

1. LEGEMIDLETS NAVN

Atorvastatin Teva 10 mg filmdrasjerte tabletter
Atorvastatin Teva 20 mg filmdrasjerte tabletter
Atorvastatin Teva 40 mg filmdrasjerte tabletter
Atorvastatin Teva 80 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

10 mg: Atorvastatin Teva filmdrasjerte tabletter er hvite til offwhite, elliptiske, bikonvekse og glatte filmdrasjerte tabletter. Dimensjonene til hver tablett er ca. 9,7 mm x 5,2 mm.

20 mg: Atorvastatin Teva filmdrasjerte tabletter er hvite til offwhite, elliptiske, bikonvekse og glatte filmdrasjerte tabletter. Dimensjonene til hver tablett er ca. 12,5 mm x 6,6 mm.

40 mg: Atorvastatin Teva filmdrasjerte tabletter er hvite til offwhite, elliptiske, bikonvekse og glatte filmdrasjerte tabletter. Dimensjonene til hver tablett er ca. 15,6 mm x 8,3 mm.

80 mg: Atorvastatin Teva filmdrasjerte tabletter er hvite til offwhite, elliptiske, bikonvekse og glatte filmdrasjerte tabletter. Dimensjonene til hver tablett er ca. 18,8 mm x 10,3 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hyperkolesterolemi

Atorvastatin Teva 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 fra 10 år og over 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 ikke er tilstrekkelig.

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

Forebygging av kardiovaskulær sykdom

Atorvastatin Teva er indisert for forebygging av kardiovaskulære hendelser hos voksne pasienter med antatt høy risiko for en første kardiovaskulær hendelse (se pkt. 5.1), som et tillegg til korrigering av andre risikofaktorer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

Dosen bør individualiseres basert på nivået av LDL-C ved behandlingsstart, behandlingsmål og pasientrespons.

Den vanlige startdosen er 10 mg en gang daglig. Dosejusteringsintervaller bør være 4 uker eller mer. Maksimaldosen er 80 mg en gang daglig.

Primær hyperkolesterolemi og kombinert (blandet) hyperlipidemi

De fleste pasienter kan kontrolleres med atorvastatin 10 mg en 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 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 gallsyrebinde kan kombineres med 40 mg atorvastatin en gang daglig.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi

Kun begrenset data er tilgjengelig (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/daglig. Høyere doser kan være nødvendig for å oppnå (LDL-) kolesterolnivåer i henhold til gjeldende retningslinjer.

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).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering nødvendig (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Atorvastatin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2). Atorvastatin 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 den samme som hos befolkningen generelt.

Pediatrisk populasjon

Hyperkolesterolemi:

Bruk hos pediatriske pasienter bør kun foretas av leger som har erfaring med behandling av hyperlipidemi hos barn. Pasientene bør revurderes jevnlig for å vurdere bedring.

For pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi fra 10 år og over er den anbefalte startdosen av atorvastatin 10 mg daglig (se pkt. 5.1). Dosen kan økes til 80 mg daglig basert på respons og toleranse. Dosen bør være individuell og basert på anbefalt behandlingsmål. Justeringer

skal utføres med intervaller på 4 uker eller mer. Dosetitreringen 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 farmasøytiske former/styrker kan være mer passende for denne populasjonen.

Administrasjonsmetode

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

4.3 Kontraindikasjoner

Atorvastatin 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 plasmatransaminaser 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 som kan tyde på leverskade. Pasienter som utvikler forhøyede transaminasenivåer bør overvåkes til tilstanden er normalisert. Ved vedvarende transaminaseøkning til over 3 ganger øvre normalverdi (ULN) anbefales dosereduksjon eller seponering av Atorvastatin Teva (se pkt. 4.8).

Atorvastatin 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 (CHD) som nylig hadde hatt slag eller transitoriske iskemiske angrep (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 ved studiestart. 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).

Effekter på skjelettmuskelatur

Atorvastatin, som andre HMG-CoA reduktasehemmere, kan 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 ULN), myoglobinemi og myoglobinuri som kan føre til nyresvikt.

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

Før behandling

Atorvastatin bør forskrives med forsiktighet til pasienter med faktorer som disponerer for rabdomyolyse. Serum-kreatinkinasenivået (CK) 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 en økning i plasmanivået kan forekomme, slike som interaksjoner (se pkt. 4.5) og andre 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-nivåene er signifikant forhøyet i utgangspunktet (>5 ULN), bør behandling ikke startes.

Kreatinkinasemåling

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-nivåene er signifikant forhøyet i utgangspunktet (>5 ganger ULN), bør målingene gjentas innen 5-7 dager for å bekrefte resultatet.

