

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atorstad 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg atorvastatin (som atorvastatinkalcium).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, oval, bikonvex filmdragerad tablett, präglad "20" på ena sidan och "A" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hyperkolesterolemi

Atorvastatin är indicerat som tillägg till diet för sänkning av förhöjt totalkolesterol (total-C), LDL-kolesterol (LDL-C), apolipoprotein B och triglycerider hos vuxna, ungdomar och barn i åldern 10 år eller äldre med primär hyperkolesterolemi inkluderande familjär hyperkolesterolemi (heterozygot) eller kombinerad hyperlipidemi (motsvarande typ IIa och IIb i Fredricksons klassifikationssystem) när effekten av diet eller annan icke-farmakologisk behandling är otillräcklig.

Atorvastatin är även indicerat för sänkning av total-C och LDL-C hos vuxna med homozygot familjär hyperkolesterolemi som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t ex LDL-aferes) eller om sådan behandling ej finns tillgänglig.

Prevention av kardiovaskulär sjukdom

Prevention av kardiovaskulära händelser hos vuxna patienter som bedöms ha en hög risk för en första kardiovaskulär händelse (se avsnitt 5.1) som tillägg till korrigering av andra riskfaktorer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Innan behandling med Atorstad inleds, skall patienten erhålla kolesterolsänkande diet, som skall fortsättas under behandlingen med Atorstad.

Dosen är individuell och skall anpassas efter LDL-C nivåerna vid insättande av behandling, terapimål och patientens svar på behandlingen.

Vanlig initialdos är 10 mg en gång dagligen. Dosjustering bör göras i intervall om minst fyra veckor. Maximal dos är 80 mg en gång dagligen.

Primär hyperkolesterolemi och kombinerad hyperlipidemi

De flesta patienter kan kontrolleras med atorvastatin 10 mg en gång dagligen. Terapeutisk effekt ses inom 2 veckor och maximal effekt uppnås vanligen inom 4 veckor. Effekten kvarstår vid fortsatt behandling.

Heterozygot familjär hyperkolesterolemi

Patienter bör starta med atorvastatin 10 mg dagligen. Doseringen är individuell och justeras var fjärde vecka upp till 40 mg dagligen. Därefter kan dosen ökas till maximalt 80 mg dagligen. Alternativt kan ett gallsyraubbindande medel kombineras med 40 mg atorvastatin en gång dagligen.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

Endast begränsade data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1).

Dosen atorvastatin till patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi är 10-80 mg dagligen (se avsnitt 5.1). Atorvastatin ges som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t ex LDL-afäres) till dessa patienter eller när sådan behandlingsmöjlighet saknas.

Prevention av kardiovaskulär sjukdom

I primärpreventionsstudierna var dosen 10 mg/dag. Högre doser kan behövas för att nå (LDL-) kolesterolnivåer enligt gällande rekommendationer.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Atorvastatin bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Atorvastatin är kontraindicerat för patienter med aktiv leversjukdom (se avsnitt 4.3).

Äldre

Hos patienter äldre än 70 år, som använder rekommenderade doser, är effekt- och säkerhetsprofilen densamma som hos den generella populationen.

Pediatrisk population

Hyperkolesterolemi:

Skall endast användas på barn efter beslut av läkare med erfarenhet av hyperlipidemi hos barn, och patienterna bör utvärderas regelbundet vad gäller effekten.

För patienter över 10 år är den rekommenderade startdosen av atorvastatin 10 mg dagligen, med titrering upp till 20 mg dagligen. Titreringen skall göras med hänsyn till barnets individuella behandlingssvar och tolerabilitet. Säkerhetsinformationen för högre doser än 20 mg på barn, motsvarande cirka 0,5 mg/kg, är begränsad.

Erfarenheten från barn i åldrarna 6–10 år är begränsad (se avsnitt 5.1). Atorvastatin är inte indicerat för behandling av patienter yngre än 10 år.

Andra beredningsformer/styrkor kan vara lämpliga för denna population.

Administreringssätt

Atorstad är för peroralt bruk. Hela dygnsdosen av atorvastatin ges vid samma tillfälle och kan ges vid valfri tidpunkt på dagen med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Atorstad är kontraindicerat:

- vid överkänslighet mot aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- vid aktiv leversjukdom eller oförklarade kvarstående förhöjningar av serumtransaminaser till mer än tre gånger den övre gränsen för normalvärdet.
- vid graviditet och amning samt hos kvinnor i fertil ålder som inte använder pålitligt preventivmedel (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Leverpåverkan

Leverfunktionsprover skall tas innan behandling med Atorstad inleds och därefter med regelbundna intervall. Patienter som utvecklar symtom som tyder på leverskada skall undersökas med avseende på leverfunktionen. Patienter som utvecklar förhöjda transaminasvärden skall följas noggrant tills nivåerna återgått till det normala. Om förhöjda transaminas-nivåer över 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN) kvarstår, rekommenderas dosminskning eller utsättande av Atorstad (se avsnitt 4.8).

Atorstad bör användas med försiktighet hos patienter med betydande alkoholintag och/eller leversjukdom i anamnesen.

Stroke-prevention genom aggressiv reduktion av kolesterolnivåer (SPARCL)

Vid en post-hoc-analys av subtyper av stroke hos patienter utan kranskärslssjukdom som nyligen haft en stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA), sågs en högre incidens av hemorragisk stroke hos patienter behandlade med 80 mg atorvastatin jämfört med placebo. Den ökade risken sågs i synnerhet hos patienter med hemorragisk stroke eller lakunär infarkt i anamnesen vid studiestart. Nyttå/risk balansen för atorvastatin 80 mg är inte fastställd för patienter med hemorragisk stroke eller lakunär infarkt i anamnesen. Den potentiella risken för hemorragisk stroke ska noga övervägas före behandlingsstart (se avsnitt 5.1).

Påverkan på skelettmuskulatur

Atorvastatin, liksom andra HMG CoA-reduktashämmare, kan i sällsynta fall påverka skelettmuskulaturen och orsaka myalgi, myosit och myopati som kan utvecklas till rabdomyolys, ett potentiellt livshotande tillstånd som kännetecknas av markant förhöjda kreatinkinas (CK)-nivåer (>10 gånger ULN), myoglobinemi och myoglobinuri som kan leda till njursvikt.

Före behandling

Atorvastatin bör förskrivas med försiktighet till patienter med predisponerande faktorer för rabdomyolys. En CK-nivå ska i följande situationer mätas innan behandling med statiner påbörjas:

- Nedsatt njurfunktion
- Hypotyroidism
- Vid muskelsjukdom eller ärftlig disposition för sådan.
- Anamnes på muskulär toxicitet med statiner eller fibrater.

