

1. LEGEMIDLETS NAVN

Atorvastatin Sandoz 80 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 207,1 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Atorvastatin Sandoz 80 mg filmdrasjerte tabletter:

Hvit til off-white, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett som er preget med "A80" på den ene siden og kryssdelestrek på den andre siden.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hyperkolesterolemi

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

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

Forebygging av kardiovaskulær sykdom

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

Dosering bør individualiseres basert på LDL-kolesterolnivå ved behandlingsstart, behandlingsmål og pasientens respons på behandlingen.

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

Primær hyperkolesterolemi og kombinert (blandet) hyperlipidemi

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

Heterozygot familiær hyperkolesterolemi

Pasientene bør starte med 10 mg Atorvastatin Sandoz 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

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

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

Forebygging av kardiovaskulær sykdom

I primærprofylakse-studier var dosen 10 mg/dag. Høyere dosering kan være nødvendig for å oppnå et kolesterolnivå (LDL) i henhold til gjeldende retningslinjer.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

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

Samtidig administrasjon med andre legemidler

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

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

Eldre

Effekt og sikkerhet hos pasienter over 70 år er den samme som hos den generelle populasjonen ved anbefalte doser.

Pediatrisk populasjon

Hyperkolesterolemi

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

For pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi som er 10 år og eldre er anbefalt startdose atorvastatin 10 mg daglig (se pkt. 5.1). Dosen kan økes til 80 mg daglig, basert på respons og toleranse. Dosen bør være individuell og basert på anbefalt behandlingsmål.

Justeringer skal utføres med intervaller på 4 uker eller mer. Dosetitreringen på 80 mg daglig støttes av studiedata hos voksne og av begrensede kliniske data fra studier hos barn med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (se pkt. 4.8 og 5.1).

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

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

Administrasjonsmåte

Atorvastatin Sandoz er til oral bruk. Den daglige dosen av atorvastatin tas på én gang og kan tas når som helst på dagen, med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Atorvastatin Sandoz 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 serum transaminaser til over 3 ganger øvre normalverdi
- under graviditet, ved amming og hos kvinner i fertil alder som ikke benytter egnet antikonsepsjonsmiddel (se pkt. 4.6)
- behandlet med de antivirale legemidlene mot hepatitt C, glekaprevir/pibrentasvir.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt leverfunksjon

Leverfunksjonstester anbefales utført før behandlingsstart og regelmessig under behandlingen. Hos pasienter som utvikler tegn eller symptomer på leverskade, må leverfunksjonstester tas. Pasienter som utvikler forhøyede transaminasenivåer, bør monitoreres inntil tilstanden er normalisert. Der transaminasenivået stiger til over 3 ganger øvre normalverdi (ULN) og forblir på dette nivået, anbefales dosereduksjon eller seponering av Atorvastatin Sandoz (se pkt. 4.8).

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

Forebygging av slag ved aggressiv reduksjon av kolesterolnivåer (SPARCL)

I en post-hoc-analyse av undertyper av slag hos pasienter uten koronar hjertesykdom som nylig hadde hatt et slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), var det en høyere insidens av hemoragiske slag hos pasienter som hadde startet med atorvastatin 80 mg, sammenlignet med placebo. Den økte risikoen var spesielt bemerket hos pasienter med hemoragisk slag eller lakunært infarkt i anamnesen ved studiestart. Nytte/risiko-balansen for atorvastatin 80 mg er ikke fastslått for pasienter med hemoragisk slag eller lakunært infarkt i anamnesen. Den potensielle risikoen for hemoragisk slag skal vurderes nøye før behandlingsstart (se pkt. 5.1).

Effekt på skjelettmuskulatur

Atorvastatin kan, som andre HMG-CoA-reduktasehemmere, i sjeldne tilfeller påvirke skjelettmuskulaturen og gi myalgi, myositt og myopati som kan utvikle seg videre til rhabdomyolyse, en potensielt livstruende tilstand karakterisert ved markert forhøyede kreatinkinasenivåer (CK) (mer enn ti ganger øvre normalnivå), myoglobinemi og myoglobinuri som kan føre til nyresvikt.

