med hensyn til primær og sekundær forebygging av kardiovaskulære komplikasjoner er derfor ukjent.

Akutt koronarsyndrom

I MIRACL-studien ble atorvastatin 80 mg undersøkt hos 3086 pasienter (atorvastatin $n=1538$, placebo $n=1548$) med akutt koronarsyndrom (ikke Q-takk hjerteinfarkt eller ustabil angina). Behandling ble startet i akuttfasen etter sykehusinnleggelse og varte i 16 uker. Behandling med atorvastatin 80 mg/døgn økte tiden frem til det kombinerte primære endepunktet, definert som dødsfall uavhengig av årsak, ikke-fatalt hjerteinfarkt, gjenoppliving etter hjerrestans eller angina pectoris med holdepunkter for myokardiskemi som krevde sykehusinnleggelse, med en risikoreduksjon på 16% ($p=0,048$). Dette skyldtes hovedsakelig en 26% reduksjon i antall påfølgende sykehusinnleggelser for angina pectoris med holdepunkter for myokardiskemi ($p=0,018$). De sekundære endepunktene nådde ikke statistisk signifikans alene (totalt: placebo $22,2\%$, atorvastatin $22,4\%$).

Sikkerhetsprofilen til atorvastatin i MIRACL-studien samsvarte med det som er beskrevet i punkt 4.8.

Forebygging av kardiovaskulær sykdom

Effekten av atorvastatin på fatal og ikke-fatal koronarsykdom ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie, ASCOT-LLA-studien (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, Lipid Lowering Arm). Pasientene hadde hypertensjon, var $40\text{--}79$ år, uten tidligere hjerteinfarkt eller anginabehandling, og med total kolesterol $\leq 6,5\text{ mmol/liter}$ (251 mg/dl). Alle pasientene hadde minst 3 av de forhåndsdefinerte kardiovaskulære risikofaktorer: mann, ≥ 55 år, røyking, diabetes, koronarsykdom hos slektning i første ledd, total kolesterol:HDL-kolesterol > 6 , perifer vaskulær sykdom, venstre ventrikelhypertrofi, tidligere cerebrovaskulær sykdom, spesifikke EKG-forandringer, proteinuri/albuminuri. Ikke alle inkluderte pasienter ble anslått å ha høy risiko for en første kardiovaskulær komplikasjon.

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

Absolutt og relativ risikoreduksjon med atorvastatin var som følger:

Hendelse	Relativ risiko-reduksjon (%)	Ant. tilfeller (atorvastatin vs. placebo)	Absolutt risiko-reduksjon ¹ (%)	p-verdi
Fatal CHD pluss ikke-fatal MI	36 %	100 vs. 154	1,1 %	0,0005
Kardiovaskulære hendelser og revaskulariseringsprosedyrer totalt	20 %	389 vs. 483	1,9 %	0,0008
Koronarhendelser totalt	29 %	178 vs. 247	1,4 %	0,0006

¹ Basert på forskjell i antall alvorlige hendelser i en median oppfølgingstid på 3,3 år.

CHD = koronarsykdom, MI= hjerteinfarkt.

Total mortalitet og kardiovaskulær mortalitet ble ikke signifikant redusert (185 mot 212 tilfeller, $p=0,17$ og 74 mot 82 tilfeller, $p=0,51$). I subgruppeanalyser mht. kjønn (81 % menn, 19 % kvinner), ble nytteeffekten av atorvastatin bekreftet for menn, men ikke for kvinner, muligens på grunn av det lave antallet tilfeller i gruppen med kvinner. Total og kardiovaskulær mortalitet var numerisk høyere hos kvinnelige pasienter (38 mot 30 og 17 mot 12), men dette var ikke statistisk signifikant. Det var signifikant behandlingsinteraksjon av opprinnelig antihypertensiv behandling. Det primære endepunktet (fatal koronarsykdom pluss ikke-fatal hjerteinfarkt) ble signifikant redusert med atorvastatin hos pasienter behandlet med amlodipin (HR 0,47 (0,32 – 0,69) $p=0,00008$) men ikke hos pasienter 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, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie, CARDS-studien (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), med pasienter med type 2 diabetes, i alder 40-75 år, uten tidligere kardiovaskulær sykdom, med LDL-kolesterol $\leq 4,14$ mmol/liter (160 mg/dl) og total kolesterol $\leq 6,78$ mmol/liter (600 mg/dl). Alle pasientene hadde minst 1 av følgende risikofaktorer: hypertensjon, røyking, retinopati, mikro- eller makroalbuminuri.

