

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Atorvastatin Krka 30 mg filmdragerade tabletter
Atorvastatin Krka 60 mg filmdragerade tabletter
Atorvastatin Krka 80 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Atorvastatin Krka 30 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 30 mg atorvastatin som atorvastatinkalcium.

Atorvastatin Krka 60 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg atorvastatin som atorvastatinkalcium.

Atorvastatin Krka 80 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 80 mg atorvastatin som atorvastatinkalcium.

Hjälpämne med känd effekt:

	30 mg tabletter	60 mg tabletter	80 mg tabletter
Laktosmonohydrat (mg/tablett)	175 mg	350 mg	467 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

30 mg tabletter: Vita till nästan vita, runda, aningen konvexa, filmdragerade tabletter med avfasade kanter och diameter på 9 mm.

60 mg tabletter: Vita till nästan vita, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter, dimensioner 16 mm x 8,5 mm.

80 mg tabletter: Vita till nästan vita, kapselformade, bikonvexa, filmdragerade tabletter, dimensioner 18 mm x 9 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hyperkolesterolemi

Atorvastatin Krka 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 över 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 Krka är även indicerat för sänkning av totalkolesterol och LDL-kolesterol hos vuxna patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi som ett tillägg till annan lipidsänkande behandling (t.ex. LDL-afäres) 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 korrigerande av andra riskfaktorer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

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

Behandling av äldre

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

Behandling av barn

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 med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, är den rekommenderade startdosen av atorvastatin 10 mg dagligen (se avsnitt 5.1). Dosen kan ökas till 80 mg dagligen i enlighet med behandlingssvar och tolerabilitet. Dosen ska anpassas individuellt beroende på det rekommenderade behandlingsmålet. Dosjusteringar ska göras med minst 4 veckors mellanrum. Dostitreringen till 80 mg dagligen stöds av data från studier på vuxna och av begränsade kliniska data från studier på barn med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Det finns begränsade data om säkerhet och effekt tillgängliga för barn mellan 6 och 10 års ålder med heterozygot familjär hyperkolesterolemi som hämtats från öppna studier. Atorvastatin är inte indicerat för behandling av barn yngre än 10 år. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Andra beredningsformer/styrkor kan vara lämpliga för denna population.

Administrering samtidigt med andra läkemedel

Till patienter som tar de antivirala läkemedlen elbasvir/grazoprevir mot hepatit C eller letermovir som profylax mot cytomegalovirusinfektion samtidigt med atorvastatin ska dosen atorvastatin inte överstiga 20 mg/dag (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Användning av atorvastatin rekommenderas inte till patienter som tar letermovir samtidigt som ciklosporin (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Administreringssätt

Atorvastatin Krka 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

Atorvastatin Krka är kontraindicerat hos patienter

- med överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- med aktiv leversjukdom eller oförklarliga ihållande förhöjningar av serumtransaminaser till mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet
- under graviditet, under amningstiden eller hos kvinnor i fertil ålder som inte använder pålitligt preventivmedel (se avsnitt 4.6).
- Som behandlas med de antivirala läkemedlen glekaprevir/pibrentasvir mot hepatit C.

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt leverfunktion

Leverfunktionsprover skall tas innan behandlingen inleds och därefter med regelbundna intervall. Patienter som utvecklar symtom som tyder på leverskada skall genomgå leverfunktionsundersökningar. Patienter som får förhöjda transaminasvärden skall uppföljas noggrant tills nivåerna återgått till det normala. Om förhöjda transaminas-nivåer, mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet, kvarstår, rekommenderas dosminskning eller utsättande av Atorvastatin Krka (se avsnitt 4.8).

Atorvastatin Krka bör användas med försiktighet hos patienter med betydande alkoholkonsumtion 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 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 studiens inledning. Nytt/risk balansen för atorvastatin 80 mg är oklar för patienter med hemorragisk stroke eller lakunär infarkt i anamnesen och den potentiella risken för hemorragisk stroke bör noga övervägas innan behandlingen inleds (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 den övre gränsen för normalvärdet ULN), myoglobinemi och myoglobinuri som kan leda till njursvikt.

Immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) under eller efter behandling med vissa statiner har rapporterats i mycket sällsynta fall. Kliniskt kännetecknas IMNM av kvarstående proximal muskelsvaghet och förhöjt kreatinkinas i serum, som kvarstår trots utsatt statinbehandling, förekomst av antikroppar mot HMG-CoA reduktas och förbättring av immunsuppressiva läkemedel.