Det har vært meget sjeldne rapporter om immunmediert nekrotiserende myopati (IMNM) under eller etter behandling med noen statiner. IMNM karakteriseres klinisk ved vedvarende proksimal 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 Sandoz 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 predisponerende faktorer for rhabdomyolyse. CK-nivået bør måles før oppstart av statinbehandling når det foreligger:

- nedsatt nyrefunksjon
- hypotyreose
- tidligere erkjent muskelsykdom eller familiær muskelsykdom
- tidligere muskeltoksitet i forbindelse med et statin eller fibrat
- tidligere leversykdom og/eller ved høyt alkoholinntak
- hos eldre (> 70 år) bør nødvendigheten av målinger ses i forhold til andre faktorer som disponerer for rhabdomyolyse
- situasjoner der en økning i plasmanivåer kan forekomme, slik som interaksjoner (se pkt. 4.5) og i spesielle populasjoner, inkludert genetiske underpopulasjoner (se pkt. 5.2)

I disse situasjonene bør risikoen ved behandling vurderes i forhold til mulige fordeler, og klinisk monitorering er anbefalt.

Hvis CK-nivået er signifikant forhøyet før behandlingsstart (mer enn 5 ganger over øvre normalnivå), bør behandlingen ikke startes.

Kreatinkinase-målinger

Kreatinkinase (CK) bør ikke måles etter kraftige fysiske anstrengelser eller når det foreligger andre plausible årsaker til forhøyet CK, da dette gjør tolkningen av resultatene vanskeligere. Hvis CK er signifikant forhøyet i utgangspunktet (mer enn 5 ganger over øvre normalnivå), bør målingene gjøres på nytt innen påfølgende 5–7 dager for å bekrefte resultatet.

Under behandling

- Pasienter skal oppfordres til umiddelbart å rapportere muskelsmerter, kramper eller svakhet, spesielt hvis dette ledsages av sykdomsfølelse eller feber.
- Dersom slike symptomer oppstår mens pasienten behandles med atorvastatin, bør CK måles. Dersom CK er betydelig forhøyet (mer enn 5 ganger over øvre normalnivå), bør behandlingen stoppes.
- Dersom muskulære symptomer er kraftige og gir daglig ubehag selv om CK er lavere enn 5 ganger øvre normalnivå, bør seponering av behandlingen overveies.
- Dersom symptomene blir borte og CK normaliseres, kan det vurderes å gjenoppta behandlingen med atorvastatin eller eventuelt et annet statin, men da med laveste dose og nøye oppfølging.
- Atorvastatin skal seponeres hvis klinisk signifikant økning av CK oppstår (mer enn 10 ganger øvre

normalnivå), eller hvis rhabdomyolyse diagnostiseres eller mistenkes.

Samtidig behandling med andre legemidler

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

Risikoen for myopati og/eller rhabdomyolyse kan øke ved samtidig administrering av HMG-CoA-reduktasehemmere (f.eks. atorvastatin) og daptomycin (se pkt. 4.5). Det bør vurderes å midlertidig suspendere Atorvastatin Sandoz hos pasienter som tar daptomycin, med mindre fordelene ved samtidig administrering oppveier risikoen. Hvis samtidig administrering ikke kan unngås, må CK-nivåene måles 2 til 3 ganger per uke, og pasientene må overvåkes nøye for tegn eller symptomer som kan representere myopati.

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

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

Statinbehandling kan gjenopptas 7 dager etter siste dose med fusidinsyre.

I svært spesielle tilfeller der det er behov for forlenget behandling med systemisk fusidinsyre, f.eks. ved behandling av alvorlige infeksjoner, skal behovet for samtidig administrering av Atorvastatin Sandoz 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

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

Diabetes mellitus

Der er tegn på at statiner som en klasse øker blodsukkeret og hos noen pasienter, med høy risiko for fremtidig diabetes, kan produsere et nivå av hyperglykemi, hvor diabetesbehandling er nødvendig. Risikoen oppveies derimot av reduksjonen i vaskulær risiko med statiner og bør derfor ikke være grunn til seponering av statinbehandlingen. Risikopasienter (fastende glukose fra 5,6 til 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², forhøyede triglyserider, hypertensjon) bør overvåkes både klinisk og biokjemisk i henhold til nasjonale retningslinjer.

Atorvastatin Sandoz inneholder natrium

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

Atorvastatin Sandoz inneholder laktose

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkning av samtidig administrerte legemidler på atorvastatin

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

CYP3A4-hemmere

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

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

CYP3A4-indusere

Samtidig administrasjon av atorvastatin med inducere av cytokrom P450 3A4 (f.eks. efavirenz, rifampin, johannesurt – *Hypericum perforatum*) kan føre til variable reduksjoner i plasmakonsentrasjoner av atorvastatin. På grunn av rifampins doble interaksjonsmekanisme (cytokrom

P450 3A-induksjon og hemming av leveropptak-transporter OATP1B1), anbefales det at atorvastatin og rifampin tas samtidig (til samme tid) når de brukes sammen, da en forsinket administrasjon av atorvastatin etter administrasjon av rifampin har blitt assosiert med en signifikant reduksjon i atorvastatins plasmakonsentrasjonen. Effekten av rifampin på atorvastatinkonsentrasjoner i hepatocytter er imidlertid ukjent, så hvis samtidig administrasjon ikke kan unngås, bør pasientene følges nøye opp med tanke på effekt.