Under behandling

- Pasienter skal oppfordres til straks å rapportere muskelsmerter, muskelkramper eller muskelsvakhet, spesielt hvis ledsaget av sykdomsfølelse eller feber.
- Hvis slike symptomer oppstår hos pasienter som behandles med atorvastatin, bør CK-nivåene måles. Hvis nivået er signifikant forhøyet (>5 ganger ULN), bør behandlingen stoppes.
- Hvis muskulære symptomer er kraftige og gir daglig ubehag, selv om CK-nivåene er ≤5 ganger ULN, bør seponering av behandlingen overveies.
- Hvis symptomene forsvinner og CK-nivåene 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 ULN) eller hvis rabdomyolyse diagnostiseres eller mistenkes.

Samtidig behandling med andre legemidler

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

Dersom samtidig bruk av disse legemidlene og atorvastatin er nødvendig, bør nytte og risiko ved samtidig behandling vurderes nøye. Når pasienter får legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av

atorvastatin, anbefales en lavere maksimumdose av atorvastatin. I tillegg, i tilfeller med potente CYP3A4 hemmere, bør en lavere startdose av atorvastatin vurderes og passende klinisk monitorering av disse pasientene er anbefalt (se pkt. 4.5).

Atorvastatin må ikke brukes samtidig med systemiske formuleringer av fusidinsyre eller innen syv dager etter at fusidinsyrebehandlingen er avsluttet. Hos pasienter hvor bruk av systemisk fusidinsyre anses som viktig, må statinbehandling holdes tilbake under hele behandlingen med fusidinsyre. Rabdomyolyse (inkludert enkelte dødsfall) er rapportert hos pasienter som har brukt en kombinasjon av fusidinsyre og statiner (se pkt. 4.5). Pasientene må rådes om å søke øyeblikkelig medisinsk hjelp hvis de opplever symptomer på muskelsvakhet, smerte eller ømhet.

Statinbehandling kan startes opp igjen syv dager etter siste dose med fusidinsyre.

Ved spesielle omstendigheter hvor forlenget bruk av systemisk fusidinsyre er nødvendig, f. eks. ved behandling av alvorlige infeksjoner, må behovet for samtidig bruk av Atorvastatin Teva og fusidinsyre vurderes i hvert enkelt tilfelle under tett medisinsk oppfølging.

Interstitiell lungesykdom

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

Diabetes Mellitus

Det er tegn som tyder på at statiner som gruppe høyner blodsukkeret hos noen pasienter med risiko for fremtidig diabetes. Dette kan medføre et behandlingstrengende hyperglykemisk nivå.

Denne risikoen oppveies imidlertid av statiners reduksjon av vaskulær risiko og skal derfor ikke være grunn for å stoppe en statinbehandling. Risikopasienter (fastende blodglukose mellom 5,6 og 6,9 mmol/l, en BMI > 30 kg/m², forhøyde triglyserider og hypertensjon) bør monitoreres både klinisk og biokjemisk etter gjeldende retningslinjer.

Pediatrik populasjon

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

Hjelpstoff

Natrium

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt 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 administrering av legemidler som er hemmere av CYP3A4 eller transportproteiner kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av atorvastatin og en økt risiko for myopati. Risikoen kan også være økt ved samtidig administrering av atorvastatin med andre legemidler som har et potensiale for å indusere myopati, slike som fibrater og ezetimib (se pkt. 4.4).

CYP3A4-hemmere

Potente CYP3A4-hemmere har vist å lede til markante økte konsentrasjoner av atorvastatin (se Tabell 1 og spesifisert informasjon nedenfor). 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 hiv-proteasehemmere inkludert ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) bør unngås dersom mulig. I tilfeller hvor samtidig administrasjon av disse legemidlene og atorvastatin ikke kan unngås, bør det vurderes å gi lavere start- og maksimumdoser av atorvastatin og egnet klinisk monitorering av disse pasientene anbefales.

Moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. erytromycin, diltiazem, verapamil og flukonazol) kan øke plasmakonsentrasjonen av atorvastatin (se Tabell 1). Det har vært observert en økt risiko for myopati ved bruk av erytromycin i kombinasjon med statiner. Det er ikke utført interaksjonsstudier for å undersøke effekten av amiodaron eller verapamil på atorvastatin. Både amiodaron og verapamil er kjent for å hemme CYP3A4-aktivitet og samtidig administrering med atorvastatin kan resultere i økt eksponering av atorvastatin. En lavere maksimumdose av atorvastatin bør derfor vurderes, og passende klinisk monitorering av pasienten anbefales når brukt samtidig med moderate CYP3A4-hemmere. Passende klinisk monitorering anbefales etter oppstart eller etter dosejusteringer av hemmeren.

