

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver Atorvastatin Accord 10 mg filmdrasjerte tablett inneholder 23,38 mg laktosemonohydrat.
Hver Atorvastatin Accord 20 mg filmdrasjerte tablett inneholder 46,76 mg laktosemonohydrat.
Hver Atorvastatin Accord 40 mg filmdrasjerte tablett inneholder 93,52 mg laktosemonohydrat.
Hver Atorvastatin Accord 80 mg filmdrasjerte tablett inneholder 187,04 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Atorvastatin Accord 10 mg filmdrasjert tablett:

Hvite til gråhvite, runde, bikonvekse filmdrasjerte tabletter på ca. 5,6 mm diameter, merket med "FUI" på én side og ingenting på den andre siden.

Atorvastatin Accord 20 mg filmdrasjert tablett:

Hvite til gråhvite, runde, bikonvekse filmdrasjerte tabletter på ca. 7,1 mm diameter, merket med "FU2" på én side og ingenting på den andre siden.

Atorvastatin Accord 40 mg filmdrasjert tablett:

Hvite til gråhvite, runde, bikonvekse filmdrasjerte tabletter på ca. 9,6 mm diameter, merket med "FU3" på én side og ingenting på den andre siden.

Atorvastatin Accord 80 mg filmdrasjert tablett:

Hvite til gråhvite, runde, bikonvekse filmdrasjerte tabletter på ca. 12,1 mm diameter, merket med "FU4" på én side og ingenting på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hyperkolesterolemi

Atorvastatin Accord er indisert som tillegg til diett for å redusere forhøyet total kolesterol (total-C), LDL-kolesterol (LDL-C), apolipoprotein B og triglyserider hos voksne, ungdom og barn over 10 år med primær hyperkolesterolemi inklusive familiær hyperkolesterolemi (heterozygot type) eller kombinert (blandet) hyperlipidemi (som korresponderer til Type IIa og IIb ved Fredrickson-klassifisering) når respons på diett og andre ikke-farmakologiske tiltak er utilstrekkelig.

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

Forebygging av kardiovaskulær sykdom

Forebygging av kardiovaskulær sykdom hos voksne pasienter 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 Accord initieres, og skal fortsette med dietten under behandling med Atorvastatin Accord. Dosering bør individualiseres basert på LDL-kolesterolnivå ved behandlingsstart, behandlingsmål og pasientens respons på behandlingen.

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

Primær hyperkolesterolemi og kombinert (blandet) hyperlipidemi.

De aller fleste pasienter kan kontrolleres med 10 mg Atorvastatin Accord 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 Accord daglig. Dosering 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 (LDL-) kolesterolnivåer i henhold til gjeldende retningslinjer.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

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

Samtidig administrasjon med andre legemidler

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

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

Eldre

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

Pediatrisk populasjon

Hyperkolesterolemi

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

For pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi som er 10 år og eldre, er anbefalt startdose atorvastatin 10 mg daglig (se pkt. 5.1). Dosen kan økes til 80 mg daglig basert på respons og toleranse. Dosen bør være individuell og basert på anbefalt behandlingsmål. Justeringer skal utføres med intervaller på 4 uker eller mer. 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 fra 6 til 10 år, der data er hentet fra åpne studier. Atorvastatin er ikke indisert til behandling av pasienter under 10 år. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men det kan ikke gis noen doseringsanbefalinger.

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

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

Atorvastatin Accord 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 som overskrider 3 ganger øvre normalverdi
- behandlet med de antivirale legemidlene mot hepatitt C, glekaprevir/pibrentasvir
- under graviditet, ved amming og hos kvinner i fertil alder som ikke benytter sikker prevensjon (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

serumtransaminaser overskrider 3 ganger øvre normalnivå og forblir på dette nivået, anbefales dosereduksjon eller seponering av Atorvastatin Accord (se pkt. 4.8)

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

Forebyggelse av slag ved aggressiv reduksjon i kolesterolnivåer (SPARCL)

I en post-hoc analyse av subtyper av slag hos pasienter uten koronar hjertesykdom som nylig hadde hatt et slag eller transitorisk iskemisk anfall (TIA), var det en høyere forekomst av hemoragisk slag hos pasienter behandlet med 80 mg atorvastatin sammenliknet 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).

Effekter 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 av 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.