- Anamnes på leversjukdom och/eller vid hög alkoholkonsumtion.
- Hos äldre (>70 år) ska behovet av mätningar övervägas beroende på andra förekommande predisponerande faktorer för rabdomyolys.
- Situationer när ökade plasmakoncentrationer kan uppstå, t.ex. interaktioner (se avsnitt 4.5) och särskilda patientgrupper inklusive genetiska subpopulationer (se avsnitt 5.2).

I dessa situationer ska risken med behandling vägas mot förväntad nytta och klinisk uppföljning rekommenderas.

Om CK-nivåerna är signifikant förhöjda vid insättande (> 5 gånger ULN), bör behandling ej påbörjas.

Kreatinkinas-mätningar

Kreatinkinas (CK) bör inte mätas efter ansträngande träning, eller då någon annan möjlig orsak till förhöjt CK föreligger, eftersom utvärderingen av värdet då försvåras. Om CK-nivåerna är signifikant förhöjda vid insättande (> 5 gånger ULN) bör ny analys ske inom 5 – 7 dagar för att bekräfta resultaten.

Under behandling

- Patienten måste anmodas att omedelbart rapportera muskelsmärta, kramper eller muskelsvaghet, speciellt vid samtidig sjukdomskänsla eller feber.
- Om dessa symtom uppträder under behandling med atorvastatin ska halten av CK mätas. Om värdet visas vara signifikant förhöjt (> 5 gånger ULN), bör behandlingen avbrytas.
- Vid allvarliga muskulära symtom vilka orsakar dagliga besvär bör avbrytande av behandlingen övervägas, även om CK-förhöjningen är ≤ 5 gånger ULN.
- Om symtomen försvinner och CK-nivåerna återgår till de normala kan återinsättning av atorvastatin eller insättning av annan statin övervägas med lägsta dosen och noggrann övervakning.
- Atorvastatinbehandlingen måste avbrytas om kliniskt signifikant ökning av CK-nivåer (> 10 gånger ULN) uppträder, eller om rabdomyolys diagnostiseras eller misstänks.

Samtidig behandling med andra läkemedel

Risken för rabdomyolys ökar när atorvastatin ges tillsammans med vissa läkemedel som kan öka plasmakoncentrationen av atorvastatin, såsom potenta hämmare av CYP3A4 eller transportproteiner (t ex ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol och HIV-proteashämmare inklusive ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir etc). Risken för myopati kan också öka när atorvastatin ges tillsammans med gemfibrozil och andra fribrinsyraderivat, erytromycin, niacin och ezetimib. Om möjligt, ska annan (ej interagerande) behandling övervägas istället.

Immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) under eller efter behandling med vissa statiner har rapporterats i sällsynta fall. Kliniskt kännetecknas IMNM av kvarstående proximal muskelsvaghet och förhöjt kreatinkinas i serum, som kvarstår trots utsatt statinbehandling.

I fall då samtidig behandling med dessa läkemedel och atorvastatin är nödvändig, ska nyttan och risken med behandlingen noga övervägas. En lägre maximal dos av atorvastatin rekommenderas vid behandlingsstart, då patienten samtidigt intar läkemedel som höjer plasmakoncentrationen av atorvastatin. Dessutom bör en lägre startdos av atorvastatin övervägas vid samtidig användning av potenta CYP3A4-hämmare, och lämplig klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas (se avsnitt 4.5).

Atorvastatin får inte ges tillsammans med systemiska formuleringar av fusidinsyra eller inom 7 dagar efter avslutad fusidinsyrabehandling. Hos patienter där användningen av systemisk fusidinsyra anses nödvändig, ska statinbehandling avbrytas under hela fusidinsyrabehandlingen. Det har förekommit

rapporter om rabdomyolys (även några dödsfall) hos patienter som behandlats med en kombination av fusidinsyra och statiner (se avsnitt 4.5). Patienten bör rådask att omgående söka medicinsk rådgivning om de upplever några symtom som muskelsvaghet, smärta eller ömhet.

Statinbehandling kan återupptas sju dagar efter den sista dosen av fusidinsyra.

I exceptionella fall, när förlängd behandling av systemisk fusidinsyra är nödvändig, såsom vid behandling av svåra infektioner, bör behovet av samtidig administrering av atorvastatin och fusidinsyra övervägas från fall till fall under noggrann medicinsk övervakning.

Diabetes mellitus

Vissa uppgifter tyder på att statiner som klass höjer blodglukos. Detta kan hos vissa patienter, med hög risk att drabbas av diabetes, orsaka hyperglykemi som kräver diabetesbehandling. Denna risk uppvägs emellertid av statiners minskning av vaskulär risk, och är därför inte ett skäl för att avbryta statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6–6,9 mmol/l; BMI >30 kg/m²; förhöjda triglycerider; hypertension) ska övervakas kliniskt och biokemiskt enligt gällande föreskrifter.

Interstitiell lungsjukdom

Enstaka fall av interstitiell lungsjukdom har rapporterats med vissa statiner, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Symtomen kan omfatta dyspné, torrhosta och försämring av allmäntillståndet (trötthet, viktminskning och feber). Om man misstänker att en patient har utvecklat interstitiell lungsjukdom, bör statin-behandlingen avbrytas.

Pediatrisk population

Säkerheten vad gäller barns utveckling har inte fastställts (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt på atorvastatin av samtidigt administrerade läkemedel

Atorvastatin metaboliseras via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) och är ett substrat för transportproteiner t.ex. leverns upptags-transportör OATP1B1. Samtidig administrering av läkemedel som hämmar CYP3A4 eller transportproteiner kan leda till ökad plasmakoncentration av atorvastatin och en ökad risk för myopati. Risken kan också öka vid samtidig administrering av atorvastatin och andra läkemedel med potential att orsaka myopati, såsom fribrinsyraderivat och ezetimib (se avsnitt 4.4).

CYP3A4-hämmare

Potenta CYP3A4-hämmare har visat sig leda till markant ökade koncentrationer av atorvastatin (se tabell 1 och specifik information nedan). Samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare (t ex ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol och HIV-proteashämmare däribland ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) bör om möjligt undvikas. I fall då samtidig administrering av dessa läkemedel och atorvastatin inte kan undvikas, bör en lägre start- och maximaldos av atorvastatin övervägas och lämplig klinisk uppföljning av patienten rekommenderas (se tabell 1).