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

Absolutt og relativ risikoreduksjon med atorvastatin var som følger:

Hendelse	Relativ risiko-reduksjon (%)	Ant. tilfeller (atorvastatin vs. placebo)	Absolutt risiko-reduksjon ¹ (%)	p-verdi
Alvorlige kardiovaskulære hendelser (fatale og ikke-fatale AMI, stumt MI, akutt CHD-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

¹ Basert på forskjell i antall alvorlige hendelser i en median oppfølgingstid på 3,9 år.

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

Det var ingen holdepunkter for forskjell i behandlingseffekt med hensyn til pasientens kjønn, alder eller LDL-kolesterol i utgangspunktet. En fordelaktig tendens ble sett med hensyn til mortalitet (82 dødsfall i placebogruppen mot 61 dødsfall i atorvastatingruppen, $p=0,0592$).

Tilbakevendende slag

I SPARCL-studien (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) ble effekten av atorvastatin 80 mg daglig eller placebo på slag undersøkt hos 4731 pasienter som hadde hatt slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA) de siste 6 månedene og ikke hadde hatt koronarsykdom (CHD). Pasientene var 60 % menn, 21–92 år (gjennomsnitt 63 år) og hadde i utgangspunktet gjennomsnittlig LDL-kolesterol på 133 mg/dl (3,4 mmol/liter). Gjennomsnittlig LDL-kolesterol var 73 mg/dl (1,9 mmol/liter) under behandling med atorvastatin, og 129 mg/dl (3,3 mmol/liter) under behandling med placebo. Median oppfølgingstid var 4,9 år.

Atorvastatin 80 mg 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 justering for utgangsfaktorer) sammenlignet med placebo. Mortalitet uavhengig av årsak var 9,1 % (216/2365) for atorvastatin, mot 8,9 % (211/2366) for placebo.

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

- Risiko for blødningsslag var økt hos pasienter med tidligere blødningsslag (7/45 for atorvastatin mot 2/48 for placebo, HR 4,06, 95 % KI 0,84–19,57), og risiko for iskemisk slag var lik i gruppene (3/45 for atorvastatin mot 2/48 for placebo, HR 1,64, 95 % KI 0,27–9,82).
- Risiko for blødningsslag var økt hos pasienter med tidligere lakunærinfarkt (20/708 for atorvastatin mot 4/701 for placebo, HR 4,99, 95 % KI 1,71–14,61), men risiko for iskemisk slag var redusert hos disse pasientene (79/708 for atorvastatin mot 102/701 for placebo, HR 0,76, 95 % KI 0,57–1,02). Det er mulig at samlet slagrisiko er økt hos pasienter med tidligere lakunærinfarkt som får atorvastatin 80 mg/døgn.

Mortalitet uavhengig av årsak var 15,6 % (7/45) for atorvastatin mot 10,4 % (5/48) i gruppen av pasienter med tidligere blødningsslag. Mortalitet uavhengig av årsak var 10,9 % (77/708) for atorvastatin mot 9,1 % (64/701) for placebo i gruppen av pasienter med tidligere lakunærinfarkt.

Pediatrisk populasjon

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

En 8 ukers, åpen studie for å undersøke atorvastatins farmakokinetikk, farmakodynamikk, sikkerhet og tolerabilitet ble utført hos barn og ungdom med genetisk bekreftet heterozygot familiær hyperkolesterolemi og LDL-kolesterol ≥ 4 mmol/l i utgangspunktet. Totalt 39 barn og ungdom i alderen 6 til 17 år ble inkludert. Kohort A omfattet 15 barn på 6 til 12 år i Tannerstadium 1. Kohort B omfattet 24 barn på 10 til 17 år i Tannerstadium ≥ 2 .

Startdosen av atorvastatin var 5 mg daglig som tyggetablett i kohort A og 10 mg daglig som tablettformulering i kohort B. Atorvastatindosen kunne dobles hvis en forsøksperson ikke hadde oppnådd målet for LDL-kolesterol på $< 3,35$ mmol/l i uke 4 og hvis atorvastatin ble godt tolerert.