Før behandling

Atorvastatin bør forskrives med forsiktighet til pasienter med predisponerende faktorer for rhabdomyolyse. Serum-kreatinkinasenivået (CK) bør måles før oppstart av statinbehandling i tilfeller der det foreligger:

- Nyresvikt
- Hypotyreose
- Tidligere erkjent muskelsykdom eller familiær muskelsykdom
- Tidligere muskelpåvirkning med 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 spesielle populasjoner inkludert genetiske subpopulasjoner (se pkt. 5.2).

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

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

Kreatinkinasemålinger

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

Under behandling

- Pasienter skal oppfordres til straks å kontakte lege dersom muskelsmerter, muskelkramper eller muskelsvakhet skulle oppstå, spesielt hvis dette ledsages av malaise (sykdomsfølelse) eller feber.
- Dersom slike symptomer oppstår under behandling med atorvastatin, bør CK måles. Dersom CK er betydelig forhøyet (mer enn 5 ganger øvre normalnivå) bør behandlingen seponeres.
- 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 under nøye oppfølging.
- Atorvastatin skal seponeres hvis klinisk signifikant forhøyning 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.

I tilfeller der samtidig administrasjon av disse legemidlene med atorvastatin er nødvendig, bør nytte-/risikoverdien ved samtidig behandling vurderes nøye. Når pasienter får legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av atorvastatin, anbefales en lavere maksimaldose av atorvastatin. I tillegg bør en lavere startdose av atorvastatin vurderes ved samtidig bruk av potente CYP3A4-hemmere og egnet klinisk 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 påbegynnes igjen 7 dager etter siste dose med fusidinsyre.

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

Risikoen for myopati og/eller rhabdomyolyse kan øke ved samtidig administrering av HMG-CoA-reduktasehemmere (f.eks. atorvastatin) og daptomycin (se avsnitt 4.5). Det bør vurderes å midlertidig suspendere Atorvastatin Accord 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.

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

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

Hjelpestoffer

Atorvastatin Accord inneholder laktose.

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

Atorvastatin Accord inneholder natrium

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkning av samtidig administrerte legemidler på atorvastatin

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

CYP3A4-hemmere

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

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

CYP3A4-indusere

Samtidig administrasjon av atorvastatin med indukere av cytokrom P450 3A (f.eks. efavirenz, rifampicin, johannesurt) kan føre til variable reduksjoner i plasmakonsentrasjoner av atorvastatin. På grunn av den doble interaksjonsmekanismen til rifampicin, (cytokrom P450 3A induksjon og hemming av lever opptak transporter OATP1B1), anbefales det at atorvastatin og rifampicin tas samtidig (til samme tid) når de brukes sammen. En forsinket administrasjon av atorvastatin etter administrasjon av rifampicin har blitt assosiert med en signifikant reduksjon i atorvastatins plasmakonsentrasjoner. Effekten av rifampicin på atorvastatin konsentrasjoner i hepatocytter er likevel ukjent, så hvis samtidig administrasjon ikke kan unngås bør pasientene følges nøye opp med tanke på 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, f.eks. OATP1B1/1B3, P-gp og BCRP, som fører til økt systemisk eksponering av atorvastatin (se Tabell 1). Effekten av hemming av leveropptakstransportører på atorvastatineksponeringen i hepatocytter er ikke kjent. Hvis samtidig administrasjon ikke kan unngås, anbefales en dosereduksjon og klinisk monitorering med tanke på effekt (se Tabell 1).

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

Gemfibrozil / fibrinsyrederivater

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

Ezetimib

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

Kolestipol

Plasmakonsentrasjoner av atorvastatin og dets aktive metabolitter var lavere (ratio av atorvastatinkonsentrasjon: 0,74) når kolestipol ble administrert samtidig med atorvastatin. Likevel var lipid effekten 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 atorvastatinbehandling seponeres så lenge behandlingen med fusidinsyre pågår (se pkt. 4.4).

Kolkisin

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

Daptomycin

Tilfeller av myopati og/eller rhabdomyolyse 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 avsnitt 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 noretisteron og etinyløstradiol.