Måttliga CYP3A4-hämmare (t.ex. erytromycin, diltiazem, verapamil och flukonazol) kan öka plasmakoncentrationen av atorvastatin (se tabell 1). En ökad risk för myopati har observerats vid användning av erytromycin i kombination med statiner. Interaktionsstudier avseende effekterna av amiodaron eller verapamil på atorvastatin har inte utförts. Både amiodaron och verapamil är kända för att hämma CYP3A4-aktivitet och samtidig administrering med atorvastatin kan resultera i ökad exponering för atorvastatin. Vid samtidig användning av måttliga CYP3A4-hämmare bör därför en lägre maximaldos av atorvastatin övervägas och lämplig klinisk uppföljning av patienten

rekommenderas. Efter behandlingsstart eller efter dosjusteringar av en hämmare rekommenderas lämplig klinisk uppföljning.

CYP3A4-inducerare

Samtidig behandling med atorvastatin och inducerare av cytokrom P450 3A (t ex efavirenz, rifampicin, Johannesört) kan leda till en varierande minskning av plasmakoncentrationerna av atorvastatin.

På grund av den dubbla interaktionsmekanismen hos rifampicin (cytokrom P450 3A-induktion samt hämning av transportproteinet OATP1B1 i hepatocyterna), rekommenderas att atorvastatin och rifampicin intas vid ett och samma tillfälle, eftersom intag av atorvastatin efter administrering av rifampicin har associerats med en signifikant minskning av plasmakoncentrationerna av atorvastatin. Effekten av rifampicin på atorvastatin-koncentrationer i hepatocyter är dock okänt dock om samtidig administrering inte kan undvikas, bör effekten på patienten övervakas noggrant.

Transportproteinhämmare

Hämmare av transportproteiner (t ex ciklosporin) kan öka den systemiska exponeringen av atorvastatin (se tabell 1). Effekten på atorvastatin-koncentrationer i hepatocyter, vid hämning av leverns upptagningstransportörer, är okänd. Om samtidig administrering inte kan undvikas, bör dosen reduceras och klinisk uppföljning av effekten rekommenderas (se tabell 1).

Gemfibrozil/fibrinsyraderivat

Användning av fibrater i monoterapi är associerat med muskelrelaterade händelser, inklusive rabdomyolys. Risken för dessa händelser kan öka vid samtidig användning av fibrinsyraderivat och atorvastatin. Om samtidig administrering inte kan undvikas, rekommenderas lägsta möjliga dos av atorvastatin samt adekvat uppföljning av patienten (se avsnitt 4.4).

Ezetimib

Användning av ezetimib i monoterapi är associerat med muskelrelaterade händelser, inklusive rabdomyolys. Risken för dessa händelser kan därför öka vid samtidig behandling med ezetimib och atorvastatin.

Lämplig klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.

Kolestipol

Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter sjönk (med ca 25 %) när kolestipol administrerades tillsammans med Atorstad. Den lipidreglerande effekten var dock större då Atorstad och kolestipol gavs tillsammans än då respektive läkemedel gavs var för sig.

Fusidinsyra

Risken för myopati inklusive rabdomyolys kan öka vid samtidigt intag av systemisk fusidinsyra och statiner. Mekanismen för denna interaktion (om den är farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller både och) är fortfarande inte känd. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys (även några dödsfall) hos patienter som behandlats med denna kombination.

Om systemisk behandling med fusidinsyra anses nödvändig, bör behandling med atorvastatin avbrytas under hela behandlingsperioden med fusidinsyra. **Se avsnitt 4.4.**

Effekter av atorvastatin på samtidigt administrerade läkemedel

Digoxin

Vid samtidig administrering av upprepade doser av digoxin och atorvastatin 10 mg ökade koncentrationen av digoxin vid steady-state något. Patienter som behandlas med digoxin bör följas upp.

Orala antikonceptionella medel

Samtidig administrering av Atorstad och p-piller resulterade i ökade plasmakoncentrationer av noretisteron och etinylöstradiol.

Warfarin

I en klinisk studie på patienter på kronisk warfarin-behandling, orsakade samtidig administrering av atorvastatin 80 mg dagligen och warfarin en liten minskning på ca 1,7 sekunder i protrombintid under de första 4 dagarnas dosering. Protrombintiden återgick till den normala inom 15 dagar med atorvastatin-behandling. Även om endast mycket sällsynta fall av kliniskt signifikanta interaktioner med antikoagulantia har rapporterats, bör protrombintiden bestämmas innan atorvastatin ges till patienter som tar antikoagulantia av kumarintyp, och tillräckligt ofta under tidig behandling för att säkerställa att ingen signifikant förändring av protrombintiden inträffar. När en stabil protrombintid har dokumenterats, kan protrombintiden kontrolleras vid de intervall som vanligen rekommenderas för patienter som står på kumarin-antikoagulantia. Om dosen av atorvastatin ändras eller avbryts, bör samma förfarande upprepas. Atorvastatin-behandling har inte förknippats med blödning eller med förändringar i protrombintid hos patienter som inte tar antikoagulantia.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast genomförts på vuxna. Omfattningen av interaktioner hos barn är inte känd. Ovanstående interaktioner hos vuxna samt varningarna i avsnitt 4.4 skall beaktas hos barn.

Tabell 1: Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på farmakokinetiken av atorvastatin

Samtidigt administrerade läkemedel och dosering	Atorvastatin		
	Dos (mg)	Förändring i AUC ^{&}	Klinisk rekommendation [#]
Tipranavir 500 BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 dagar (dagar 14 till 21)	40 mg på dag 1, 10 mg på dag 20	↑ 9,4 faldig	I de fall då samtidig administrering med atorvastatin är nödvändig, ska dosen atorvastatin inte överstiga 10 mg dagligen. Klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dag, stabil dos	10 mg OD i 28 dagar	↑ 8,7 faldig	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dagar	20 mg OD i 4 dagar	↑ 5,9 faldig	I fall då samtidig administrering med atorvastatin är nödvändig, rekommenderas lägre underhållsdoser av atorvastatin. Vid atorvastatindoser som överstiger 20 mg, rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Klaritromycin 500 mg BID, 9 dagar	80 mg OD i 8 dagar	↑ 4,4 faldig	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID från dag 5-7, ökas till 400 mg BID på dag 8), dag 5-18, 30 minuter efter dosering med atorvastatin	40 mg OD i 4 dagar	↑ 3,9 faldig	I fall då samtidig administrering med atorvastatin är nödvändig, rekommenderas lägre underhållsdoser av atorvastatin. Vid atorvastatin-doser som överstiger 40 mg, rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 dagar	10 mg OD i 4 dagar	↑ 3,3 faldig	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dagar	40 mg SD	↑ 3,3 faldig	
Fosamprenavir 700 mg BID / Ritonavir 100 mg BID, 14 dagar	10 mg OD i 4 dagar	↑ 2,5 faldig	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dagar	10 mg OD i 4 dagar	↑ 2,3 faldig	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dagar	10 mg OD i 28 dagar	↑ 1,7 faldig [^]	Ingen särskild rekommendation
Grapefruktjuice, 240 ml OD *	40 mg, SD	↑ 37 %	Samtidigt intag av stora mängder grapefruktjuice och atorvastatin rekommenderas inte.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dagar	40 mg, SD	↑ 51 %	Efter behandlingsstart eller efter dosjusteringar av diltiazem, rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Erytromycin 500 mg QID, 7 dagar	10 mg, SD	↑ 33 % [^]	Lägre maximaldos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.