Gjennomsnittsverdier for LDL-kolesterol, total-kolesterol, VLDL-kolesterol og apolipoprotein B falt innen uke 2 hos alle forsøkspersoner. Hos forsøkspersoner hvor dosen ble doblet ble ytterligere reduksjon observert så tidlig som etter 2 uker, ved første vurdering etter doseøkning. Gjennomsnittlig prosentvis reduksjon i lipidparametre var like i de to kohortene, uavhengig av om forsøkspersonene beholdt sin startdose eller doblet startdosen. I uke 8 var gjennomsnittlig prosentvis endring i LDL-kolesterol og total-kolesterol fra utgangspunktet ca. 40 % og 30 % for de forskjellige eksponeringene.

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-kolesterolverdi 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-årige 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	TC (SA)	LDL-C (SA)	HDL-C (SA)	TG (SA)	Apo 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»-kolesterol, HDL-C = «high density»-kolesterol, TG = triglyserider, Apo B = apolipoprotein B, "Måned 36/ET" inkluderte endelige kontrolldata for deltagere som avsluttet studien før det planlagte tidspunktet på 36 måneder, i tillegg til fullstendige data for alle 36 måneder for deltagere som fullførte deltagelsen på 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 Apo B.						

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

I en dobbeltblindet, placebokontrollert studie med en påfølgende åpen fase, ble 187 gutter og jenter etter menarche i alderen 10-17 år (gjennomsnitt 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. Doseringen av atorvastatin (en gang daglig) var 10 mg de første 4 ukene og ble opptitrert til 20 mg ved LDL-kolesterol >3,36 mmol/liter. Atorvastatin reduserte signifikant plasmanivået av totalkolesterol, LDL-kolesterol, triglyserider og apolipoprotein B i den 26 uker lange dobbeltblindede fasen. Atorvastatin reduserte signifikant plasmanivåene av total-kolesterol, LDL-kolesterol, triglyserider og apolipoprotein B i løpet av 26 ukes dobbel-blind fase. Gjennomsnittlig oppnådd LDL-kolesterol verdier var 3,38 mmol/l (1,81-6,26 mmol/l) i atorvastatin gruppen sammenlignet med 5,91 mmol/l (3,93-9,96 mmol/l) i placebogruppen i løpet av en 26 ukers dobbel-blind fase.

En annen pediatrik studie av atorvastatin versus kolestipol hos pasienter med hyperkolesterolemi i alderen 10-18 år viste at atorvastatin (N=25) ga en signifikant reduksjon i LDL-kolesterol i uke 26 (p<0,05) sammenlignet med kolestipol (N=31).

En compassionate-use studie med pasienter med alvorlig hyperkolesterolemi (inkludert homozygot hyperkolesterolemi) inkluderte 46 pediatriske pasienter behandlet med atorvastatin titrert etter respons (noen forsøkspersoner fikk 80 mg atorvastatin per døgn). Studien varte i 3 år og LDL-kolesterol ble redusert med 36 %.

Langtidseffekt av atorvastatinbehandling i barndommen men hensyn til reduksjon av morbiditet og mortalitet i voksen alder er ikke fastslått.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med atorvastatin hos barn under 6 år ved behandling av heterozygot hyperkolesterolemi og hos barn under 18 år ved behandling av homozygot familiær

hyperkolesterolemi, kombinert (blandet) hyperkolesterolemi, primær hyperkolesterolemi og ved forebygging av kardiovaskulære hendelser (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Atorvastatin absorberes raskt etter oral administrasjon, og maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) nås innen 1-2 timer. Absorpsjonsgraden øker proporsjonalt med atorvastatinindosen. Etter oralt inntak gir atorvastatin filmdrasjerte tabletter 95-99 % biotilgjengelighet sammenliknet med mikstur, oppløsning. Absolutt biotilgjengelighet av atorvastatin er ca 12 %, og systemisk tilgjengelighet av HMG-CoA-reduktasehemmende aktivitet er ca 30 %. Den lave systemiske biotilgjengeligheten skyldes presystemisk clearance i gastrointestinalslimhinnen, og/eller "first pass"-metabolisme i lever.

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 betaoksidasjonsprodukter. I tillegg til andre metabolismeveier, metaboliseres disse produktene videre ved glukuronidering. In vitro hemmes HMG-CoA-reduktase like mye av orto- og parahydroksylerte metabolitter som av atorvastatin. Ca 70 % av sirkulerende HMG-CoA-reduktasehemmende aktivitet kan tilskrives aktive metabolitter.

Eliminasjon

Atorvastatin elimineres primært via galle etter metabolisme i og/eller utenom lever. Atorvastatin synes imidlertid ikke å gjennomgå signifikant enterohepatisk resirkulering. Gjennomsnittlig halveringstid for atorvastatin i plasma er ca 14 timer. Halveringstiden for HMG-CoA-reduktasehemmende aktivitet er ca 20-30 timer som følge av nærvær 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 brystkreftresistensprotein (BCRP), noe som kan begrense absorpsjonen av atorvastatin i tarmen og utskillelsen av atorvastatin fra galleblæren.