Warfarin

I en klinisk studie hos pasienter som fikk kronisk warfarin behandling, førte samtidig administrasjon av atorvastatin 80 mg daglig og warfarin til en liten reduksjon på ca. 1,7 sekunder i protrombintiden de første 4 dagene av behandlingen, men den ble normalisert i løpet av 15 dager med atorvastatin behandling. 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 antikoagulantia av kumarintypen og ofte nok i begynnelsen av behandlingen for å sikre at det ikke oppstår signifikante endringer i protrombintiden. Når en stabil protrombintid er fastslått, kan protrombintiden monitoreres ved de vanlige anbefalte intervallene for pasienter på antikoagulantia av kumarintypen. Hvis dosen av atorvastatin endres eller behandlingen avsluttes, bør samme prosedyre gjentas. Atorvastatin behandling har ikke blitt assosiert med blødninger eller med endringer i protrombintiden hos pasienter som ikke bruker antikoagulantia.

Pediatrik 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 doseregime	Atorvastatin		
	Dose (mg)	Ratio av AUC ^{&}	Klinisk anbefaling [#]
Tipranavir 500 mg 2 ganger daglig/ Ritonavir 200 mg 2 ganger daglig, 8 dager (dag 14 til 21)	40 mg på dag 1, 10 mg på dag 20	9,4	I tilfeller der samtidig administrasjon med atorvastatin er nødvendig, er maksimal daglig dose atorvastatin 10 mg. Klinisk monitorering av disse pasientene anbefales
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	
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, anbefales lavere vedlikeholdsdose av atorvastatin. Ved atorvastatindoser som overskrider 20 mg er klinisk monitorering av disse pasientene
Klaritromycin 500 mg 2 ganger daglig, 9 dager	80 mg 1 gang daglig i	4,5	

	8 dager		anbefalt.
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	I tilfeller der samtidig administrasjon med atorvastatin er nødvendig, anbefales lavere vedlikeholdsdose av atorvastatin. Ved atorvastatindoser som overskrider 40 mg anbefales klinisk monitorering av disse pasientene.
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.
Grapefruit Juice, 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 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	Lavere startdose og klinisk monitorering anbefales av disse

			pasientene.
Fenofibrat 160 mg 1 gang daglig, 7 dager	40 mg enkeltdose	1,03	Lavere startdose og klinisk monitorering anbefales av disse pasientene.
Boceprevir 800 mg 3 ganger daglig, 7 dager	40 mg enkeltdose	2,3	Lavere startdose og klinisk monitorering anbefales av disse pasientene. Atorvastatindosen skal ikke overstige en daglig dose på 20 mg ved samtidig administrasjon med boceprevir.
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).
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

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

Se pkt. 4.4 og 4.5 for klinisk signifikans.

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

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

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

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

daglig i 4 dager	14 dager		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 i fertil alder

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

Graviditet

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

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

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

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt atorvastatin eller dets metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker. Hos rotter var konsentrasjonene av atorvastatin og dets aktive metabolitter i melk omtrent som i plasma (se pkt. 5.3). På grunn av potensialet for alvorlige allergiske reaksjoner, skal kvinner som bruker Atorvastatin Accord 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 fertilitet hos hann- eller hunndyr (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

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

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

Estimert bivirkningsfrekvens er angitt som: vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Vanlige: nasofaryngitt.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Sjeldne: trombocytopeni.

Forstyrrelser i immunsystemet

Vanlige: allergiske reaksjoner.

Svært sjeldne: anafylaksi.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige: hyperglykemi.

Mindre vanlige: hypoglykemi, vektøkning, anoreksi.

Psykiske lidelser

Mindre vanlige: mareritt, søvnløshet.

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: hodepine.

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

Sjeldne: perifer neuropati.

Ikke kjent: myasthenia gravis.

Øyesykdommer

Mindre vanlige: uklart syn.

Sjeldne: synsforstyrrelser.

Ikke kjent: okulær myasteni.

Sykdommer i øre- og labyrint

Mindre vanlige: tinnitus.

Svært sjeldne: hørselstap.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: faryngolaryngal smerte, neseblødning.

Gastrointestinale sykdommer

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

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

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige: hepatitt.

Sjeldne: kolestase.

Svært sjeldne: leversvikt.

Karsykdommer

Sjeldne: Vaskulitt.

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: urticaria, hudutslett, kløe, alopesi.

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

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: myalgi, artralgi, smerter i ekstremiteter, muskeltremor, hevelse i ledd, ryggmerter.

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: malaise, asteni, brystmerter, perifert ødem, fatigue, feber.

Undersøkelser

Vanlige: unormale leverfunksjonstester, forhøyet kreatinkinase i blodet.