Amlodipin 10 mg, singeldos	80 mg, SD	↑ 18 %	Ingen särskild rekommendation.
Cimetidin 300 mg QID, 2 veckor	10 mg OD i 4 veckor	↓ mindre än 1 % [^]	Ingen särskild rekommendation.
Antacida-suspension med magnesium och aluminiumhydroxid, 30 ml QID, 2 veckor	10 mg OD i 4 veckor	↓ 35 % [^]	Ingen särskild rekommendation.
Efavirenz 600 mg OD, 14 dagar	10 mg i 3 dagar	↓ 41 %	Ingen särskild rekommendation.
Rifampicin 600 mg OD, 7 dagar (samtidig administrering)	40 mg SD	↑ 30 %	Om samtidig administrering inte kan undvikas, rekommenderas klinisk uppföljning samt att atorvastatin och rifampicin intas vid ett och samma tillfälle.
Rifampicin 600 mg OD, 5 dagar (separerade doser)	40 mg SD	↓ 80 %	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagar	40 mg SD	↑ 35 %	Lägre startdos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dagar	40 mg SD	↑ 3 %	Lägre startdos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.

- & Data som anges som x-faldig förändring utgör ett enkelt förhållande mellan samtidig administrering och enbart atorvastatin (dvs. 1-faldig = ingen förändring). Uppgifterna i % förändring utgör % skillnad jämfört med atorvastatin enbart (dvs. 0 % = ingen förändring). Se avsnitt 4.4 och 4.5 för klinisk betydelse.
- # Innehåller en eller flera ämnen som hämmar CYP3A4 och kan öka plasmakoncentrationen av läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. Intag av ett glas 240 ml grapefruktjuice resulterade också i en minskning av AUC på 20,4 % för den aktiva ortohydroximetaboliten. Stora mängder grapefruktjuice (mer än 1,2 l dagligen i 5 dagar) ökade AUC för atorvastatin 2,5-faldigt och AUC för aktiva (atorvastatin och metaboliter).
- * Total atorvastatin motsvarande aktivitet
Ökning anges med "↑", minskning som "↓"
OD = en gång dagligen, SD = engångsdos, BID = två gånger dagligen; QID = fyra gånger dagligen

Tabell 2: Effekt av atorvastatin på farmakokinetiken hos samtidigt administrerade läkemedel

Atorvastatin och dosregim	Samtidigt administrerade läkemedel		
	Läkemedel/dos (mg)	Förändring i AUC ^{&}	Klinisk rekommendation
80 mg OD i 10 dagar	Digoxin 0,25 mg OD, 20 dagar	↑ 15 %	Patienter som tar digoxin bör följas upp.
40 mg OD i 22 dagar	Perorala antikonceptionsmedel OD, 2 månader - noretindron 1 mg - etinylestradiol 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Ingen särskild rekommendation.
80 mg OD i 15 dagar	* Fenazon, 600 mg SD	↑ 3 %	Ingen särskild rekommendation.

- & Data anges som förändring i % utgör % skillnad jämfört med atorvastatin enbart (dvs. 0 % = ingen förändring)
- * Samtidig administrering av flera doser av atorvastatin och fenazon visade låg eller ingen påvisbar effekt på clearance av fenazon.
Ökning anges med "↑", minskning som "↓"
OD = en gång dagligen, SD = engångsdos

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör använda preventivmedel under behandlingen (se avsnitt 4.3).

Graviditet

Atorstad är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Säkerhet hos gravida kvinnor har inte fastställts. Inga kontrollerade kliniska studier med atorvastatin har utförts på gravida kvinnor. Sällsynta rapporter om medfödda missbildningar efter intrauterin exponering för HMG-CoA reduktashämmare har erhållits. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Om modern behandlas med atorvastatin kan fostrets nivåer av mevalonat, en prekursor vid biosyntesen av kolesterol, minska. Åderförkalkning är en kronisk process, och avbrytande av lipidsänkande läkemedel under graviditet bör ha liten inverkan på de långsiktiga riskerna med primär hyperkolesterolemi.

Av dessa skäl bör Atorstad inte användas av kvinnor som är gravida, försöker att bli gravida eller misstänker att de är gravida. Behandling med Atorstad bör avbrytas under graviditeten eller tills det har fastslagits att kvinnan inte är gravid (se avsnitt 4.3.)

Amning

Det är inte känt om atorvastatin eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. Hos råttor är plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter liknande dem i mjölk (se avsnitt 5.3).

På grund av risken för allvarliga biverkningar, bör kvinnor som tar Atorstad inte amma sina barn (se avsnitt 4.3). Atorvastatin är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

I djurstudier hade atorvastatin ingen effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Atorstad har försumbar påverkan på förmågan att framföra motorfordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I databasen för den kliniska placebo-kontrollerade atorvastatin-studien med 16 066 (8755 atorvastatin vs 7311 placebo) patienter som behandlades under i genomsnitt på 53 veckor, avbröt 5,2 % av patienterna atorvastatin på grund av biverkningar jämfört med 4,0 % av patienterna i placebogruppen.

Nedanstående tabell över biverkningar av Atorstad baseras på data från kliniska studier och omfattande klinisk erfarenhet efter marknadsintroduktion.

Beräknade biverkningsfrekvenser rangordnas enligt följande: Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); Mycket sällsynta ($\geq 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer

Vanliga: nasofaryngit.

Blod och lymfsystemet

Mindre vanliga: trombocytopeni.

Immunsystemet

Vanliga: allergiska reaktioner.

Mycket sällsynta: anafylaktisk reaktion.

Metabolism och nutrition

Vanliga: hyperglykemi.

Mindre vanliga: hypoglykemi, viktökning, anorexi.

Psykiska störningar

Vanliga: mardrömmar, sömnlöshet

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk.

Mindre vanliga: yrsel, parestesi, hypoestesi, smakrubbningar, amnesi.

Mycket sällsynta: perifer neuropati.

Ögon

Vanliga: dimsyn.

Sällsynta: synrubbningar.

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: tinnitus.

Mycket sällsynta: hörselnedsättning.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: faryngolaryngeal smärta, epitaxis.

Magtarmkanalen

Vanliga: förstoppning, flatulens, dyspepsi, illamående, diarré.

Mindre vanliga: kräkningar, smärta i övre och nedre buken, rapningar, pankreatit.

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: hepatit.

Sällsynta: kolestas.