Transporthemmere

Hemmere av transportproteiner kan øke den systemiske eksponeringen av atorvastatin. Ciklosporin og letermovir er begge hemmere av transportproteiner som er involvert i fordeling av atorvastatin, som OATP1B1/1B3, P-gp og BCRP, som fører til systemisk eksponering av atorvastatin (se Tabell 1). Effekten av hemming av leveropptaktransportere på atorvastatin-konsentrasjoner i hepatocytter er ukjent. Hvis samtidig administrasjon ikke kan unngås, anbefales en dosereduksjon og klinisk monitorering med tanke på effekt (se Tabell 1).

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

Gemfibrozil /Fibrinsyrederivater

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

Ezetimib

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

Kolestipol

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

Fusidinsyre

Risikoen for myopati, inkludert rhabdomyolyse, kan økes ved samtidig administrering av systemisk fusidinsyre med statiner. Mekanismen for denne interaksjonen (om den er farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller begge deler) er ennå ikke kjent. Det har vært rapportert om rhabdomyolyse (inkludert enkelte fatale tilfeller) hos pasienter som har fått denne kombinasjonen. Hvis behandling med systemisk fusidinsyre er nødvendig, bør atorvastatinbehandlingen seponeres så lenge behandlingen med fusidinsyre pågår. Se også pkt. 4.4.

Kolkisin

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

Daptomycin

Tilfeller av myopati og/eller rabdomyolyse er rapportert med HMG-CoA-reduktasehemmere (f.eks. atorvastatin) som ble samtidig administrert med daptomycin. Hvis samtidig administrering ikke kan unngås, anbefales egnet klinisk overvåking (se pkt. 4.4).

Virkning av atorvastatin på andre legemidler administrert samtidig

Digoksin

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

Orale antikonsepsjonsmidler

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

Warfarin

I en klinisk studie på pasienter som fikk kronisk warfarinbehandling, førte samtidig administrasjon av 80 mg atorvastatin daglig og warfarin til en liten reduksjon på ca. 1,7 sekunder i protrombintiden de første 4 dagene av behandlingen, men den ble normalisert i løpet av 15 dager med atorvastatinbehandling. Selv om det bare er rapportert om svært sjeldne tilfeller av klinisk signifikante interaksjoner med antikoagulantia, bør protrombintiden bestemmes før oppstart med atorvastatin hos pasienter som bruker kumarin-antikoagulantia, og ofte nok i begynnelsen av behandlingen til at ingen signifikante endringer i protrombintiden oppstår. Når en stabil protrombintid er fastslått, kan protrombintiden monitoreres ved de vanlige anbefalte intervallene for pasienter på kumarin-antikoagulantia. Hvis dosen av atorvastatin endres eller behandlingen avsluttes, bør samme prosedyre gjentas. Atorvastatinbehandling har ikke blitt assosiert med blødninger eller med endringer i protrombintiden hos pasienter som ikke bruker antikoagulantia.

Pediatrisk populasjon

Legemiddelinteraksjonsstudier har kun blitt utført på voksne. 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.

Legemiddelinteraksjoner

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

Samtidig administrert legemiddel og doseringsregime	Atorvastatin		
	Dose (mg)	Ratio av AUC ^{&}	Klinisk anbefaling [#]
Tipranavir 500 mg 2 ganger daglig/ ritonavir 200 mg 2 ganger daglig, 8 dager (dag 14 til 21)	40 mg på dag 1, 10 mg på dag 20	9,4	I tilfeller der samtidig administrasjon med atorvastatin er nødvendig, er maksimal daglig dose atorvastatin 10 mg. Klinisk monitorering av disse pasientene er anbefalt.
Telaprevir 750 mg hver 8. time, 10 dager	20 mg enkeltdose	7,9	
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dag, stabil dose	10 mg 1 gang daglig i 28 dager	8,7	