I ett fåtal fall har statiner rapporterats inducera eller förvärra redan befintlig myasthenia gravis eller okulär myasteni (se avsnitt 4.8). Atorvastatin Krka ska sättas ut om symtomen förvärras. Återkomst av besvären har rapporterats när samma eller en annan statin (åter)insattes.

Före behandling

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

- Nedsatt njurfunktion
- Hypotyroidism
- Vid muskelsjukdom eller ärftlig disposition för sådan
- Anamnes på muskulär toxicitet i samband 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 behandlingen vägas mot den möjliga nyttan och klinisk uppföljning rekommenderas.

Om CK-nivåer är markant förhöjda (> 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet) 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. Vid markant förhöjda CK-värden (> 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet) bör nivåerna mätas på nytt 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 sådana symtom uppträder under behandling med atorvastatin ska halten av CK mätas. Om nivåerna är markant förhöjda (> 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet) bör behandlingen avbrytas.
- Vid allvarliga muskulära symtom som orsakar dagliga besvär bör avbrytande av behandlingen övervägas även om CK-förhöjningen ≤ 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet.
- Om symtomen försvinner och CK-nivåerna återgår till de normala kan återinsättning av atorvastatin eller insättning av annan statin övervägas på lägsta dos och med noggrann övervakning.
- Atorvastatinbehandlingen måste avbrytas om kraftigt förhöjda halter av kreatinkinas (CK) (> 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet) 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, letermovir och HIV-proteashämmare inklusive ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir etc). Risken för myopati kan också öka när atorvastatin ges tillsammans med gemfibrozil och andra fribrinsyraderivat, antivirala läkemedel för behandling av hepatit C (HCV) (t.ex. boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erytromycin, niacin eller ezetimib. Om möjligt, ska annan (ej interagerande) behandling övervägas istället.

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 (se avsnitt 4.5)).

Atorvastatin får inte ges samtidigt med systemiska formuleringar av fusidinsyra eller inom 7 dagar efter avslutad behandling med fusidinsyra. Hos patienter för vilka användning av systemisk fusidinsyra bedöms vara nödvändig, ska statinbehandling sättas ut under hela behandlingstiden med fusidinsyra. Rabdomyolys (inklusive några dödsfall) har rapporterats hos patienter som fått fusidinsyra i kombination med statiner (se avsnitt 4.5). Patienterna ska uppmanas att omedelbart uppsöka läkare om de får symtom på svaghet, smärta eller ömhet i muskler.

Behandlingen med statiner kan återupptas sju dagar efter den sista dosen fusidinsyra.

I undantagsfall, då långvarig behandling med fusidinsyra krävs, t.ex. för behandling av svåra infektioner, ska behovet av samtidig behandling med Atorvastatin Krka och fusidinsyra endast övervägas från fall till fall och under noggrann medicinsk övervakning.

Risken för myopati och/eller rabdomyolys kan öka vid samtidig administrering av HMG-CoA-reduktashämmare (t.ex. atorvastatin) och daptomycin (se avsnitt 4.5). Det bör övervägas att tillfälligt avbryta behandlingen med atorvastatin hos patienter som tar daptomycin om inte nyttan med samtidig administrering överväger riskerna. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska kreatinkinasvärden mätas 2–3 gånger per vecka och patienterna ska övervakas noga med avseende på tecken och symtom som kan motsvara myopati.

Pediatrisk population

Ingen kliniskt signifikant effekt på tillväxt och könsmognad observerades i en 3-årig studie baserad på bedömning av den samlade mognaden och utvecklingen, bedömning av Tannerstadium och mätning av längd och vikt (se avsnitt 4.8).

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, viktnedgång och feber). Om man misstänker att en patient har utvecklat interstitiell lungsjukdom, bör statin-behandlingen avbrytas.

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.

Hjälpämnen

Laktos

Atorvastatin Krka tablettorna innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption bör ej använda detta läkemedel.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt på atorvastatin av samtidigt administrerade läkemedel

Atorvastatin metaboliseras av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) och är substrat till de hepatiska transportproteinerna, organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1) och 1B3 (OATP1B3). Metaboliter av atorvastatin är substrat till OATP1B1. Atorvastatin är också ett substrat till effluxtransportörerna P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP), vilket kan begränsa atorvastatins absorption i tarmen och utsöndring via gallan (se avsnitt 5.2). 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 fibrinsyraderivat och ezetimib (se avsnitt 4.3 och 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, vissa antivirala läkemedel för behandling av HCV (t.ex. elbasvir/grazoprevir) 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 okänd och om samtidig administrering inte kan undvikas, bör effekten på patienten övervakas noggrant.