Mycket sällsynta: leversvikt.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: nässelutslag, hudutslag, klåda, alopeci.

Sällsynta: angioneurotiskt ödem, vesikulära utslag inklusive erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk hudnekrols.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: myalgi, ledvärk, smärta i armar och ben, muskelryckningar, ledsvullnad, ryggvärk.

Mindre vanliga: nacksmärta, muskelsvaghet.

Sällsynta: myopati, myosit, rabdomyolys, tendonopati, ibland med ruptur som komplikation.

Engen känd frekvens: immunmedierad nekrotiserande myopati (se avsnitt 4.4).

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket sällsynta: gynekomasti.

Allmänna symtom

Mindre vanliga: olustkänsla, asteni, bröstsmärtor, perifert ödem, trötthet, pyrexia

Undersökningar

Vanliga: Onormala leverfunktionstest, förhöjt kreatinkinas i blodet.

Mindre vanliga: vita blodkroppar i urinen.

Liksom för andra HMG-CoA reduktashämmare har förhöjda serumtransaminasvärden rapporterats hos patienter som tagit Atorstad. Dessa förändringar var vanligen lindriga, övergående och krävde inte att behandlingen avbröts. Kliniskt relevanta förhöjningar (>3 gånger den övre gränsen för normalvärdet) av serumtransaminaser uppträdde hos 0,8 % av de patienter som tagit Atorstad. Dessa förändringar var dosrelaterade och reversibla hos samtliga patienter.

Förhöjda serumnivåer av kreatinkinas (CK), mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet, uppträdde hos 2,5 % av de patienter som behandlades med Atorstad, vilket motsvarar erfarenheten från kliniska prövningar med andra HMG-CoA reduktashämmare. Nivåer över 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet sågs hos 0,4 % av de patienter som behandlats med Atorstad (se avsnitt 4.4).

Följande biverkningar har rapporterats med vissa statiner:

- Sexuell dysfunktion.
- Depression.
- Sällsynta fall av interstitiell lungsjukdom, speciellt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4).
- Diabetes Mellitus: Frekvensen är beroende av förekomst eller avsaknad av riskfaktorer (fastglukos $\geq 5,6$ mmol/l; BMI >30 kg/m²; förhöjda triglycerider; hypertension i anamnesen).

Pediatrisk population

Den kliniska säkerhetsdatabasen omfattar säkerhetsdata för 249 barnpatienter som behandlats med atorvastatin; 7 av dem var yngre än 6 år, 14 i åldrarna 6–9 år och 228 i åldrarna 10–17 år.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk

Magtarmkanalen

Vanliga: Magsmärtor

Undersökningar

Vanliga: Ökade värden för alaninaminotransferas och kreatinfosfokinas i blodet.

Baserat på tillgängliga data förväntas biverkningarna hos barn vara lika frekventa och av samma typ och svårighetsgrad som hos vuxna. Erfarenheten vad gäller långtidssäkerheten hos barn är för närvarande begränsad.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosing

Specifik behandling vid överdosing av Atorstad saknas. I händelse av överdos bör patienten behandlas symtomatiskt och med stödjande åtgärder efter behov. Leverfunktionsprover bör utföras

och serum CK-nivåer bör övervakas. På grund av den höga proteinbindningsgraden, förväntas inte hemodialys öka clearance av atorvastatin nämnvärt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: HMG-CoA reductashämmare, ATC-kod: C10AA05

Atorvastatin är en selektiv, kompetitiv hämmare av HMG-CoA reductas, det hastighetsbegränsande enzym som omvandlar 3-hydroxi-3-metyl-glutaryl-CoA till mevalonat, en prekursor till olika steroler, däribland kolesterol. Triglycerider och kolesterol i levern inkorporeras i Very Low Density Lipoprotein (VLDL), utsöndras i plasma och transporteras till perifer vävnad. Low Density Lipoprotein (LDL) bildas från VLDL och kataboliserar primärt via receptorer med hög affinitet för LDL.

Atorvastatin sänker plasmanivåerna av kolesterol och lipoprotein via hämning av HMG-CoA reductas och kolesterolsyntes i levern. Samtidigt ökar antalet hepatiska LDL-receptorer på cellytan, vilket resulterar i ökat upptag och nedbrytning av LDL.

Atorvastatin minskar produktionen av LDL och antalet LDL-partiklar. Atorvastatin åstadkommer en påtaglig och varaktig ökning av LDL-receptoraktiviteten och en gynnsam kvalitetsförändring hos cirkulerande LDL-partiklar. Atorvastatin minskar effektivt LDL-C hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi, en patientkategori som vanligen inte har svarat på lipidsänkande farmakologisk behandling.

Atorvastatin har i en dos-responsstudie visats minska totalkolesterol (30 % - 46 %), LDL-C (41 % - 61 %), apolipoprotein B (34 % - 50 %) och triglycerider (14 % - 33 %) och samtidigt i varierande grad öka HDL-C och apolipoprotein A. Likartad effekt uppnås hos patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, icke-familjära former av hyperkolesterolemi, kombinerad hyperlipidemi, inklusive patienter med icke-insulinberoende diabetes mellitus.

Reduktion av total-C, LDL-C och apolipoprotein B har visats reducera risken för kardiovaskulär sjukdom och kardiovaskulär dödlighet.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

I en 8 veckors öppen compassionate-use multicenterstudie med en frivillig förlängningsfas av varierande längd, var 335 patienter inskrivna, varav 89 identifierades som homozygot familjär hyperkolesterolemi-patienter. Från dessa 89 patienter var minskningen av procentuella medelvärdet av LDL-C cirka 20 %. Atorvastatin gavs i doser upp till 80 mg/dag.

Ateroskleros

I REVERSAL-studien (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering) utvärderades effekten av intensiv lipidsänkning med atorvastatin 80 mg och lipidsänkning av standardnivå med pravastatin 40 mg på koronar ateroskleros med intravaskulärt ultraljud (IVUS) under angiografi, hos patienter med koronar hjärtsjukdom. I denna randomiserade, dubbel-blinda, jämförande multicenterstudie, utfördes IVUS vid baseline och efter 18 månader hos 502 patienter. I atorvastatingruppen (n=253) förekom ingen progress av ateroskleros.

Den procentuella förändringen av medianvärdet från baseline för den totala ateromvolymen (studiens huvudsyfte) var -0,4 % (p=0,98) i atorvastatingruppen och +2,7 % (p=0,001) i pravastatingruppen (n=249). Jämfört med pravastatin var effekten av atorvastatin statistiskt signifikant (p=0,02). Effekten

av intensiv lipidsänkning på kardiovaskulära endpoints (t ex revaskulariseringsbehov, icke-fatal hjärtinfarkt, koronar död) undersöktes inte i denna studie.