Glekaprevir 400 mg 1 gang daglig / pibrentasvir 120 mg 1 gang daglig i 7 dager	10 mg 1 gang daglig i 7 dager	8,3	Samtidig administrasjon med legemidler som inneholder glekaprevir eller pibrentasvir er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Lopinavir 400 mg 2 ganger daglig/ ritonavir 100 mg 2 ganger daglig, 14 dager	20 mg 1 gang daglig i 4 dager	5,9	I tilfeller der samtidig administrasjon med atorvastatin er nødvendig, er lavere vedlikeholdsdose av atorvastatin anbefalt. Ved atorvastatindoser som overskrider 20 mg, er klinisk monitorering av disse pasientene anbefalt.
Klaritromycin 500 mg 2 ganger daglig, 9 dager	80 mg 1 gang daglig i 8 dager	4,5	
Sakinavir 400 mg 2 ganger daglig/ ritonavir (300 mg 2 ganger daglig fra dag 5-7, økt til 400 mg 2 ganger daglig på dag 8), dag 4-18, 30 min etter atorvastatindosering	40 mg 1 gang daglig i 4 dager	3,9	
Darunavir 300 mg 2 ganger daglig/ ritonavir 100 mg 2 ganger daglig, 9 dager	10 mg 1 gang daglig i 4 dager	3,4	
Itrakonazol 200 mg 1 gang daglig, 4 dager	40 mg enkeltdose	3,3	
Fosamprenavir 700 mg 2 ganger daglig/ ritonavir 100 mg 2 ganger daglig, 14 dager	10 mg 1 gang daglig i 4 dager	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg 2 ganger daglig, 14 dager	10 mg 1 gang daglig i 4 dager	2,3	
Nelfinavir 1250 mg 2 ganger daglig, 14 dager	10 mg 1 gang daglig i 28 dager	1,74	Ingen spesielle anbefalinger
Grapefruktjuice, 240 ml 1 gang daglig*	40 mg, enkeltdose	1,37	Samtidig inntak av store mengder grapefruktjuice og atorvastatin er ikke anbefalt.
Diltiazem 240 mg 1 gang daglig, 28 dager	40 mg, enkeltdose	1,51	Etter oppstart eller dosejustering av diltiazem, anbefales egnet klinisk monitorering av disse pasientene.
Erytromycin 500 mg 4 ganger daglig, 7 dager	10 mg, enkeltdose	1,33	Lavere maksimaldose og klinisk monitorering av disse pasientene anbefales.
Amlodipin 10 mg, enkeltdose	80 mg, enkeltdose	1,18	Ingen spesielle anbefalinger.
Cimetidin 300 mg 4 ganger daglig, 2 uker	10 mg 1 gang daglig i 2 uker	1,00	Ingen spesielle anbefalinger.
Kolestipol 10 g 2 ganger daglig, 24 uker	40 mg 1 gang daglig i 8 uker	0,74**	Ingen spesielle anbefalinger.
Antacida-suspensjon med magnesium- og aluminiumhydroksider, 30 ml 4 ganger daglig, 17 dager	10 mg 1 gang daglig i 15 dager	0,66	Ingen spesielle anbefalinger.

Efavirenz 600 mg 1 gang daglig, 14 dager	10 mg i 3 dager	0,59	Ingen spesielle anbefalinger.
Rifampin 600 mg 1 gang daglig, 7 dager (administrert samtidig)	40 mg, enkeltdose	1,12	Hvis samtidig administrasjon ikke kan unngås, anbefales det at atorvastatin og rifampin tas på samme tid. Klinisk monitorering anbefales også.
Rifampin 600 mg 1 gang daglig, 5 dager (separate doser)	40 mg, enkeltdose	0,20	
Gemfibrozil 600 mg 2 ganger daglig, 7 dager	40 mg enkeltdose	1,35	Det anbefales lavere startdose og klinisk monitorering for disse pasientene.
Fenofibrat 160 mg 1 gang daglig, 7 dager	40 mg enkeltdose	1,03	Det anbefales lavere startdose og klinisk monitorering for disse pasientene.
Boceprevir 800 mg 3 ganger daglig, 7 dager	40 mg enkeltdose	2,3	Det anbefales lavere startdose og klinisk monitorering for disse pasientene. Atorvastatindosen skal ikke overstige en daglig dose på 20 mg ved samtidig administrasjon med boceprevir.
Elbasvir 50 mg 1 gang daglig / grazoprevir 200 mg 1 gang daglig i 13 dager	10 mg, enkeltdose	1,95	Atorvastatindosen skal ikke overskride en daglig dose på 20 mg ved samtidig administrasjon av legemidler som inneholder elbasvir eller grazoprevir.
Letermovir 480 mg én gang daglig, 10 dager	20 mg SD	3,29	Når atorvastatin brukes samtidig med legemidler som inneholder letermovir, bør den daglige dosen av atorvastatin ikke overskride 20 mg.

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

Se pkt. 4.4 og 4.5 for klinisk signifikans.