Mindre vanlige: positiv test på hvite blodceller i urinen.

Som for 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 signifikante (> 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) > 3 ganger øvre normalnivå oppsto hos 2,5 % av pasientene behandlet med atorvastatin, i likhet med andre HMG-CoA-reduktasehemmere i kliniske forsøk. Nivå som var 10 ganger høyere enn øvre normalnivå, oppsto hos 0,4 % av pasientene behandlet med atorvastatin (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

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

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

Følgende bivirkninger er rapportert ved bruk av noen statiner:

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Spesifikk behandling ved overdosering av atorvastatin finnes ikke. Ved overdosering behandles pasienten symptomatisk og etter behov. Leverfunksjonsprøver og serum CK-nivåer skal følges. Grunnet stor grad av atorvastatin binding til plasmaproteiner, antas hemodialyse ikke signifikant å kunne øke utskillelsen av atorvastatin

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Atorvastatin er en selektiv konkurrerende hemmer av HMG-CoA-reduktase som er det hastighetsbegrensende enzym ved omdannelsen av 3-hydroksey-3-metyl-glutaryl-koenzym A til mevalonat, som er et forstadium til ulike steroler, inkludert kolesterol. Triglycerider 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 plasmanivåene av kolesterol og lipoproteiner ved å hemme HMG-CoA-reduktase og deretter kolesterolbiosyntesen i lever. Samtidig øker antall LDL reseptorer på celleoverflaten i leveren, 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 endring i kvaliteten av de sirkulerende LDL partikler. Atorvastatin reduserer effektivt LDL-kolesterol hos et flertall av pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi, en pasientgruppe som vanligvis ikke responderer på lipidsenkende legemidler.

Atorvastatin har i en dose-respons studie vist seg å kunne redusere totalkolesterol (30–46 %), LDLkolesterol (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, kombinert hyperlipidemi samt 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 forlengelses fase av variable lengde, var 335 pasienter inkludert, 89 av disse var identifisert som pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi. For disse 89 pasientene var gjennomsnittlig reduksjon in LDL-kolesterol 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 80 mg atorvastatin og moderat lipidsenking med 40 mg pravastatin på koronar aterosklerose undersøkt ved hjelp av intravaskulær ultralyd (IVUS) under angiografi, hos pasienter med koronar hjertesykdom. I denne randomiserte, dobbeltblinde, multisenterstudien ble IVUS utført ved baseline og etter 18 mnd i 502 pasienter. I atorvastatingruppen (n=253) var det ingen progresjon av aterosklerosen.

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

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

Sikkerhets- og tolerabilitetsprofilene til de to behandlingsgruppene var sammenlignbare. Effekten av intensiv lipidsenking på viktige kardiovaskulære endepunkter ble ikke undersøkt i denne studien. Derfor er den kliniske betydningen av disse billedundersøkelsene med hensyn til den primære og sekundære forebyggelsen av kardiovaskulære hendelser ikke kjent.

Akutt koronarsyndrom

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

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

Forebygging av kardiovaskulær sykdom

Effekten av atorvastatin på fatal og ikke-fatal koronar hjertesykdom ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert 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 total kolesterol-nivåer $\leq$ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Alle pasientene hadde minst 3 av de predefinerte kardiovaskulære risikofaktorer: mannlig kjønn, alder $\geq$ 55 år, røyking, diabetes, forekomst av koronarsykdom i nærmeste familie, total kolesterol/HDL-kolesterol ratio $>$ 6, perifer vaskulær sykdom, venstre ventrikel hypertrofi,

tidligere cerebrovaskulær hendelse, spesifikke EKG-forandringer eller proteinuri/microalbuminuri. Ikke alle inkluderte pasienter ble estimert til å ha høy risiko for en første kardiovaskulær hendelse.

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

Absolutt og relativ risikoreduksjonseffekten med atorvastatin er som følger:

Hendelse	Relativ risikoreduksjon (%)	Antall hendelser (atorvastatin vs placebo)	Absolutt risikoreduksjon ¹ (%)	p-verdi
Fatal KHS og 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

¹Basert på forskjeller i forekomst av alvorlige hendelser i løpet av en median oppfølgingstid på 3,3 år. KHS = 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 subgruppeanalyser mht kjønn (81 % menn, 19 % kvinner), ble nytteeffekten av atorvastatin på primære endepunkter bekreftet for menn, men ikke for kvinner, muligens på grunn av et lavt antall hendelser observert hos kvinner. Den totale kardiovaskulære mortaliteten var numerisk høyere hos kvinnelige pasienter (38 mot 30 og 17 mot 12), men dette var ikke statistisk signifikant. Baseline antihypertensiv behandling hadde signifikant betydning for behandlingsresultatene. Det primære endepunktet (fatal KHS 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 de som ble behandlet med atenolol (HR 0,83 (0,59–1,17), p=0,287).