Transporthämmare

Hämmare av transportproteiner kan öka den systemiska exponeringen av atorvastatin. Ciclosporin och letermovir är båda hämmare av transportörer involverade i disponeringen av atorvastatin, d.v.s. OATP1B1/1B3, P-gp och BCRP vilket leder till en ökad systemisk exponering av atorvastatin (se tabell 1). Effekten på atorvastatin-exponeringen 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).

Användning av atorvastatin rekommenderas inte till patienter som tar letermovir samtidigt som ciklosporin (se avsnitt 4.4).

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 (koncentrationskvot för

atorvastatin: 0,74) när kolestipol administrerades tillsammans med atorvastatin. Den lipidreglerande effekten var dock större då atorvastatin 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 bådadera) är ännu okänd. Rabdomyolys (inklusive några dödsfall) har rapporterats hos patienter som fått denna kombination.

Om behandling med systemisk fusidinsyra är nödvändig, ska behandlingen med atorvastatin sättas ut under hela behandlingstiden med fusidinsyra. **Se även avsnitt 4.4.**

Kolkicin

Det har inte utförts några interaktionsstudier med atorvastatin och kolkicin, men fall av myopati har rapporterats när atorvastatin administrerats samtidigt med kolkicin. Försiktighet ska därför iakttas när atorvastatin förskrivs samtidigt med kolkicin.

Daptomycin

Fall av myopati och/eller rabdomyolys har rapporterats vid samtidig administrering av HMG-CoA-reduktashämmare (t.ex. atorvastatin) och daptomycin. Om samtidig administrering inte kan undvikas rekommenderas lämplig klinisk övervakning (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 atorvastatin 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.

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

Samtidigt administrerade läkemedel och dosering	Atorvastatin		
	Dos (mg)	AUC-kvot ^{&}	Klinisk rekommendation [#]
Glekaprevir 400 mg OD/ pibrentasvir 120 mg OD, 7 dagar	10 mg OD i 7 dagar	8,3	Administrering samtidigt med produkter som innehåller glekaprevir eller pibrentasvir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 dagar (dag 14 till 21)	40 mg på dag 1, 10 mg på dag 20	9,4	I de fall då samtidig administrering med atorvastatin är nödvändig, ska dosen atorvastatin inte överstiga 10 mg dagligen. Klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Telaprevir 750 mg q8h, 10 dagar	20 mg, SD	7,9	
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dag, stabil dos	10 mg OD i 28 dagar	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dagar	20 mg OD i 4 dagar	5,9	I fall då samtidig administrering med atorvastatin är nödvändig, rekommenderas lägre underhållsdoser av atorvastatin. Vid atorvastatin-doser som överstiger 20 mg, rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Klaritromycin 500 mg BID, 9 dagar	80 mg OD i 8 dagar	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID från dag 5-7, ökas till 400 mg BID på dag 8), dag 4-18, 30 minuter efter dosering med atorvastatin.	40 mg OD i 4 dagar	3,9	
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 dagar	10 mg OD i 4 dagar	3,4	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.
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dagar	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dagar	10 mg OD i 4 dagar	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dagar	10 mg OD i 4 dagar	2,3	
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 dagar	10 mg SD	1,95	Dosen atorvastatin ska inte överstiga 20 mg dagligen vid administrering samtidigt med produkter som innehåller elbasvir eller grazoprevir.
Letemovir 480 mg OD, 10 dagar	20 mg SD	3,29	Dosen atorvastatin ska inte överstiga 20 mg dagligen vid administrering samtidigt med produkter som innehåller letemovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dagar	10 mg OD i 28 dagar	1,74	Ingen särskild rekommendation
Grapefruktjuice, 240 ml OD *	40 mg, SD	1,37	Samtidigt intag av stora mängder grapefruktjuice och atorvastatin rekommenderas inte.