* Inneholder én 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 ortohydrokso-metabolitten. Store mengder grapefruktjuice (over 1,2 l daglig i 5 dager) økte AUC for atorvastatin 2,5 ganger og AUC for aktiv (atorvastatin og metabolitter) HMG-CoA-reduktasehemmere 1,3 ganger.

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

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

Atorvastatin og doseringsregime	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 - noretindron 1 mg - etinyløstradiol 35 mikrog	1,28 1,19	Ingen spesielle anbefalinger.
80 mg 1 gang daglig i 15 dager	* Fenazon, 600 mg enkeltdose	1,03	Ingen spesielle anbefalinger
10 mg enkeltdose	Tipranavir 500 mg 2 ganger daglig / ritonavir 200 mg 2 ganger daglig, 7 dager	1,08	Ingen spesielle anbefalinger
10 mg 1 gang daglig i 4 dager	Fosamprenavir 1400 mg 2 ganger daglig, 14 dager	0,73	Ingen spesielle anbefalinger
10 mg 1 gang daglig i 4 dager	Fosamprenavir 700 mg 2 ganger daglig / ritonavir 100 mg 2 ganger daglig, 14 dager	0,99	Ingen spesielle anbefalinger

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

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

Graviditet

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

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

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

Amming

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

Fertilitet

Atorvastatin har i dyrestudier ikke hatt noen effekt på fertiliteten hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Ifølge databasen for placebokontrollerte kliniske atorvastatinstudier med 16 066 pasienter (8755 på atorvastatin og 7311 på placebo) med gjennomsnittlig behandlingstid på 53 uker, avsluttet 5,2 % av pasientene på atorvastatin behandlingen på grunn av bivirkninger, sammenlignet med 4,0 % av pasientene på placebo.

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

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

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Vanlige: nasofaryngitt

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Sjeldne: trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet

Vanlige: allergiske reaksjoner

Svært sjeldne: anafylaksi

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: hyperglykemi

Mindre vanlige: hypoglykemi, vektøkning, anoreksi

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: mareritt, søvnløshet

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: hodepine

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

Sjeldne: perifer nevropati

Ikke kjent: myasthenia gravis

Øyesykdommer

Mindre vanlige: uklart syn

Sjeldne: synsforstyrrelser

Ikke kjent: okulær myasteni

Sykdommer i øre og labyrint

Mindre vanlige: tinnitus

Svært sjeldne: hørselstap

Karsykdommer

Sjeldne: vaskulitt

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: faryngolaryngal smerte, neseblødning

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: konstipasjon, flatulens, dyspepsi, kvalme, diaré

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

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige: hepatitt

Sjeldne: kolestase

Svært sjeldne: leversvikt

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: urticaria, hudutslett, kløe, alopesi

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

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: myalgi, artralgi, smerte i ekstremiteter, muskelkramper, hevelse i ledd, ryggsmarter

Mindre vanlige: nakkesmerter, muskeltretthet

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

Svært sjeldne: lupus-lignende syndrom

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

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Svært sjeldne: gynekomasti

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

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

Undersøkelser

Vanlige: unormale leverfunksjonstester, forhøyet blodkreatinkinase

Mindre vanlige: positiv test på hvite blodceller i urinen

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

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

Pediatrisk populasjon

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

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

Den kliniske sikkerhetsdatabasen inkluderer sikkerhetsdata for 520 pediatrike 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
- enkeltstående tilfeller av lungesykdom, spesielt ved langtidsbehandling (se pkt. 4.4)
- diabetes mellitus: Frekvensen vil avhenge av tilstedeværelse eller fravær av risikofaktorer (fastende blodglukose $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², forhøyede triglyserider, historie med hypertensjon).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Spesifikk behandling ved overdosering av Atorvastatin Sandoz finnes ikke. Ved overdosering behandles pasienten symptomatisk, og om nødvendig bør støttende tiltak iverksettes.

Leverfunksjonstester bør utføres, og CK-nivået i serum bør overvåkes. Grunnet stor grad av atorvastatinbinding til plasmaproteiner, antas det ikke at hemodialyse øker utskillelsen av atorvastatin i betydelig grad.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Lipidmodifiserende midler, HMG-CoA-reduktasehemmere, ATC-kode: C10AA05

Atorvastatin er en selektiv, konkurrerende hemmer av HMG-CoA-reduktase som er det hastighetsbegrensende enzymet ved omdannelsen av 3-hydroksey-3-metyl-glutaryl-koenzym A til mevalonat, som er et forstadium til steroler, inkludert kolesterol. Triglyserider og kolesterol i lever inkorporeres i lipoproteiner med svært lav tetthet (VLDL), utskilles i plasma og transporteres til perifere vev. Lipoproteiner med lav tetthet (LDL) dannes fra VLDL og kataboliseres primært via reseptorer med høy affinitet for LDL (LDL-reseptorer).