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

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

Den absolutte og relative risikoreduksjonseffekten av atorvastatin var som følger:

Hendelse	Relativ risikoreduksjon (%)	Antall hendelser (atorvastatin vs placebo)	Absolutt risikoreduksjon ¹ (%)	p-verdi
Alvorlige kardiovaskulære hendelser (fatale og ikke-fatale AMI, stumt MI, akutt KHS-død, ustabil angina, CABG, PTCA, revaskularisering, slag)	37 %	83 vs. 127	3.2 %	0,0010

MI (fatalt og ikke-fatalt AMI, stumt MI)	42 %	38 vs 64	1,9 %	0,0070
Slag (fatalt og ikke-fatalt)	48 %	21 vs. 39	1,3 %	0,0163

¹Basert på forskjeller i forekomst av alvorlige hendelser i løpet av en median oppfølgingstid på 3,9 år. AMI = akutt hjerteinfarkt; CABG = koronar bypassoperasjon; KHS = koronar hjertesykdom; MI = hjerteinfarkt; PTCA = perkutan transluminal koronar angioplasti.

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

Tilbakevendende slag

I studien Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL), ble effekten av 80 mg atorvastatin daglig på slag sammenliknet med placebo, evaluert hos 4731 pasienter uten koronar hjertesykdom i anamnesen 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/l) ved oppstart av behandlingen. Gjennomsnittlig LDL-kolesterol var 73 mg/dl (1,9 mmol/l) ved behandling med atorvastatin og 129 mg/dl (3,3 mmol/l) ved behandling med placebo. Gjennomsnittlig oppfølging var 4,9 år.

80 mg atorvastatin reduserte risikoen for det primære endepunktet fatalt eller ikke-fatalt slag med 15 % (HR 0,85; 95 % CI, 0,72–1,00; $p=0,05$ eller 0,84; 95 % CI, 0,71–0,99; $p=0,03$ etter korrigering av faktorer ved behandlingsstart) sammenliknet med placebo. Total mortalitet (alle årsaker) var 9,1 % (216/2365) for atorvastatin sammenliknet med 8,9 % (211/2366) for placebo.

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

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

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

Pediatrisk populasjon

Heterozygot familial hyperkolesterolemi til 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 familial hyperkolesterolemi og LDL-C ≥ 4 mmol/l ved baseline. Totalt 39 barn og ungdom i alderen 6 til 17 år ble inkludert. I Kohort A var det 15 barn i alderen 6 til 12 år på Tanner-skala 1. I Kohort 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 Kohort A og 10 mg daglig som en tablettformulering i Kohort 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 lipidparametere var lik for begge kohorter, uavhengig av om forsøkspersonene forble på startdosen eller fikk doblet startdosen. 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	Totalkolesterol (SA)	LDL-kolesterol (SA)	HDL-kolesterol (SA)	Triglyserider (SA)	Apo-lipoprotein B (SA) [#]
Baseline	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Måned 30	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
Måned 36/ET	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***
SA = standardavvik. "Måned 36/ET" inkluderte endelige kontrolldata for studiedeltakere som avsluttet studien før det planlagte tidspunktet på 36 måneder, i tillegg til data for alle 36 måneder for studiedeltakere som fullførte deltakelsen i 36 måneder; * = måned 30 N for denne parameteren var 207; ** = baseline N for denne parameteren var 270; *** = måned 36/ET N for denne parameteren var 243; # = g/l for apolipoprotein B.						

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

I en dobbeltblindet placebokontrollert studie etterfulgt av en åpen fase ble 187 gutter og postmenarke jenter i alderen 10–17 år (gjennomsnittlig alder 14,1 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolemi (FH) eller alvorlig hyperkolesterolemi randomisert til atorvastatin (n=140) eller placebo (n=47) i 26 uker og deretter fikk alle atorvastatin i 26 uker. Dosen 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 pediatrik studie med atorvastatin versus kolestipol hos pasienter i alder 10–18 år med hyperkolesterolemi viste at atorvastatin (n=25) ga en signifikant reduksjon av LDL-C ved uke 26 ($p<0,05$) sammenliknet med kolestipol (n=31).