Diltiazem 240 mg OD, 28 dagar	40 mg, SD	1,51	Efter behandlingsstart eller efter dosjusteringar av diltiazem, rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Erytromycin 500 mg QID, 7 dagar	10 mg, SD	1,33	Lägre maximaldos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Amlodipin 10 mg, singeldos	80 mg, SD	1,18	Ingen särskild rekommendation.
Cimetidin 300 mg QID, 2 veckor	10 mg OD i 2 veckor	1,00	Ingen särskild rekommendation.
Kolestipol 10 g BID, 24 veckor	40 mg OD i 8 veckor	0,74**	Ingen särskild rekommendation.
Antacida-suspension med magnesium och aluminiumhydroxid, 30 ml QID, 17 dagar	10 mg OD i 15 dagar	0,66	Ingen särskild rekommendation.
Efavirenz 600 mg OD, 14 dagar	10 mg i 3 dagar	0,59	Ingen särskild rekommendation.
Rifampin 600 mg OD, 7 dagar (samtidig administrering)	40 mg SD	1,12	Om samtidig administrering inte kan undvikas, rekommenderas klinisk uppföljning samt att atorvastatin och rifampicin intas vid ett och samma tillfälle.
Rifampin 600 mg OD, 5 dagar (separerade doser)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagar	40 mg SD	1,35	Lägre startdos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dagar	40 mg SD	1,03	Lägre startdos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Boceprevir 800 mg TID, 7 dagar	40 mg SD	2,3	Lägre startdos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas. Dygnsdosen av atorvastatin ska inte överstiga 20 mg vid samtidig administrering av boceprevir.

& Representerar kvoten för behandlingar (samtidigt administrerat läkemedel plus atorvastatin kontra enbart atorvastatin).

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 orto-hydroximetaboliten. 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) HMG-CoA reductashämmare 1,3-faldigt.

** Kvot baserad på ett enda prov taget 8-16 timmar efter dos.

OD = en gång dagligen, SD = engångsdos, BID = två gånger dagligen, TID = tre 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)	AUC-kvot ^{&}	Klinisk rekommendation
80 mg OD i 10 dagar	Digoxin 0,25 mg OD, 20 dagar	1,15	Patienter som tar digoxin bör följas upp.
40 mg OD i 22 dagar	Perorala antikonceptionsmedel OD, 2 månader - noretindron 1 mg - etinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Ingen särskild rekommendation.
80 mg OD i 15 dagar	* Fenazon, 600 mg SD	1,03	Ingen särskild rekommendation.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dagar	1,08	Ingen särskild rekommendation.
10 mg, OD i 4 dagar	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dagar	0,73	Ingen särskild rekommendation.
10 mg OD i 4 dagar	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dagar	0,99	Ingen särskild rekommendation.

& Representerar kvoten för behandlingar (samtidigt administrerat läkemedel plus atorvastatin kontra enbart atorvastatin).

* Samtidig administrering av flera doser av atorvastatin och fenazon visade låg eller ingen påvisbar effekt på clearance av fenazon.

OD = en gång dagligen, SD = engångsdos, BID = två gånger dagligen.

Pediatrik 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

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

Graviditet

Atorvastatin Krka 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 Atorvastatin Krka inte användas av kvinnor som är gravida, försöker att bli gravida eller misstänker att de är gravida. Behandling med atorvastatin 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 Atorvastatin Krka 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

Atorvastatin Krka har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och 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 atorvastatin 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 ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer:

Vanliga: nasofaryngit.

Blod och lymfsystemet

Sällsynta: trombocytopeni.

Immunsystemet

Vanliga: allergiska reaktioner.

Mycket sällsynta: anafylaktisk reaktion.

Metabolism och nutrition

Vanliga: hyperglykemi.

Mindre vanliga: hypoglykemi, viktökning, anorexi.

Psykiska störningar

Mindre vanliga: mardrömmar, sömnlöshet.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk.

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

Sällsynta: perifer neuropati.

Ingen känd frekvens: myasthenia gravis.

Ögon

Mindre vanliga: dimsyn.

Sällsynta: synrubbningar.

Ingen känd frekvens: okulär myasteni.

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: tinnitus

Mycket sällsynta: hörselnedsättning.

Blodkärl

Sällsynta: vaskulit.

Andningsvägar, bröstkorg 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

Mindre vanliga: nässelutslag, hudutslag, klåda, alopeci.

Sällsynta: angioödem, vesikulära utslag inkl. erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk hudnekrols och likenoid läkemedelsreaktion.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

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

Mindre vanliga: nacksmärta, muskelsvaghet.