I atorvastatingruppen reducerades LDL-C till ett medelvärde av 2,04 mmol/l $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30) från baseline-värdet 3,98 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 28). I pravastatingruppen reducerades LDL-C till ett medelvärde av 2,85 mmol/l $\pm$ 0,7 (110 mg/dl $\pm$ 26) från baselinevärdet 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 26) ($p < 0,0001$). Atorvastatin reducerade även signifikant medelvärdena av TC med 34,1 % (pravastatin: -18,4 %, $p < 0,0001$), TG med 20 % (pravastatin: -6,8 %, $p < 0,0009$) och apolipoprotein B med 39,1 % (pravastatin: -22,0 %, $p < 0,0001$).

Atorvastatin ökade medelvärdet av HDL-C med 2,9 % (pravastatin: +5,6 %, $p = \text{NS}$). Medelvärdet av CRP reducerades med 36,4 % i atorvastatingruppen jämfört med en reduktion på 5,2 % i pravastatingruppen ($p < 0,0001$).

Studieresultaten uppnåddes med 80 mg dosering av atorvastatin och kan därför ej extrapoleras till lägre doser.

Säkerhet och tolerabilitet i de två behandlingsgrupperna var jämförbara.

Effekten av intensiv lipidsänkare på kardiovaskulära endpoints undersöktes inte i denna studie. Därför är den kliniska betydelsen av dessa resultat med avseende på primär och sekundär prevention av kardiovaskulära händelser okänd.

Akut koronart syndrom

I studien MIRACL har atorvastatin 80 mg utvärderats hos 3086 patienter (Lipitor $n = 1538$, placebo $n = 1548$) med akut koronart syndrom (inkluderande hjärtinfarkt utan Q-våg eller instabil angina). Behandlingen initierades under den akuta fasen efter sjukhusinläggning och varade i 16 veckor. Behandling med atorvastatin 80 mg/dag förlängde tiden till uppkomst av kombinerad primär endpoint, definierad som dödsfall oavsett anledning, icke-fatal hjärtinfarkt, återupplivat hjärtstillestånd eller angina pectoris med tecken på myokardiell ischemi som krävde sjukhusinläggning, vilket visar på en riskreduktion med 16 % ($P = 0,048$). Detta berodde i huvudsak på en reduktion av risken för återinläggning på sjukhus till följd av angina pectoris med tecken på myokardiell ischemi med 26 % ($p = 0,018$). Övriga sekundära endpoints uppnådde inte statistisk signifikans var för sig (totalt: placebo 22,2 %, atorvastatin 22,4 %).

Säkerhetsprofilen för atorvastatin i MIRACL-studien var överensstämmande med vad som beskrivs i avsnitt 4.8.

Prevention av kardiovaskulär sjukdom

Effekten av atorvastatin på fatal och icke-fatal kranskärslsjukdom utvärderades i en randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad studie, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Lipid Lowering Arm Trial (ASCOT-LLA). Patienterna var hypertensiva, 40-79 år, utan tidigare hjärtinfarkt eller behandling av angina och med TC nivåer $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Alla patienter hade åtminstone 3 av de predefinierade kardiovaskulära riskfaktorerna; manligt kön, ≥ 55 års ålder, rökning, diabetes, kranskärslsjukdom hos en släkting i första ledet, TC:HDL-C > 6 , perifer vaskulär sjukdom, vänsterkammarrhypertrofi, tidigare cerebrovaskulär händelse, specifik EKG-abnormalitet, proteinuri/albuminuri. Inte alla inkluderade patienter ansågs ha en hög risk för en första kardiovaskulär händelse.

Patienter behandlades med antihypertensiv terapi (antingen amlodipin eller atenololbaserad behandling) och antingen atorvastatin 10 mg dagligen ($n = 5168$) eller placebo ($n = 5137$).

Den absoluta och relativa riskreduktionen med atorvastatin var enligt följande:

Händelse	Relativ riskreduktion (%)	Antal händelser (atorvastatin / placebo)	Absolut riskreduktion ¹ (%)	p-värde
Fatal kranskärslssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt	36 %	100 / 154	1,1 %	0,0005
Totala kardiovaskulära händelser och revaskulariseringsprocedurer	20 %	389 / 483	1,9 %	0,0008
Totala kranskärslshändelser	29 %	178 / 247	1,4 %	0,0006

¹ Baserat på skillnad i totala antalet händelser under en uppföljningsperiod på 3,3 år (medianvärde).

Total mortalitet och kardiovaskulär mortalitet reducerades inte signifikant (185/212 händelser, $p=0,17$ och 74/82 händelser, $p=0,51$). I subgruppsanalys av kön (81 % män, 19 % kvinnor) sågs en fördelaktig effekt av atorvastatin hos män men kunde inte bekräftas hos kvinnor, möjligen på grund av det låga antalet händelser i gruppen kvinnor. Den totala och kardiovaskulära mortaliteten var numeriskt högre hos kvinnliga patienter (38/30 och 17/12), men det var inte statistiskt signifikant. En signifikant behandlingsinteraktion sågs med antihypertensiv studiebehandling. Primär endpoint (fatal kranskärslssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt) reducerades signifikant av atorvastatin hos patienter som behandlades med amlodipin (HR 0,47 (0,32 - 0,69), $p=0,00008$), men inte hos patienter som behandlade med atenolol (HR 0,83 (0,59 - 1,17), $p=0,287$).

Effekten av atorvastatin på fatal och icke-fatal kardiovaskulär sjukdom utvärderades även i en randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad multicenterstudie, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) hos patienter med typ 2 diabetes i åldern 40-75 år, utan tidigare kardiovaskulär sjukdom och med LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) och TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl).

Alla patienter hade åtminstone en av följande riskfaktorer: hypertoni, rökning, retinopati, mikroalbuminuri eller makroalbuminuri.

Patienterna behandlades med antingen atorvastatin 10 mg dagligen ($n=1428$) eller placebo ($n=1410$) under 3,9 år (medianvärde).

Den absoluta och relativa riskreduktionen med atorvastatin var enligt följande:

Händelse	Relativ riskreduktion (%)	Antal händelser (atorvastatin/ placebo)	Absolut riskreduktion ¹ (%)	p-värde
Större kardiovaskulär händelse (fatal och icke-fatal akut hjärtinfarkt, tyst hjärtinfarkt, död i akut kranskärslssjukdom, instabil angina, CABG, PTCA, revaskularisering, stroke)	37 %	83/127	3,2 %	0,0010
Hjärtinfarkt (fatal och icke-fatal akut hjärtinfarkt, tyst hjärtinfarkt)	42 %	38/64	1,9 %	0,0070
Stroke (Fatal och icke-fatal)	48 %	21/39	1,3 %	0,0163

¹ Baserat på skillnad i totala antalet händelser under en uppföljningsperiod på 3,9 år (medianvärde).