CYP3A4-induktorer

Samtidig administrering av atorvastatin med induktorer av cytokrom P450 3A (f.eks. efavirenz, rifampin, Johannesurt) kan føre til variable reduksjoner i plasmakonsentrasjonene av atorvastatin. På grunn av den doble interaksjonsmekanismen til rifampin, (cytokrom P450 3A induksjon og hemming av transportør av hepatocyttopptak OATP1B1), anbefales samtidig co-administrering av atorvastatin med rifampin, da forsinket administrering av atorvastatin etter administrering av rifampin har blitt forbundet med signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av atorvastatin. Effekten av rifampin på atorvastatinkonsentrasjonen i hepatocytterne er imidlertid ukjent og dersom samtidig administrering ikke kan unngås, bør pasientene monitoreres nøye for effekt.

Transportproteinhemmere

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). Hemmingseffekten av hepatiske opptakstransportører på atorvastatinkonsentrasjonene i hepatocytter er ukjent. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, anbefales en dosereduksjon og klinisk monitorering av effekt (se Tabell 1).

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

Gemfibrozil / fibrater

Bruken av fibrater alene er noen ganger forbundet med muskelrelaterte hendelser, inkludert rabdomyolyse. Risikoen for disse hendelsene kan øke ved samtidig bruk av fibrater og atorvastatin. Dersom samtidig bruk ikke kan unngås, bør den laveste dosen av atorvastatin brukes for å oppnå det terapeutiske målet og pasientene bør bli passende monitorert (se pkt. 4.4).

Ezetimib

Bruken av ezetimib alene er forbundet med muskelrelaterte hendelser, inkludert rabdomyolyse. Risikoen for disse hendelsene kan derfor øke ved samtidig bruk av ezetimib og atorvastatin. Det anbefales passende klinisk monitorering av disse pasientene.

Kolestipol

Plasmakonsentrasjonene av atorvastatin og dens aktive metabolitter var lavere (ratio av atorvastatinkonsentrasjon: 0,74) når kolestipol var administrert samtidig med atorvastatin. Lipideffektene var imidlertid større når atorvastatin og kolestipol ble administrert samtidig enn når hvert legemiddel ble gitt alene.

Fusidinsyre

Risiko for myopati inkludert rabdomyolyse kan være økt ved samtidig administrasjon av systemisk fusidinsyre og statiner. Mekanismen for denne interaksjonen (hvorvidt den er farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller begge deler) er ikke kjent. Rabdomyolyse (inkludert noen dødsfall) er rapportert hos pasienter som har brukt denne kombinasjonen. Hvis behandling med systemisk fusidinsyre er nødvendig, må behandling med atorvastatin avbrytes under hele behandlingen med fusidinsyre (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.

Effekten av atorvastatin på samtidig administrerte legemidler

Digoksin

Ved samtidig administrering av gjentatte doser av digoksin og 10 mg atorvastatin, økte steady state-konsentrasjonen av digoksin svakt. Pasienter som tar digoksin, bør monitoreres nøye.

Orale antikonsepsjonsmidler

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

Warfarin

I en klinisk studie med pasienter som fikk kronisk warfarinbehandling, ga samtidig administrering av atorvastatin 80 mg daglig og warfarin en liten reduksjon på ca. 1,7 sekunder i protrombintiden i løpet av de første 4 doseringsdagene. Dette gikk tilbake til det normale innen 15 dager med atorvastatinbehandling. Selv om kun svært sjeldne tilfeller av kliniske signifikante antikoagulante interaksjoner har blitt rapportert, bør protrombintid bestemmes før oppstart med atorvastatin hos pasienter som tar kumarin antikoagulantia og ofte nok under tidlig behandling for å sikre at det ikke oppstår signifikant endring i protrombintid. Først når en stabil protrombintid har blitt dokumentert kan protrombintiden monitoreres med de intervaller som vanligvis anbefales for pasienter på kumarin antikoagulantia. Dersom dosen av atorvastatin blir endret eller seponert, skal den samme prosedyren gjentas. Atorvastatinbehandling har ikke blitt forbundet med blødning eller med endringer i protrombintid hos pasienter som ikke tar antikoagulantia.

Pediatrisk populasjon

Legemiddelinteraksjonsstudier har kun blitt utført på voksne. Omfanget av interaksjoner i den pediatriske populasjonen er ikke kjent. De overfor nevnte interaksjoner for voksne og advarslene i pkt. 4.4 bør tas hensyn til for den pediatriske populasjonen.