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

Mycket sällsynta: lupusliknande syndrom

Ingen 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 atorvastatin. 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 atorvastatin. Dessa förändringar var dosrelaterade och reversibla hos samtliga patienter.

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

Pediatrik population

Barn i åldern 10 till 17 år behandlade med atorvastatin hade en biverkningsprofil som generellt liknade den för patienter behandlade med placebo, och den vanligaste biverkning som observerades i båda grupperna, oberoende av kausalitetsbedömning, var infektioner. Ingen kliniskt signifikant effekt på tillväxt och könsmognad observerades i en 3-årig studie baserad på bedömning av den samlade mognaden och utvecklingen, bedömning av Tannerstadium och mätning av längd och vikt. Säkerhets-

och tolerabilitetsprofilen hos pediatrika patienter liknade den kända säkerhetsprofilen för atorvastatin hos vuxna patienter.

Den kliniska säkerhetsdatabasen omfattar säkerhetsdata för 520 barnpatienter som behandlats med atorvastatin; 7 av dem var yngre än 6 år, 121 i åldrarna 6-9 år och 392 i åldrarna 10-17 år. Baserat på tillgängliga data är biverkningarna hos barn lika frekventa och av samma typ och svårighetsgrad som hos vuxna.

Följande biverkningar har rapporterats med vissa statiner:

- Sexuell dysfunktion
- Depression
- Sällsynta fall av interstitiell lungsjukdom, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4)
- Diabetes mellitus: Frekvensen beror på närvaro och frånvaro av riskfaktorer (fastebloodglukos $\geq$ 5,6 mmol/l, BMI $>30\text{kg/m}^2$, förhöjda triglyceridnivåer, hypertoni i anamnesen).

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 via:

Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala.

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Specifik behandling vid överdosering av atorvastatin saknas. I händelse av överdos bör patienten behandlas symtomatiskt och stödande medicinsk vård sättas in efter behov. Leverfunktionsprover och S-CK-nivåer skall följas upp. På grund av att atorvastatin i hög grad binds till plasmaprotein, ökar hemodialys inte nämnvärt clearance av atorvastatin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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.

Farmakodynamisk effekt

Atorvastatin sänker plasmanivåerna av kolesterol och lipoprotein via hämning av HMG-CoA-reduktas och kolesterolsyntes i levern. Atorvastatin ökar också antalet hepatiska LDL-receptorer på cellytan i levern, 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 LDL-kolesterol hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi, en patientkategori som vanligen inte har svarat på lipidsänkande behandling.

Atorvastatin har i dosrelaterade studier visats minska total kolesterol (30–46 %), LDL-kolesterol (41–61 %), apolipoprotein B (34–50 %) och triglycerider (14–33 %), men i varierande grad öka HDL-kolesterol och apolipoprotein A-I. 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.

Klinisk effekt och säkerhet

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 medelvärde 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 utgångsläget för den totala ateromvolymen (det primära studiekriteriet) 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 resultatmått (t.ex. revaskulariseringsbehov, icke-fatal hjärtinfarkt, dödsfall orsakade av kranskärlsjukdom) undersöktes inte i denna studie.

I atorvastatingruppen reducerades LDL-kolesterol till ett medelvärde av 2,04 mmol/l $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30) från utgångsvärdet 3,98 mmol/l $\pm$ 0,7. I pravastatingruppen reducerades LDL-kolesterol till ett medelvärde av 2,85 mmol/l $\pm$ 0,7 (110 mg/dl $\pm$ 26) från utgångsvärdet 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 26) (p < 0,0001). Atorvastatin reducerade även signifikant medelvärdena av total kolesterol med 34,1 % (pravastatin: -18,4 %, p < 0,0001), triglycerider 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-kolesterol med 2,9 % (pravastatin: +5,6 %, p = inte är betydande). C-reaktivt protein (CRP) reducerades med i genomsnitt 36,4 % i atorvastatingruppen jämfört med 5,2 % i pravastatingruppen (p < 0,0001).

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

Säkerhets- och tolerabilitetsprofilerna i de två behandlingsgrupperna var jämförbara.

Effekten av intensiv lipidsänkning med atorvastatin på kardiovaskulär mortalitet och morbiditet undersöktes inte i denna studie. Därför är den kliniska relevansen av dessa bilddiagnostiska resultat okänd med hänsyn till primär och sekundär prevention av kardiovaskulära händelser.