Atorvastatin senker konsentrasjonen av kolesterol i plasma og lipoprotein i serum ved å hemme HMG-CoA-reduktase og deretter kolesterolbiosyntesen i lever. Samtidig øker antall LDL-reseptorer på celleoverflaten i lever, hvilket resulterer i øket opptak og nedbrytning av LDL.

Atorvastatin reduserer LDL-produksjonen 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 pasientgruppe som vanligvis ikke responderer på lipidsenkende legemidler.

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

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

Homozygot familiær hyperkolesterolemi

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

Aterosklerose

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

Median prosentvis endring fra baseline, i totalt ateromvolum (det primære endepunkt i studien) var - 0,4 % (p = 0,98) i atorvastatingruppen og +2,7 % (p = 0,001) i pravastatingruppen (n = 249). Sammenlignet med pravastatin var effektene av atorvastatin statistisk signifikante (p = 0,02). Effekten av intensiv lipidsenking på kardiovaskulære endepunkter (f.eks. behov for revaskularisering, ikke fatale hjerteinfarkt, koronar død) ble ikke undersøkt i denne studien.

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

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

Sikkerhets- og tolerabilitetsprofilene til de to behandlingsgruppene var sammenlignbare.

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

Akutt koronarsyndrom

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

Sikkerhetsprofilen for atorvastatin i MIRACL-studien var tilsvarende det som er beskrevet under pkt. 4.8.

Forebygging av kardiovaskulær sykdom

Effekten av atorvastatin på fatal og ikke-fatal koronar hjertesykdom ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Pasientene hadde hypertensjon, var i alderen 40–79 år, uten tidligere hjerteinfarkt eller behandling for angina, og med totalkolesterol-nivåer $\leq 6,5$ mmol/liter (251 mg/dl). Alle pasientene hadde minst 3 av de predefinerte kardiovaskulære risikofaktorene: mann, alder ≥ 55 år, røyking, diabetes, forekomst av koronarsykdom i nærmeste familie, totalkolesterol/HDL-kolesterol > 6 , perifer karsykdom, hypertrofi i venstre ventrikkle, tidligere cerebrovaskulær hendelse, spesifikke EKG-forandringer eller proteinuri/albuminuri. Ikke alle inkluderte pasienter ble estimert til å ha høy risiko for en første kardiovaskulær hendelse.

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

Absolutt og relativ risikoreduksjon med atorvastatin er som følger:

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

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

Total mortalitet og kardiovaskulær mortalitet ble ikke signifikant redusert (185 mot 212 hendelser, p = 0,17 og 74 mot 82 hendelser, p = 0,51). I undergruppeanalyser mht. kjønn (81 % menn, 19 % kvinner) ble det sett en gunstig effekt av atorvastatin hos menn, men denne kunne ikke fastslås hos kvinner, muligens på grunn av det lave antallet hendelser i den kvinnelige undergruppen. 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 betydelig behandlingsinteraksjon ved antihypertensiv terapi ved baseline. Det primære endepunktet (fatal CHD pluss ikke-fatal hjerteinfarkt) ble redusert signifikant med atorvastatin hos pasienter som ble behandlet med amlodipin (HR 0,47 (0,32–0,69), p =

0,00008), men ikke hos dem som ble behandlet med atenolol (HR 0,83 (0,59–1,17), $p = 0,287$).

Effekten av atorvastatin på fatal og ikke-fatal kardiovaskulær sykdom ble også undersøkt i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study - CARDS) med pasienter som hadde type 2 diabetes, i alderen 40–75 år, uten tidligere kardiovaskulær sykdom og med LDL-C $\leq 4,14$ mmol/liter (160 mg/dl) og totalkolesterol $\leq 6,78$ mmol/liter (600 mg/dl). Alle pasientene hadde minst 1 av følgende risikofaktorer: hypertensjon, aktiv røyker, retinopati, mikroalbuminuri eller makroalbuminuri.

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

Effekten av atorvastatin på relativ og absolutt risiko-reduksjon er som følger:

Hendelse	Relativ risiko-reduksjon (%)	Antall hendelser (atorvastatin vs. placebo)	Absolutt risiko-reduksjon ¹ (%)	p-verdi
Alvorlige kardiovaskulære hendelser (fatalt og ikke-fatalt 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 forskjeller i forekomst av alvorlige hendelser i løpet av en median oppfølgingstid på 3,9 år. AMI = akutt hjerteinfarkt, CABG = koronararterie bypass-operasjon, CHD = koronar hjertesykdom, MI = hjerteinfarkt, PTCA = perkutan transluminal koronar angioplasti.