Legemiddelinteraksjoner

Tabell 1: Effekten av samtidig administrering av legemidler på farmakokinetikken til atorvastatin

Samtidig administrert legemiddel og doseregime	Atorvastatin		
	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).
Tipranavir 500 mg 2 ganger daglig/ Ritonavir 200 mg 2 ganger daglig, 8 dager (dag 14 til 21)	40 mg på dag 1, 10 mg på dag 20	9,4	I tilfeller der samtidig administrasjon med atorvastatin er nødvendig, maksimal daglig dose atorvastatin er 10 mg. Klinisk

Telaprevir 750 mg hver 8. time, 10 dager	20 mg enkeltdose	7,9	monitorering av disse pasientene er anbefalt
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dag stabil dose	10 mg 1 gang daglig i 28 dager	8,7	
Lopinavir 400 mg 2 ganger daglig Ritonavir 100 mg 2 ganger daglig, 14 dager	20 mg 1 gang daglig i 4 dager	5,9	I tilfeller der samtidig administrasjon med atorvastatin er nødvendig, lavere vedlikeholdsdose av atorvastatin er anbefalt. Ved atorvastatin doser som overskrider 20 mg er klinisk monitorering av disse pasientene anbefalt.
Klaritromycin 500 mg 2 ganger daglig, 9 dager	80 mg 1 gang daglig i 8 dager	4,5	
Sakinavir 400 mg 2 ganger daglig/ Ritonavir (300 mg 2 ganger daglig fra dag 5-7, (økt til 400 mg 2 ganger daglig på dag 8), dag 4-18, 30 min etter atorvastatin dosering	40 mg 1 gang daglig i 4 dager	3,9	I tilfeller der samtidig administrasjon med atorvastatin er nødvendig, er lavere vedlikeholdsdose av atorvastatin anbefalt. Ved atorvastatin doser som overskrider 40 mg er klinisk monitorering av disse pasientene anbefalt.
Darunavir 300 mg 2 ganger daglig/ Ritonavir 100 mg 2 ganger daglig, 9 dager	10 mg 1 gang daglig i 4 dager	3,4	
Itrakonazol 200 mg 1 gang daglig, 4 dager	40 mg enkeltdose	3,3	
Fosamprenavir 700 mg 2 ganger daglig/ Ritonavir 100 mg 2 ganger daglig, 14 dager	10 mg 1 gang daglig i 4 dager	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg 2 ganger daglig, 14 dager	10 mg 1 gang daglig i 4 dager	2,3	
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.
Nelfinavir 1250 mg 2 ganger daglig, 14 dager	10 mg 1 gang daglig i 28 dager	1,74	Ingen spesielle anbefalinger.
Grapefruktjuice, 240 ml 1 gang daglig *	40 mg, enkeltdose	1,37	Samtidig inntak av store mengder grapefruktjuice og atorvastatin er ikke anbefalt.
Diltiazem 240 mg 1 gang daglig, 28 dager	40 mg, enkeltdose	1,51	Etter oppstart eller dosejustering av diltiazem, anbefales egnet, klinisk monitorering av disse pasientene.
Erytromycin 500 mg 4 ganger daglig, 7 dager	10 mg, enkeltdose	1,33	Lavere maksimaldose og klinisk monitorering av disse pasientene anbefales
Amlodipin 10 mg, enkeltdose	80 mg, enkeltdose	1,18	Ingen spesielle anbefalinger.
Cimetidin 300 mg 4 ganger daglig, 2 uker	10 mg 1 gang daglig i 2 uke	1,00	Ingen spesielle anbefalinger..
Kolestipol 10 g 2 ganger daglig, 24 uker	40 mg 1 gang daglig i 8 uker	0,74**	Ingen spesielle anbefalinger.

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.
Efavirenz 600 mg 1 gang daglig, 14 dager	10 mg i 3 dager	0,59	Ingen spesielle anbefalinger.
Rifampin 600 mg 1 gang daglig, 7 dager (administrert samtidig)	40 mg enkeltdose	1,12	Hvis samtidig administrasjon ikke kan unngås, anbefales det at atorvastatin og rifampicin tas samtidig på samme tid. Klinisk monitorering anbefales også.
Rifampin 600 mg 1 gang daglig, 5 dager (separate doser)	40 mg enkeltdose	0,20	
Gemfibrozil 600 mg 2 ganger daglig, 7 dager	40 mg enkeltdose	1,35	Det anbefales lavere startdose og klinisk monitorering for disse pasientene.
Fenofibrat 160 mg 1 gang daglig, 7 dager	40 mg enkeltdose	1,03	Det anbefales lavere startdose og klinisk monitorering for disse pasientene.
Boceprevir 800 mg 3 ganger daglig, 7 dager	40 mg enkeltdose	2,3	Det anbefales lavere startdose og klinisk monitorering for disse pasientene. Atorvastatindosen skal ikke overstige en daglig dose på 20 mg ved samtidig administrasjon med boceprevir.

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

Se pkt. 4.4 og 4.5 for klinisk signifikans.

* Inneholder en eller flere komponenter som hemmer CYP3A4 og kan øke plasmakonsentrasjoner av legemidler metabolisert via CYP3A4. Inntak av et glass (240 ml) grapefruktjuice førte også til en reduksjon i AUC på 20,4 % for den aktive orto-hydroksey-metabolitten. 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: Effekt av atorvastatin på farmakokinetikken til samtidige administrerte legemidler

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner med potensiale for å bli gravide

Kvinner med potensiale for å bli gravide bør bruke passende prevensjon under behandling (se pkt. 4.3).