Akut koronart syndrom

I studien MIRACL har atorvastatin 80 mg utvärderats hos 3086 patienter (atorvastatin 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 hjärtstillstånd 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 konsekvent med det som beskrivs i avsnitt 4.8.

Prevention av kardiovaskulära sjukdomar

Effekten av atorvastatin på fatal och icke-fatal kranskärslsjukdom utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, 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 pectoris och med totalkolesterolvärdet $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Alla patienter hade åtminstone 3 av de predefinierade kardiovaskulära riskfaktorerna: manligt kön, ålder ≥ 55 år, rökning, diabetes, kranskärslsjukdom hos en släkting i första ledet, förhållande totalkolesterol/HDL-kolesterol > 6 , perifer vaskulär sjukdom, vänsterkammarmhypertrofi, tidigare cerebrovaskulär händelse, specifik EKG-abnormalitet, proteinuri/albuminuri. Inte alla inkluderade patienter bedömdes ha en hög risk för en första kardiovaskulär händelse.

Patienterna behandlades med antihypertensiv terapi (antingen amlodipin eller atenololbaserad regim) och antingen atorvastatin 10 mg dagligen (n = 5 168) eller placebo (n = 5 137).

Den absoluta och relativa riskreduktionen med atorvastatin var följande:

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

¹Baserat på skillnad i incidenser av statistiskt obearbetade händelser under en uppföljningsperiod på 3,3 år (medianvärde).

Total mortalitet och kardiovaskulär mortalitet reducerades inte statistisk signifikant (185 vs. 212 händelser, p = 0,17 och 74 vs. 82 händelser, p = 0,51). I subgruppsanalys enligt 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 subgruppen kvinnor. Den totala och kardiovaskulära mortaliteten var numeriskt högre hos kvinnliga patienter (38 vs. 30 och 17 vs. 12), men skillnaderna var inte statistiskt signifikanta. En signifikant behandlingsinteraktion sågs med antihypertensiv studiebehandling i utgångsläge. Det primära resultatmåttet (fatal kranskärslsjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt) reducerades signifikant av atorvastatin hos patienter som behandlades med amlodipin (riskförhållande 0,47 [0,32–0,69], p = 0,00008), men inte hos patienter som behandlades med atenolol (riskförhållande 0,83 [0,59–1,17], p = 0,287).

Effekten av atorvastatin på fatal och icke-fatal kardiovaskulär sjukdom utvärderades även i en randomiserad, dubbelblind, 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-kolesterol $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) och triglyceridvärde $\leq 6,78$ 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=1 428) eller placebo (n=1 410) under en uppföljningstid på 3,9 år (medianvärde).

Den absoluta och relativa riskreduktionen med atorvastatin var följande:

Händelser	Relativ riskreduktion (%)	Antal händelser (atorvastatin / placebo)	Absolut riskreduktion ¹ (%)	p-värde
Större kardiovaskulära händelser (fatal och icke-fatal akut hjärtinfarkt, tyst hjärtinfarkt, dödsfall i akut kransklrssjukdom, instabil angina pectoris, bypassoperation av kransklr, ballongvidgning av kransklr, revaskularisering, slaganfall)	37 %	83 vs. 127	3,2 %	0,0010
Hjrtinfarkt (fatal och icke-fatal akut hjrtinfarkt, tyst hjrtinfarkt)	42 %	38 vs. 64	1,9 %	0,0070
Slaganfall (Fatal och icke-fatal)	48 %	21 vs. 39	1,3 %	0,0163

¹Baserat p skillnad i incidenser av statistiskt obearbetade hndelser under en uppfoljningsperiod p 3,9 r (medianvrde).

Ingen skillnad sgs i behandlingseffekt avseende patientens kn, alder eller utgangsvrdet fr LDL-kolesterol. En frdelaktig trend sgs avseende mortalitetsfrekomsten (82 ddsfall i placebgruppen vs. 61 ddsfall i atorvastatingruppen, p = 0,0592).

Återkommande stroke

I studien Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) utvrderades effekten av atorvastatin 80 mg dagligen jmfrt med placebo vid slaganfall hos 4731 patienter utan knnd kransklrssjukdom som haft antingen ett slaganfall eller en transitorisk ischemisk attack (TIA) inom de senaste 6 mnaderna. Av patienterna var 60 % manliga, 21–92 r gamla (genomsnitt 63 r) och hade ett genomsnittlig LDL-kolesterolvrde p 133 mg/dl (3,4 mmol/l) vid initieringen av behandlingen. Det genomsnittliga LDL-kolesterolvrdet var 73 mg/dl (1,9 mmol/l) fr atorvastatingruppen och 129 mg/dl (3,3 mmol/l) fr placebgruppen. Genomsnittlig uppfoljning var 4,9 r.