CABG = kranskärlskirurgi

PTCA = perkutan transluminal kranskärslangioplastik.

Ingen skillnad sågs i behandlingseffekt avseende patientens kön, ålder eller baselinevärdet av LDL-C. En fördelaktig trend sågs avseende mortalitetsförekomsten (82 dödsfall i placebogruppen/61 dödsfall i atorvastatingruppen, $p=0,592$).

Återkommande stroke

I studien Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL), utvärderades effekten av atorvastatin 80 mg dagligen jämfört med placebo vid stroke hos 4731 patienter utan kranskärslsjukdom (CHD) som haft en stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA) inom de senaste 6 månaderna. Av patienterna var 60 % manliga, 21-92 år gamla (genomsnitt 63 år), och hade en genomsnittlig LDL på 3,4 mmol/l (133 mg/dl) vid initiering av behandling. Det genomsnittliga LDL-C var 1,9 mmol/l (73 mg/dl) vid behandling med atorvastatin och 3,3 mmol/l (129 mg/dl) vid behandling med placebo. Genomsnittlig uppföljning var 4,9 år.

Atorvastatin 80 mg reducerade risken för primär endpoint fatal eller icke-fatal stroke med 15 % (HR 0,85; 95 % CI, 0,72 - 1,00; $p=0,05$ eller 0,84; 95 % CI, 0,71-0,99; $p=0,03$ efter justering av faktorer vid behandlingsstart) jämfört med placebo. Total mortalitet (alla orsaker) var 9,1 % (216/2365) för atorvastatin jämfört med 8,9 % (211/2366) för placebo.

- Vid en post-hoc analys reducerade atorvastatin 80 mg incidensen av ischemisk stroke (218/2365, 9,2 % vs 274/2366, 11,6 %, $p=0,01$) och ökade incidensen av hemorragisk stroke (55/2365, 2,3 % vs 33/2366, 1,4 %, $p=0,02$) jämfört med placebo.
- Risken för hemorragisk stroke var ökad hos patienter som gick in i studien med en tidigare hemorragisk stroke (7/45 för atorvastatin jämfört med 2/48 för placebo; HR 4,06; 95 % CI, 0,84-19,57), och risken för ischemisk stroke var lika mellan grupperna (3/45 för atorvastatin jämfört med 2/48 för placebo; HR 1,64; 95 % CI, 0,27 - 9,82).
- Risken för hemorragisk stroke var ökad hos patienter som gick in i studien med en tidigare lakunär infarkt (20/708 för atorvastatin jämfört med 4/701 för placebo; HR 4,99; 95 % CI, 1,71 - 14,61), men risken för ischemisk stroke minskade också för dessa patienter (79/708 för atorvastatin jämfört med 102/701 för placebo; HR 0,76; 95 % CI, 0,57 - 1,02). Det är möjligt att den sammanlagda risken för stroke är ökad hos patienter med en tidigare lakunär infarkt som erhåller atorvastatin 80 mg dagligen.
- Total mortalitet (alla orsaker) var 15,6 % (7/45) för atorvastatin jämfört med 10,4 % (5/48) för placebo i subgruppen av patienter med tidigare hemorragisk stroke. Total mortalitet var 10,9 % (77/708) för atorvastatin jämfört med 9,1 % (64/701) för placebo i subgruppen av patienter med tidigare lakunär infarkt.

Pediatrik population

Heterozygot familjär hyperkolesterolemi hos barn i åldrarna 6–17 år

En öppen 8-veckorsstudie för att utvärdera farmakokinetiken och farmakodynamiken samt säkerheten och tolerabiliteten för atorvastatin har utförts på barn och ungdomar med genetiskt bekräftad heterozygot familjär hyperkolesterolemi och ett LDL-C-värde om ≥ 4 mmol/l vid baseline. Totalt 39 barn och ungdomar i åldrarna 6–17 år inkluderades i studien. Kohort A omfattade 15 barn i åldrarna 6–12 år i Tannerstadium 1. Kohort B omfattade 24 barn i åldrarna 10–17 år i Tannerstadium ≥ 2 .

I Kohort A gavs initialt 5 mg av atorvastatin dagligen som tuggtablett och i Kohort B gavs 10 mg dagligen av en tablettberedning. Atorvastatin-dosen fick dubblas om en patient inte hade uppnått målvärdet för LDL-C om $< 3,35$ mmol/l efter 4 veckor och om atorvastatin tolererades väl.

Medelvärdena för LDL-C, TC, VLDL-C och Apo B sjönk efter 2 veckor hos alla patienterna. För patienter vars dos dubblerades observerades ytterligare sänkningar redan vid den första bedömningen 2 veckor efter dosupptrappningen. De genomsnittliga procentuella sänkningarna av lipidparametrarna var likartade för båda kohorterna, oavsett om huruvida patienterna kvarstod på den initiala dosen eller om den initiala dosen hade dubblerats. Vid vecka 8, i genomsnitt, var den procentuella förändringen från baseline för LDL-C och TC cirka 40 % respektive 30 %, över exponeringsområdet.

Heterozygot familjär hyperkolesterolemi hos barn i åldrarna 10–17 år

I en dubbelblind, placebokontrollerad studie, följt av en öppen fas, randomiserades 187 pojkar och postmenarkeala flickor i åldrarna 10–17 år (medelålder 14,1 år) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi eller svår hyperkolesterolemi till behandling med atorvastatin (n=140) eller placebo (n=47) i 26 veckor. Därefter fick alla patienterna atorvastatin i 26 veckor. Doseringen av atorvastatin (en gång dagligen) var 10 mg under de första 4 veckorna, upptitrerat till 20 mg om LDL-C-nivån var >3,36 mmol/l. Atorvastatin sänkte signifikant plasmanivåerna av total-C, LDL-C, triglycerider och apolipoprotein B under den dubbelblinda 26-veckorsfasen. Ett medelvärde för LDL-C om 3,38 mmol/l (spännvidd 1,81–6,26 mmol/l) uppnåddes i atorvastatin-gruppen, jämfört med 5,91 mmol/l (spännvidd 3,93–9,96 mmol/l) i placebogruppen under den dubbelblinda 26-veckorsfasen.

Ytterligare en jämförande studie mellan atorvastatin och kolestipol på barn i åldrarna 10–18 år med hyperkolesterolemi visade att atorvastatin (n=25) orsakade en signifikant minskning av LDL-C vid vecka 26 ($p<0,05$) jämfört med kolestipol (n=31).