Graviditet

Atorvastatin er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3). Sikkerhet hos gravide kvinner har ikke blitt etablert. Ingen kontrollerte kliniske studier med atorvastatin har blitt utført med gravide kvinner. Sjeldne rapporter av kongenitale anomalier etter intrauterin eksponering av HMG-CoA reduktase-hemmere har blitt mottatt. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Maternal behandling med atorvastatin kan redusere føtale nivåer av mevalonat som er en forløper i kolesterolbiosyntesen. Aterosklerose er en kronisk prosess, og vanlig seponering av lipidsenkende legemidler under graviditeten skal ha liten betydning på den langsiktige risikoen forbundet med primær hyperkolestrolemi.

Av disse årsaker skal Atorvastatin Teva ikke brukes av kvinner som er gravide, prøver å bli gravide eller mistenker at de er gravide. Behandling med Atorvastatin Teva bør innstilles under graviditeten eller inntil det er avgjort om kvinnen ikke er gravid (se pkt. 4.3.).

Amming

Det er ikke kjent om atorvastatin eller dens metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Hos rotter er plasmakonsentrasjonene av atorvastatin og dets aktive metabolitter tilsvarende de i melk (se pkt. 5.3). På grunn av potensiale for alvorlige bivirkninger skal kvinner som tar Atorvastatin Teva ikke amme sine barn (se pkt. 4.3). Atorvastatin er kontraindisert under amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Atorvastatin hadde ingen effekt på mannlig eller kvinnelig fertilitet i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

I databasen med 16 066 (8755 Atorvastatin versus 7311 placebo) pasienter behandlet i gjennomsnitt 53 uker i kliniske studier der atorvastatin ble kontrollert med placebo, avbrøt 5,2% av pasientene på atorvastatin studiene på grunn av bivirkninger sammenliknet med 4,0% av pasientene på placebo.

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

Anslåtte frekvenser av bivirkningene er rangert i henhold til følgende konvensjon: vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås 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, insomni

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: hodepine

Mindre vanlige: svimmelhet, parestesi, hypoestesi, dysgeusi, hukommelsestap

Sjeldne: perifer nevropati

Ikke kjent: myasthenia gravis

Øyesykdommer

Mindre vanlige: tåkesyn

Svært sjeldne: synsforstyrrelser

Ikke kjent: okulær myasteni

Sykdommer i øre og labyrint

Mindre vanlige: tinnitus

Svært sjeldne: hørselstap

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: faryngolaryngale smerter, epistakse

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: kolestatitt

Svært sjeldne: leversvikt

Hud- og underhudssykdommer

Vanlige: urtikaria, hudutslett, pruritus, alopeci

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

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: myalgi, artralgi, smerter i ekstremiteter, muskeltremor, hevelse av ledd, ryggsmarter

Mindre vanlige: nakkesmerter, muskelutmattelse

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

Svært sjeldne: lupuslignende syndrom

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

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Svært sjeldne: Gynekomasti

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: malaise, asteni, brystmerter, perifert ødem, fatigue, pyreksi

Undersøkelser

vanlige: abnormale leverfunksjonstester, forhøyede blodverdier av kreatinkinase

Mindre vanlige: Positivt utslag på hvite blod legemer i urin

Som for andre HMG-CoA reduktase-hemmere, har forhøyede serumtransaminaser blitt rapportert hos pasienter som får Atorvastatin Teva. Disse forandringene var vanligvis lette, forbigående og krevde ikke behandlingsavbrudd. Klinisk viktige (>3 ganger øvre normalverdi) økninger av serumtransaminaser forekom hos 0,8 % av pasientene som fikk Atorvastatin Teva. Økningene var doserelaterte og reversible hos samtlige pasienter.

Forhøyde serumnivåer av kreatinkinase (CK) over 3 ganger øvre normalverdi forekom hos 2,5 % av pasientene behandlet med atorvastatin, tilsvarende som for andre HMG-CoA reduktase-hemmere i kliniske studier. Nivåer over 10 ganger øvre normalverdi forekom hos 0,4 % av pasientene som fikk behandling med Atorvastatin Teva (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Pediatriske pasienter fra 10 til 17 år som ble behandlet med atorvastatin, hadde en bivirkningsprofil som var generelt lik den hos pasienter som ble behandlet med placebo. De vanligste bivirkningene som ble observert i begge gruppene, uavhengig av kausalitetsvurdering, var infeksjoner. Det ble ikke observert noen klinisk signifikant effekt på vekst og seksuell modning i en 3 år lang studie basert på vurdering av generell modning og utvikling, vurdering av Tanner-skala og måling av høyde og vekt. Sikkerhets- og toleranseprofilen hos pediatriske pasienter var lik den kjente sikkerhetsprofilen for atorvastatin hos voksne pasienter.