Atorvastatin 80 mg reducerade risken fr primr endpoint fatal eller icke-fatal stroke med 15 % (HR 0,85; 95 % KI, 0,72-1,00; p=0,05 eller 0,84; 95 % KI, 0,71-0,99; p=0,03 efter justering av faktorer vid behandlingsstart) jmfrt med placebo. Total mortalitet (alla orsaker) var 9,1 % (216/2365) fr atorvastatin jmfrt med 8,9 % (211/2366) fr 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 okade incidensen av hemorragisk stroke (55/2365, 2,3 % vs 33/2366, 1,4 %, p=0,02) jmfrt med placebo.

- Risken för hemorragiskt slaganfall var ökad hos patienter som gick in i studien med ett tidigare hemorragiskt slaganfall (7/45 för atorvastatin jämfört med 2/48 för placebo; riskförhållande 4,06; 95 % KI, 0,84–19,57) och risken för ischemiskt slaganfall var lika för båda grupperna (3/45 för atorvastatin jämfört med 2/48 för placebo; riskförhållande 1,64; 95 % KI, 0,27–9,82).
- Risken för hemorragiskt slaganfall var ökad hos patienter som gick in i studien med en tidigare lakunär infarkt (20/708 för atorvastatin jämfört med 4/701 för placebo; riskförhållande 4,99; 95 % KI, 1,17–14,61), men risken för ischemiskt slaganfall minskade också för dessa patienter (79/708 för atorvastatin jämfört med 102/701 för placebo; riskförhållande 0,76; 95 % KI, 0,57–1,02). Det är möjligt att den sammanlagda risken för slaganfall är ökad hos patienter med en tidigare lakunär infarkt som tar 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 dubbleras 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.

I en andra öppen, enarmad studie rekryterades 271 pojkar och flickor med HeFH i åldern 6–15 år och behandlades med atorvastatin i upp till tre år. För att delta i studien krävdes bekräftad HeFH och ett LDL-C-värde vid baseline om ≥ 4 mmol/l (cirka 152 mg/dl). Studien omfattade 139 barn i Tannerstadium 1 (vanligen mellan 6 och 10 år). Doseringen av atorvastatin (en gång dagligen) inleddes med 5 mg (tuggtablett) hos barn under 10 år. Barn från 10 år och uppåt började med 10 mg atorvastatin (en gång dagligen). Alla barn kunde titreras till högre doser för att nå ett mål på $< 3,35$ mmol/l LDL-C. Den genomsnittliga, viktade dosen för barn i åldern 6–9 år var 19,6 mg och den genomsnittliga, viktade dosen för barn från 10 år och uppåt var 23,9 mg.

Genomsnittligt ($\pm$ SD) LDL-C-värde vid baseline var 6,12 (1,26) mmol/l, vilket är cirka 233 (48) mg/dl. Se tabell 3 nedan för slutliga resultat.

Data var förenliga med ingen läkemedelseffekt på någon av parametrarna för tillväxt och utveckling (dvs. längd, vikt, BMI, Tannerstadium, prövarens bedömning av generell mognad och utveckling) hos barn och ungdomar med HeFH som behandlades med atorvastatin under 3-årsstudien. Ingen prövarbedömd läkemedelseffekt noterades för längd, vikt, BMI per ålder eller per kön per besök.

Tabell 3 Lipidsänkande effekter av atorvastatin hos ungdomar (flickor och pojkar) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (mmol/L)

Tidpunkt	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Baseline	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Månad 30	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
Månad 36/ET	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

TC= totalt kolesterol; LDL-C = low density lipoprotein kolesterol-C; HDL-C = high density lipoprotein kolesterol-C; TG = triglycerider; Apo B = apolipoprotein B; "Månad 36/ET" inkluderade data från sista besöket för patienter som avslutade medverkan före den planerade tidpunkten vid 36 månader liksom fullständiga 36-månadersdata för patienter som slutförde 36 månaders medverkan; "*" = Månad 30 N för denna parameter var 207; "***" = Baseline N för denna parameter var 270; "****" = Månad 36/ET N för denna parameter var 243; "#" = g/L för Apo B.