I en barmhärthetsstudie på patienter med svår hyperkolesterolemi (inklusive homozygot hyperkolesterolemi) fick 46 barn behandling med atorvastatin som titrerats med hänsyn till behandlingssvaret (vissa patienter fick 80 mg atorvastatin dagligen). Studien varade i 3 år och LDL-kolesterolvärdet sjönk med 36 %.

Långtidseffekten av atorvastatin-behandling i barndomen för att minska morbiditet och mortalitet i vuxen ålder har inte fastställts.

Den Europeiska läkemedelsmyndigheten har avfärdat skyldigheten att översända resultaten från atorvastatin-studier på barn yngre än 6 år vid behandling av heterozygot hyperkolesterolemi och på barn yngre än 18 år vid behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi, kombinerad (blandad) hyperkolesterolemi, primär hyperkolesterolemi samt för förebyggande av kardiovaskulära händelser (se avsnitt 4.2 för information om användningen på barn).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Atorvastatin absorberas snabbt efter peroral administrering. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 1-2 timmar. Absorptionsgraden ökar proportionellt med given dos. Den relativa biotillgängligheten för atorvastatintabletter jämfört med (oral) lösning är 95-99 %. Den absoluta biotillgängligheten av atorvastatin är ca 12 % medan den systemiska tillgängligheten av HMG-CoA reduktashämmande aktivitet är ca 30 %. Den låga systemiska biotillgängligheten beror på presystemisk clearance i mag-tarmslemhinnan och/eller hepatisk första-passage-metabolism.

Distribution

Distributionsvolymen är ca 381 liter och plasmaproteinbindningsgraden för atorvastatin är ≥ 98 %.

Metabolism

Atorvastatin metaboliseras via cytokrom P450 3A4 till orto- och parahydroxylerade derivat samt olika beta-oxiderade produkter. Förutom andra vägar metaboliseras dessa produkter vidare via glukuronidering. *In vitro* har orto- och parahydroxylerade metaboliter en hämmande effekt på HMG-CoA reuktas motsvarande den för atorvastatin. Cirka 70 % av cirkulerande HMG-CoA reuktashämmande aktivitet kan tillskrivas aktiva metaboliter.

Eliminering

Atorvastatin elimineras primärt via gallan efter hepatisk och/eller extrahepatisk metabolism. Enterohepatisk recirkulation tycks inte förekomma i någon större utsträckning. Halveringstiden för atorvastatin i plasma är ca 14 timmar. Halveringstiden för HMG-CoA reuktashämning är 20-30 timmar på grund av närvaro av aktiva metaboliter.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter är högre hos friska äldre än hos yngre vuxna, medan den lipidreglerande effekten är jämförbar med den som ses hos yngre patientgrupper.

Pediatrisk population

I en öppen 8-veckorsstudie på barn i åldrarna 6–17 år, i Tannerstadium 1 (n=15) och Tannerstadium ≥2 (n=24), med heterozygot familjär hyperkolesterolemi och ett LDL-C-värde vid baseline om ≥4 mmol/L, fick patienterna atorvastatin i form av tuggtabletter 5 mg eller 10 mg respektive filmdragerade tabletter 10 mg eller 20 mg en gång dagligen. Kroppsvikten var den enda signifikanta kovariaten i PK-modellen för atorvastatingruppen. Apparent oralt clearance av atorvastatin hos barn tycktes likartad clearance hos vuxna vid allometrisk skalning efter kroppsvikt. Konsekventa minskningar av LDL-C och TC observerades över exponeringsområdena för atorvastatin och o-hydroxiatorvastatin.

Kön

Koncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter hos kvinnor skiljer sig från den hos män (kvinnor: C_{max} ca 20 % högre, AUC ca 10 % lägre). Dessa skillnader saknar klinisk betydelse och resulterade inte i någon kliniskt signifikant skillnad i den lipidreglerande effekten mellan kvinnor och män.

Nedsatt njurfunktion

Njursjukdom påverkar varken plasmakoncentrationer eller lipideffekter av atorvastatin och dess aktiva metaboliter.

Nedsatt leverfunktion

Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter ökar markant (ca. 16-faldig ökning av C_{max} och 11-faldig ökning av AUC) hos patienter med kronisk alkoholinducerad leverskada (Childs-Pugh B).

SLC1B1-polymorfism

Leverns upptag av alla HMG-CoA reuktashämmare inklusive atorvastatin, involverar OATP1B1-transportören. Hos patienter med SLC1B1-polymorfism finns det en risk för ökad exponering för atorvastatin, vilket kan leda till en ökad risk för rabdomyolys (se avsnitt 4.4). Polymorfism i genen som kodar OATP1B1 (SLC1B1 c.521CC) är förenad med en 2,4-faldigt högre atorvastatin-exponering (AUC) än hos personer utan denna genotyp-variant (c.521TT). För dessa patienter är ett genetiskt nedsatt upptag i levern av atorvastatin också tänkbart. Möjliga konsekvenser avseende effekten är okänd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I fyra *in vitro*-studier samt i en *in vivo*-studie har inga mutagena eller klastogena egenskaper hos atorvastatin kunnat påvisas. Atorvastatin är ej karcinogent hos råtta, men höga doser hos mus (vilket resulterade i 6-11 faldig ökning av AUC 0-24 timmar som nåddes hos människor vid den högsta rekommenderade dosen) visade hepatocellulära adenom hos hannar och hepatocellulära carcinom hos honor.

Det finns belägg från djurexperimentella studier att HMG-CoA reduktashämmare kan påverka utvecklingen hos embryon och foster. Atorvastatin visade ingen effekt på fertiliteten och var inte teratogent hos råtta, kanin och hund, däremot sågs fetal toxicitet vid maternellt toxiska doser hos råtta och kanin. Utvecklingen av råttans avkomma försenades och den post-natala överlevnaden minskade då mödrarna exponerats för höga doser av atorvastatin. Det finns belägg för placentapassage hos råtta. Hos råtta liknar plasmakoncentrationen av atorvastatin den i mjölk. Det är inte känt om atorvastatin eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol

Mikrokristallin cellulosa

Krospovidon

Natriumkarbonat anhydrous

Povidone K30

Methionine

Magnesiumstearat

Dragéhölje

Hypromellose 6cP

Titandioxid (E 171)

Makrogol 6000

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Plastburk

Förvaras vid högst 25°C

Al/Al blister.

Förvaras vid högst 30°C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Al/ Al Blisterförpackningar eller burk som består av plast, HDPE, och ett vitt runt plastlock av LDPE med öppna riva av-band och en tättningsring och en behållare av plast, HDPE, fylld med kiselgel torkmedel, innehållande:

Blisterförpackning om 7 eller 10 tabletter:

7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 126, 140, 168, 500

Burk:

20 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 90, 98, 100 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, D-61118 Bad Vilbel, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 42887

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2011-12-15/2015-09-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2017-10-11