I en ”compassionate use”-studie hos pasienter med alvorlig hyperkolesterolemi (inklusive homozygot hyperkolesterolemi) ble 46 pediatriske pasienter behandlet med atorvastatin som ble titrert opp basert på respons (noen forsøkspersoner fikk 80 mg atorvastatin per dag). Studien varte i 3 år og LDLkolesterol 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 alderen fra 0 til under 6 år i behandling av heterozygot hyperkolesterolemi og hos barn i alderen 0 til under 18 år i behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi, 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 peroral administrering. Maksimal plasmakonsentrasjon inntreffer innen 1–2 timer. Absorpsjonsgraden øker proporsjonalt med administrert dose. Atorvastatin film-drajerte tabletter er 95–99 % biotilgjengelig sammenliknet med (oral) oppløsning. Den absolutte biotilgjengeligheten av atorvastatin er ca. 12 %, og den systemiske tilgjengelighet av HMG-CoA reduktasehemmeraktivitet er ca. 30 %. Den lave systemiske biotilgjengeligheten av atorvastatin skyldes presystemisk clearance i den gastrointestinale mucosa 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 beta-oksidasjonsprodukter. Ved siden av andre nedbrytningsveier blir disse produktene metabolisert via glukoronidering. In-vitro hemmes HMG-CoA reduktase like mye av orto- og parahydroksylerte metabolitter som av atorvastatin. Omtrent 70 % av sirkulerende HMG-CoA reduktasehemmende aktivitet kan tilskrives aktive metabolitter.

Eliminasjon

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.

Atorvastatin elimineres primært via gallen etter hepatisk og/eller ekstrahepatisk metabolisme. Enterohepatisk resirkulering synes forøvrig ikke å forekomme i noen større utstrekning.

Gjennomsnittlig halveringstid for atorvastatin i plasma er ca. 14 timer. Halveringstiden for HMG-CoA/reduktasehemming er ca. 20–30 timer som følge av nærvær av aktive metabolitter.

Spesielle populasjoner

Eldre

Plasmakonsentrasjonen av atorvastatin og dens aktive metabolitter er høyere hos friske eldre 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 alometrisk for kroppsvekt. Reduksjonen i LDL-C og TC som ble observert var forenlig med variasjonen av eksponering for atorvastatin og o-hydroksyatorvastatin.

Kjønn

Konsentrasjonen av atorvastatin og dens aktive metabolitter hos kvinner er noe forskjellig enn hos menn (ca. 20 % høyere for $C_{\max}$ og ca. 10 % lavere AUC). Disse forskjellene har ingen klinisk betydning og resulterte ikke i noen klinisk signifikant forskjell i den lipidregulerende effekten mellom kjønnene.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

SLOC1B1 polymorfi

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Fire *in vitro*-tester og ett *in vivo*-essay med atorvastatin viste negativ resultat for mutagent og klastogent potensiale. Atorvastatin var ikke karsinogent i rotter, men høye doser hos mus (resulterte i 6-11 ganger høyere AUC (0-24 timer) enn hos mennesker ved høyeste anbefalte dose) viste hepatocellulære adenom hos hanndyr og hepatocellulære karsinom hos hundyr.

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. Ved toksiske doser for mor ble det likevel sett føtal toksisitet hos rotter og kaniner. Utviklingen av rotteavkom var forsinket og post-natal overlevelse redusert når mor ble eksponert for høye doser atorvastatin. I rotter er det påvist 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

Kjerne

Kalsiumkarbonat
Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellosenatrium
Hydroksypropylcellulose
Polysorbat 80
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose 2910
Makrogol 8000
Titandioksid (E171)
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

36 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OPA/alu/PVC-alu-blisterpakninger som inneholder 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 og 100 filmdrasjerte tabletter. Sykehuspakninger som inneholder 50, 84, 100, 200 (10 x 20) eller 500 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 16-11026

20 mg: 16-11027

40 mg: 16-11028

80 mg: 16-11029

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

11.09.2017

10. OPPDATERINGSDATO

19.02.2025