Heterozygot familjär hyperkolesterolemi hos barn i åldrarna 10–17 år

I en dubbelblind, placebokontrollerad studie följt av en öppen fas randomiserades 187 pojkar och flickor (som inte ännu hade fått menstruation) i åldern 10–17 år (genomsnittsalder 14,1 år) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi eller svår hyperkolesterolemi till antingen atorvastatin (n = 140) eller placebo (n = 47) under 26 veckor och därefter fick alla atorvastatin i 26 veckor. Doseringen (en gång dagligen) i atorvastatingruppen var 10 mg de första 4 veckorna och titrerades upp till 20 mg om LDL-kolesterolnivån var > 3,36 mmol/l. Atorvastatin sänkte signifikant plasmanivåerna av totalkolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider och apolipoprotein B under den 26 veckor långa dubbelblinda fasen. Det genomsnittliga medelvärdet för LDL-kolesterol var 3,38 mmol/l (variation: 1,81–6,26 mmol/l) i atorvastatingruppen jämfört med 5,91 mmol/l (variation: 3,93–9,96 mmol/l) i placebogruppen under den 26 veckor långa dubbelblinda fasen.

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 atorvastatinbehandling 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 ($C_{\max}$) uppnås inom 1–2 timmar. Absorptionsgraden ökar proportionellt med atorvastatindosen. Biotillgängligheten för atorvastatin efter intag av filmdragerade tabletter är 95–99 % jämfört med biotillgängligheten för atorvastatinlösningar. Den absoluta biotillgängligheten av atorvastatin är ca 12 % medan den systemiska tillgängligheten av den aktiva HMG-CoA-reduktashämmaren är omkring 30 %. Den låga systemiska tillgängligheten beror på presystemisk clearance i mag-tarmslemhinnan och/eller hepatisk första passagemetabolism.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen av atorvastatin är cirka 381 liter. Plasmaproteinbindningsgraden för atorvastatin är $\geq 98\%$.

Metabolism

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

Eliminering

Atorvastatin elimineras primärt via gallan efter hepatisk och/eller extrahepatisk metabolism. Detta läkemedel förefaller emellertid inte genomgå någon signifikant enterohepatisk recirkulation. Den genomsnittliga elimineringshalveringstiden i plasma för atorvastatin hos människa är ca 14 timmar. På grund av de aktiva metaboliterna är halveringstiden för den hämmande effekten av HMG-CoA-reduktas cirka 20–30 timmar.

Atorvastatin är substrat till de hepatiska transportproteinerna, organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1) och 1B3 (OATP1B3). Metaboliter av atorvastatin är substrat till OATP1B1. Atorvastatin är också ett substrat till effluxproteinet P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP), vilket kan begränsa atorvastatins absorption i tarmen och utsöndring via gallan.

Särskilda patientgrupper

Äldre: Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter är högre hos friska äldre individer än hos yngre, medan de lipidsänkande effekterna är likartade i båda åldersgrupperna.

Barn: 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: Koncentrationerna av atorvastatin och dess aktiva metaboliter är olika hos män och kvinnor ($C_{\max}$ cirka 20 % högre och AUC cirka 10 % lägre hos kvinnor). Denna skillnad saknar klinisk relevans och skillnaden i effekt på blodlipider mellan kvinnor och män är inte signifikant.

Nedsatt njurfunktion: Njursjukdomar påverkar vare sig plasmakoncentrationen eller effekterna av atorvastatin och dess aktiva metaboliter på blodlipiderna.

Nedsatt leverfunktion: Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter ökar signifikant ($C_{\max}$ ca 16 gånger och AUC 11 gånger) hos patienter med kronisk alkoholinducerad leversjukdom (Child-Pugh B).

SLCO1B1-polymorfism: Leverns upptag av alla HMG-CoA reduktashämmare inklusive atorvastatin, involverar OATP1B1-transportören. Hos patienter med SLCO1B1-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 (SLCO1B1 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 AUC₀₋₂₄ 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

Tablettkärnan:

Natriumhydroxid
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Kroskarmellosnatrium
Krospovidon typ A
Polysorbat 80
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering:

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E 171)
Makrogol 3000
Talk (E553b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning (OPA/Alu/PVC-Alu): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 filmdragerade tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30 mg: 44160
60 mg: 44161
80 mg: 44162

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2011-09-16
Datum för den senaste förnyelsen: 2016-03-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-10-30