Det var ingen beviselig forskjell i behandlingseffekt med hensyn til pasientens kjønn, alder eller baseline LDL-kolesterolnivå. En fordelaktig tendens ble sett vedrørende mortalitetsrate (82 dødsfall i placebogruppen mot 61 dødsfall i atorvastatingruppen, $p = 0,0592$).

Gjentatte slag

I SPARCL-studien (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) ble effekten av atorvastatin 80 mg daglig på slag sammenlignet med placebo, evaluert hos 4731 pasienter uten koronar hjertesykdom i anamnesen og som hadde hatt slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA) i løpet av de siste 6 månedene. Pasientene var 60 % menn, 21–92 år (gjennomsnittlig alder var 63 år) og hadde en gjennomsnittlig LDL på 133 mg/dl (3,4 mmol/liter) ved oppstart av behandlingen. Gjennomsnittlig LDL-kolesterol var 73 mg/dl (1,9 mmol/liter) ved behandling med atorvastatin og 129 mg/dl (3,3 mmol/liter) ved 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 korrigering av faktorer ved behandlingsstart) sammenlignet med placebo. Total mortalitet (alle årsaker) var 9,1 % (216/2365) for atorvastatin mot 8,9 % (211/2366) for placebo.

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

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

Total mortalitet (alle årsaker) var 15,6 % (7/45) for atorvastatin mot 10,4 % (5/48) i undergruppen av pasienter med tidligere hemoragisk slag. Total mortalitet (alle årsaker) var 10,9 % (77/708) for atorvastatin mot 9,1 % (64/701) for placebo i undergruppen av pasienter med tidligere lakunært infarkt.

Pediatrisk populasjon

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

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

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

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

I en annen åpen enkeltarmstudie ble 271 gutter og jenter i alderen 6 – 15 år med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (HeFH) inkludert og behandlet med atorvastatin i opptil tre år. Inklusjon i studien krevde bekreftet HeFH og et baseline LDL-kolesterolnivå på ≥ 4 mmol/l (cirka 152 mg/dl). Studien inkluderte 139 barn på Tanners utviklingsskala 1 (generelt fra 6 – 10 år). Doseringen av atorvastatin (én gang daglig) startet med 5 mg (tyggetablett) hos barn under 10 år. Barn som var 10 år eller eldre startet med 10 mg atorvastatin (én gang daglig). Alle barna kunne titrere til høyere doser for å oppnå et mål på $< 3,35$ mmol/l LDL-kolesterol. Gjennomsnittlig vektet dose for barn mellom 6 og 9 år var 19,6 mg, og gjennomsnittlig vektet dose for barn fra 10 år og eldre var 23,9 mg. Gjennomsnittlig (+/- SA (standardavvik)) baseline LDL-kolesterol-verdi var 6,12 (1,26) mmol/l som var cirka 233 (48) mg/dl. Se tabell 3 for endelige resultater.

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

TABELL 3 Lipidsenkende effekter av atorvastatin hos gutter og jenter med heterozygot

familiær hyperkolesterolemi (mmol/l)						
Tidspunkt	N	Total- kolesterol (SA)	LDL- kolesterol (SA)	HDL- kolesterol (SA)	Triglyserider (SA)	Apo- lipoprotein B (SA)#
Baseline	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Måned 30	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
Måned 36/ET	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

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

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

I en dobbeltblindet placebokontrollert studie etterfulgt av en åpen fase ble 187 gutter og postmenarche jenter i alderen 10 – 17 år (gjennomsnittlig alder 14,1 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (FH) eller alvorlig hyperkolesterolemi randomisert til atorvastatin (n=140) eller placebo (n=47) i 26 uker og deretter fikk alle atorvastatin i 26 uker. Dosen atorvastatin (én gang daglig) var 10 mg i de 4 første ukene og ble titrert opp til 20 mg dersom LDL-C-nivået var > 3,36 mmol/l. Atorvastatin senket plasmanivåene av total-C, LDL-C, triglyserider og apolipoprotein signifikant i løpet av den dobbeltblinde fasen på 26 uker. Gjennomsnittlig oppnådd LDL-C verdi var 3,38 mmol/l (variasjonsbredde: 1,81 – 6,26 mmol/l) i atorvastatingruppen mot 5,91 mmol/l (variasjonsbredde: 3,93 – 9,96 mmol/l) i placebogruppen i løpet av den dobbeltblinde fasen på 26 uker.