Den kliniske sikkerhetsdatabasen inkluderer sikkerhetsdata for 520 pediatriske pasienter som fikk atorvastatin, blant dem var 7 pasienter under 6 år, 121 pasienter var mellom 6 og 9 år, og 392 pasienter var i alderen 10 til 17 år. Basert på tilgjengelige data er frekvens, type og alvorlighet av bivirkninger hos barn lik som hos voksne.

Følgende bivirkninger er rapportert ved bruk av noen statiner:

- Seksuell dysfunksjon
- Depresjon
- Enkeltilfeller av interstitiell lungesykdom, spesielt ved langvarig behandling (se pkt. 4.4).
- Diabetes Mellitus: frekvensen avhenger av om det finnes eller ikke finnes risikofaktorer (fastende blodglukose mellom 5,6 og 6,9 mmol/l, en BMI>30 kg/m², forhøyde trigyserider og 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 Teva. 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, usammensatte, HMG-CoA-reduktasehemmere, ATC-kode: C10A A05

Virkningsmekanisme

Atorvastatin er en selektiv kompetitiv 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).

Atorvastatin senker plasmakonsentrasjonene 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.

Farmakodynamiske effekter

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.

Klinisk effekt og sikkerhet

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 former for hyperkolesterolemi, 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.

Homozygot familiær hyperkolesterolemi

I en 8 ukers åpen "compassionate"-bruk multisenter-studie, med en valgfri forlengelsesfase av variabel lengde, ble 335 pasienter innrullert. 89 av disse ble identifisert som pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi. For disse 89 pasientene var den gjennomsnittlige prosentvise reduksjon i LDL-C ca. 20%. Atorvastatin ble administrert i doser opptil 80 mg/dag.

Aterosklerose

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

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

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

Studieresultatene ble funnet med en dose på 80 mg dose. De kan derfor ikke ekstrapoleres til de laveste dosestyrkene.

Sikkerhet og tolerabilitetprofilene av de to behandlingsgruppene var sammenlignbare.

Effekten av intensiv lipidsenkning på større kardiovaskulære utfall ble ikke undersøkt i denne studien. De kliniske betydningene av disse forestilte resultatene i forhold til primær og sekundær forebygging av kardiovaskulære hendelser er ukjent.

Akutt koronarsyndrom

I MIRACL-studien ble atorvastatin 80 mg undersøkt i 3086 pasienter (atorvastatin n=1538; placebo n=1548) med et akutt koronarsyndrom (ikke Q-wave MI eller ustabil angina). Behandling ble initiert under den akutte fasen etter sykehusinnleggelse og varte i en periode på 16 uker. Behandling med 80 mg atorvastatin daglig økte tiden for forekomst av det kombinerte primære endepunktet, definert som død fra enhver årsak, ikke fatale MI, resuscitert hjerrestans eller angina pectoris med tegn på myokardial iskemi som krever sykehusinnleggelse, hvilket indikerte en riskoreduksjon på 16% (p=0,048). Dette skyldes hovedsakelig en reduksjon på 26% i re-innleggelse på sykehus for angina pectoris med tegn på myokardial iskemi (p=0,018). De andre sekundære endepunktene nådde ikke statistisk signifikans alene (totalt: Placebo: 22,2%, Atorvastatin: 22,4%).

Sikkerhetsprofilen av atorvastatin i MIRACL-studien var i overensstemmelse med hva som er beskrevet i pkt. 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 40-79 år, uten tidligere hjerteinfarkt eller anginabehandling, og med total kolesterol $\leq$ 6,5 mmol/liter (251 mg/dl). Alle pasientene hadde minst 3 av de forhåndsdefinerte kardiovaskulære risikofaktorer: mann, $\geq$ 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 riskoreduksjon med atorvastatin var som følger:

Komplikasjon	Relativ	Ant. tilfeller	Absolutt risiko-
--------------	---------	----------------	------------------

	<i>risiko-reduksjon (%)</i>	<i>(atorvastatin vs. placebo)</i>	<i>reduksjon¹ (%)</i>	<i>p-verdi</i>
Fatal CHD pluss ikke-fatal MI	36 %	100 vs. 154	1,1 %	0,0005
Kardiovaskulære komplikasjoner og revaskulariseringsprosedyrer totalt	20 %	389 vs. 483	1,9 %	0,0008
Koronarkomplikasjoner totalt	29 %	178 vs. 247	1,4 %	0,0006

¹Basert på forskjeller i forekomst av alvorlige komplikasjoner i løpet av 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 totalkolesterol $\leq 6,78$ 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:

<i>Komplikasjon</i>	<i>Relativ risiko-reduksjon (%)</i>	<i>Ant. tilfeller (atorvastatin vs. placebo)</i>	<i>Absolutt risiko-reduksjon¹ (%)</i>	<i>p-verdi</i>
Alvorlige kardiovaskulære komplikasjoner (fatalt og ikke-fatalt AMI, stille MI, akutt CHD-død, ustabil angina, CABG, PTCA, revaskularisering, slag)	37 %	83 vs. 127	3,2 %	0,001
MI (fatalt og ikke-fatalt AMI, stille MI)	42 %	38 vs. 64	1,9 %	0,007
Slag (fatalt og ikke-fatalt)	48 %	21 vs. 39	1,3 %	0,0163

¹ Basert på forskjeller i forekomst av alvorlige komplikasjoner i løpet av en median oppfølgingstid på 3,9 år. AMI= akutt hjerteinfarkt, CABG= koronararterie bypassoperasjon, CHD= 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 % CI 0,72-1,00, $p=0,05$ eller 0,84, 95 % CI 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 % CI, 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 % CI 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 % CI 1,71-14,61), men risiko for iskemisk slag var også redusert hos disse pasientene (79/708 for atorvastatin mot 102/701 for placebo, HR 0,76, 95 % CI 0,57-1,02). Det er mulig at samlet slagrisiko er økt hos pasienter med tidligere lakunærinfarkt som får atorvastatin 80 mg/daglig.

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.

Pediatrik populasjon

Heterozygot familiær hyperkolesterolemi hos pediatriske pasienter fra 6-17 år

En 8-ukers, åpen studie ble utført med barn og unge med genetisk konfirmert heterozygot familiær hyperkolesterolemi og baseline LDL-C ≥ 4 mmol/l for å undersøke farmakokinetikk, farmakodynamikk og sikkerhet og tolerabilitet av atorvastatin. Totalt var 39 barn og unge fra 6-17 år innrullert. Kohort A inkluderte 15 barn fra 6 til 12 år og i Tanner stadium 1. Kohort B inkluderte 24 barn, 10 til 17 år og i Tanner stadium ≥ 2 .

Initialdosen av atorvastatin var 5 mg daglig med en tyggetablett i kohort A og 10 mg daglig av en tablettformulering i kohort B. Det var tillatt å doble atorvastatindosen dersom en person ikke oppnådde målet med LDL-C < 3.35 mmol/l ved uke 4 og dersom atorvastatin var godt tolerert.

Gjennomsnittsverdier for LDL-C, TC, VLDL-C, og Apo B var redusert ved uke 2 for alle personene. For personer som hadde fått dobbel dose, ble ytterligere reduksjonen observert så tidlig som 2 uker ved den første målingen, etter doseøkning. Den gjennomsnittlige prosentvise reduksjon i lipidparametrene var tilsvarende for begge kohorter, uavhengig om personene forble på deres initiale dose eller doblet deres initiale dose. Ved gjennomsnittlig 8 uker var den prosentvise endring fra baseline i LDL-C og TC omtrent henholdsvis 40% og 30%, for eksponeringsområdet.

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

mål på < 3,35 mmol/l LDL-kolesterol. Gjennomsnittlig vektet dose for barn mellom 6 og 9 år var 19,6 mg, og gjennomsnittlig vektet dose for barn fra 10 år og eldre var 23,9 mg.

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

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

TABELL 3 Lipidsenkende effekter av atorvastatin hos gutter og jenter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (mmol/l)						
Tidspunkt	N	Total-kolesterol (SA)	LDL-kolesterol (SA)	HDL-kolesterol (SA)	Triglyserider (SA)	Apolipoprotein 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 fra 10-17 år

I en dobbelblind, placebokontrollert studie etterfulgt av en åpen oppfølgingsfase ble 187 gutter og postmenarkale jenter fra 10-17 år (gjennomsnittsalder 14,1 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (FH) eller alvorlig hyperkolesterolemi randomisert til atorvastatin (n=140) eller placebo (n=47) for 26 uker, deretter fikk alle atorvastatin i 26 uker. Dosen av atorvastatin (en gang daglig) var 10 mg i de første 4 ukene med opptitrering til 20 mg dersom LDL-C nivået var > 3,36 mmol/l. Atorvastatin reduserte signifikant plasmanivåene av total-C, LDL-C, triglyserider og apolipoprotein B i løpet av den 26 ukers dobbeltblinde fasen. Den gjennomsnittlige oppnådde LDL-C verdien var 3,38 mmol/l (fra 1,81 til 6,26 mmol/l) i atorvastatingruppen sammenliknet med 5,91 mmol/l (fra 3,93 til 9,96 mmol/l) i placebogruppen i løpet av 26 ukers dobbeltblinde fasen.

En ytterligere pediatrisk studie med atorvastatin versus kolestipol med pasienter fra 10-18 år med hyperkolesterolemi viste at atorvastatin (N=25) ga en signifikant reduksjon i LDL-C ved uke 26 (p<0,05) sammenliknet med kolestipol (N=31).