Spesielle populasjoner

Eldre: Plasmakonsentrasjonene av atorvastatin og aktive metabolitter er høyere hos friske eldre enn hos yngre voksne, mens lipideffektene er sammenlignbare med de som sees hos yngre pasientgrupper.

Pediatrik populasjon: I en åpen, 8 ukers studie ble pediatriske pasienter (6-17 år) i Tannerstadium 1 (N=15) og Tannerstadium ≥ 2 (N=24) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi og LDL-kolesterol ≥ 4 mmol/l i utgangspunktet behandlet med atorvastatin som henholdsvis 5 eller 10 mg tyggetabletter eller 10 eller 20 mg filmdrasjerte tabletter en gang daglig. Kroppsvekt var eneste signifikante kovariant i atorvastatins populasjons-PK-modell. Tilsynelatende oral clearance av atorvastatin hos pediatriske forsøkspersoner og voksne syntes å være lik etter allometrisk skalering etter kroppsvekt. Konsistente fall i LDL-kolesterol og triglyserider ble observert for de forskjellige eksponeringene for atorvastatin og o-hydroksyatorvastatin.

Kjønn: Konsentrasjonene av atorvastatin og aktive metabolitter hos kvinner og menn er forskjellige (kvinner: ca 20 % høyere $C_{\max}$ og ca 10 % lavere AUC). Disse forskjellene er ikke klinisk signifikante og ga ingen klinisk signifikant forskjell i lipideffekter mellom menn og kvinner.

Nedsatt nyrefunksjon: Nyresykdom påvirker ikke plasmakonsentrasjoner eller lipideffekter av atorvastatin og aktive metabolitter.

Nedsatt leverfunksjon: Plasmakonsentrasjonene av atorvastatin og aktive metabolitter er markert økt (ca 16 ganger økning av C_{max} og ca 11 ganger økning av AUC) hos pasienter med kronisk alkoholisk leversykdom (Child-Pugh B).

SLCO1B1-polymorfisme: Leveropptak av alle HMG-CoA-reduktasehemmere, inkludert atorvastatin, omfatter transportproteinet OATP1B1. Pasienter med SLCO1B1-polymorfisme har risiko for økt atorvastatineksponering, som kan medføre økt risiko for rabdomyolyse (se pkt. 4.4). Polymorfisme i genet som koder for OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) er forbundet med 2,4 ganger høyere atorvastatineksponering (AUC) enn hos individer uten denne genotypevarianten (c.521TT). Genetisk redusert leveropptak av atorvastatin er også mulig hos disse pasientene. Mulige konsekvenser av effekten er ukjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Atorvastatin viste ikke mutagent eller klastogent potensiale ved fire *in vitro*-tester og ett *in vivo*-forsøk. Atorvastatin var ikke karsinogent hos rotter, men høye doser (som medførte 6-11 ganger høyere AUC_{0-24h} enn hos mennesker ved høyeste anbefalte dose) ga levercelleadenomer hos hannmus og levercellekarsinomer hos hunnmus.

Eksperimentelle dyrestudier indikerer at HMG-CoA-reduktasehemmere kan påvirke embryo- eller fosterutviklingen. Atorvastatin påvirket ikke fertilitet og var ikke teratogent hos rotter, kaniner og hunder, men ved maternaltoksiske doser ble det observert fostertoksisitet hos rotter og kaniner. Utviklingen av rotteavkom ble forsinket, og postnatal overlevelse ble redusert ved eksponering av mordyrene med for høye atorvastatindoser. Det er holdepunkter for placentapassasje hos rotter. Hos rotter er atorvastatinkonsentrasjonen den samme i plasma som i melk. Det er ukjent om atorvastatin eller dets metabolitter utskilles i morsmelk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne:

Natriumhydroksid
Natriumlaurylsulfat
Hydroksypropylcellulose
Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellosenatrium
Krysspovidon
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Makrogol 3000
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning (OPA/Alu/PVC-Alu-folie): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 og 100 filmdrasjert tabletter i en eske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175
118 72 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 07-4897
20 mg: 07-4898
40 mg: 07-4899

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

04.09.2008 / 04.02.2013

10. OPPDATERINGSDATO

22.06.2023