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Atorvastatin absorberes raskt etter oral administrasjon. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) oppnås innen 1 til 2 timer. Absorpsjonsgraden øker proporsjonalt med atorvastatindosen. Etter oral

administrasjon er biotilgjengeligheten av atorvastatin filmdrasjerte tabletter 95 % til 99 % sammenlignet med oral oppløsning. Den absolutte biotilgjengeligheten av atorvastatin er ca. 12 %, og den systemiske tilgjengeligheten av HMG-CoA-reduktasehemmende aktivitet er ca. 30 %. Den lave systemiske tilgjengeligheten skyldes presystemisk clearance fra den gastrointestinale mucosa og/eller hepatisk førstepassasje-metabolisme.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Atorvastatin metaboliseres av cytokrom P450 3A4 til orto- og parahydroksylerte derivater samt ulike beta-oksidasjonsprodukter. I tillegg til andre metabolismemekanismer blir disse produktene ytterligere metabolisert via 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 gallen etter hepatisk og/eller ekstrahepatisk metabolisme. Det ser imidlertid ikke ut til at atorvastatin gjennomgår enterohepatisk resirkulering i større utstrekning. Gjennomsnittlig halveringstid for atorvastatin i plasma hos mennesker er ca. 14 timer. Halveringstiden for HMG-CoA-reduktasehemming er ca. 20 til 30 timer på grunn av bidraget fra 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 dets aktive metabolitter er høyere hos friske eldre pasienter enn hos yngre voksne, mens effekten på lipidene er sammenlignbar med den som sees hos yngre pasientgrupper.

Pediatrik populasjon

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

Kjønn

Konsentrasjonene av atorvastatin og dets aktive metabolitter er forskjellige hos kvinner og menn (kvinner: ca. 20 % høyere C_{max} og ca. 10 % lavere AUC). Disse forskjellene har ingen klinisk betydning og resulterte ikke i noen klinisk signifikant forskjell i lipideffekter hos menn og kvinner.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Plasmakonsentrasjonene av atorvastatin og dets aktive metabolitter øker markert (ca. 16 ganger økning av $C_{\max}$ og ca. 11 ganger økning av AUC) hos pasienter med kronisk alkoholisk leversykdom (Child-Pugh B).

SLCO1B1-polymorfi

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Atorvastatin viste ikke mutagent og klastogent potensiale i en serie av fire *in vitro*-tester og ett *in vivo*-assay. Atorvastatin var ikke karsinogent hos rotter, men høye doser til mus (resulterte i 6-11 ganger $AUC_{(0-24\text{timer})}$ enn hos mennesker ved høyeste anbefalte dose) ga hepatocellulære adenomer hos hanner og hepatocellulære karsinomer hos hunner.

Det er i eksperimentelle dyrestudier vist at HMG-CoA-reduktasehemmere kan påvirke utviklingen av embryo eller foster. Hos rotter, kaniner og hunder hadde atorvastatin ingen effekt på fertilitet og var ikke teratogent, men i doser som ga toksisitet hos mordyret, ble fostertoksitet observert hos rotter og kaniner. Utviklingen hos rotteavkom ble forsinket og overlevelse etter fødselen ble redusert når mordyrene ble eksponert for atorvastatin i høye doser. Hos rotter er det vist overførsel via placenta. Hos rotter er plasmakonsentrasjonene av atorvastatin lik den i melk. Det er ikke kjent om atorvastatin eller dets metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Mikrokrystallinsk cellulose
Kalsiumkarbonat
Laktose (som monohydrat)
Krysskarmellosenatrium
Hydroksypropylcellulose
Polysorbat 80
Magnesiumstearat

Drasjering:

Hypromellose
Makrogol 6000
Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Holdbarhet etter at boksen er åpnet: 6 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

6.5 Emballasje (type og innhold)

80 mg filmdrasjerte tabletter:

De filmdrasjerte tablettene er pakket i aluminium/aluminium blisterpakninger eller PVC/PE/PVDC/aluminium blisterpakninger i en eske eller pakket i HDPE-flasker lukket med et lokk og med tørkemiddel.

Pakningsstørrelser:

Aluminium/aluminium blisterpakning:

80 mg filmdrasjerte tabletter: 7, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100

Blisterpakning av PVC/PE/PVDC/aluminium:

80 mg filmdrasjerte tabletter: 30, 50, 60, 90, 100

Bokser:

100, 250 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

09-6602

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27.09.2010

Dato for siste fornyelse: 14.06.2014

10. OPPDATERINGSDATO

14.05.2025