En "compassionate" bruk studie med pasienter med alvorlig hyperkolesterolemi (inkludert homozygot hyperkolesterolemi) inkluderte 46 pediatriske pasienter behandlet med atorvastatin og titrert i henhold til respons (noen personer fikk 80 mg atorvastatin daglig). Studien varte i 3 år: LDL-kolesterol ble redusert med 36%.

Langtidseffekten av atorvastatinbehandling i barndommen med hensyn på å redusere morbiditet og mortalitet som voksen har ikke blitt fastlagt.

Det europeiske legemiddelkontoret har frafalt forpliktelsen av å sende inn resultatene fra studier med atorvastatin hos barn fra 0 til mindre enn 6 år for behandling av heterozygot hyperkolesterolemi og hos barn fra 0 til mindre enn 18 år i behandlingen av homozygot familiær hyperkolesterolemi,

kombinert (blandet) hyperkolesterolemi, primær hyperkolesterolemi og i forebygging av kardiovaskulære hendelser (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Atorvastatin absorberes raskt etter peroral administrasjon, og maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) nås innen 1-2 timer. Absorpsjonsgraden øker proporsjonalt med atorvastatindosen. Etter peroral administrasjon 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 hepatisk førstepassasje-metabolisme.

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 hepatisk og/eller ekstrahepatisk metabolisme. 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.

Andre 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 ses hos yngre pasientgrupper.

Pediatrik populasjon: I en åpen, 8-ukers studie ble pediatriske pasienter (fra 6 til 17 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi og baseline LDL-C ≥ 4 mmol/l med Tanner stadium 1 (N=15) og Tanner stadium ≥ 2 (N=24) behandlet med henholdsvis 5 eller 10 mg filmdrasjerte tyggetabletter eller 10 eller 20 mg av filmdrasjerte atorvastatintabletter en gang daglig. Kroppsvekt var den eneste signifikante kovarianten i atorvastatinpopulasjonens PK modell. Tilsynelatende orale clearance av atorvastatin hos pediatriske personer synes å være tilsvarende som hos voksne ved allometrisk justering for kroppsvekt. Konsistent reduksjon i LDL-C og TC ble observert over området med atorvastatin og o-hydroksyatorvastatin eksponeringer.

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 (Childs-Pugh B).

SLC1B1 polymorfisme: Hepatisk opptak av alle HMG-CoA reduktase hemmere, inkludert atorvastatin, involverer OATP1B1 transportøren. Hos pasienter med SLC1B1 polymorfisme er det en risiko for økt eksponering av atorvastatin, hvilket kan lede til en økt risiko for rabdomyolyse (se pkt. 4.4). Polymorfisme i genkoding av OATP1B1 (SLC1B1 c.521CC) er forbundet med en 2,4-fold høyere atorvastatin eksponering (AUC) enn i individer uten denne gentyevarianten (c.521TT). Et genetisk svekket leveropptak av atorvastatin er også mulig for disse pasientene. Mulige konsekvenser for effekten er ukjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Atorvastatin var vist negativt for mutagent og klastogent potensiale i et batteri på 4 *in vitro* tester og 1 *in vivo* analyse. Atorvastatin var ikke funnet å være karsinogent hos rotter, men høye doser til mus (resulterende i 6-11 ganger AUC 0-24 timer oppnådd hos mennesker ved den høyeste anbefalte dose) viste hepatocellulære adenomer hos hannmus og hepatocellulære carcinomer hos hunnmus. Det er bevis fra dyrestudier at HMG-CoA reduktase hemmere kan påvirke utviklingen av embryo eller foster. I rotter, kaniner og hunder hadde atorvastatin ingen effekt på fertilitet og var ikke teratogent, imidlertid ved maternal toksiske doser ble føtal toksisitet observert i rotter og kaniner. Utviklingen av rotteavkom var forsinket og postnatal overlevelse redusert ved eksponeringen av mødrene for høye doser av atorvastatin. Hos rotter er det bevis for transport over placenta. Hos rotter er plasmakonsentrasjonene av atorvastatin tilsvarende de i melk. Det er ikke kjent om atorvastatin eller dens metabolitter blir utskilt i morsmelk hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Natriumkarbonat
Maltose
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose (E464)
Hydroksypropylcellulose
Trietylsitrat (E1505)
Polysorbat 80
Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakningsstørrelser:

Aluminium-aluminium blisterpakninger.

Pakninger med 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 eller 200 tabletter.

Plastboks (HDPE) med skrulukk (PP):

Pakninger med 50, 100 eller 50x2 (2 bokser med 50 tabletter i hver) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 09-6815

20 mg: 09-6816

40 mg: 09-6817

80 mg: 09-6818

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

21-10-2010

10. OPPDATERINGSDATO

07.06.2023