

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atorvastatin Teva B.V. 10 mg filmdragerade tabletter
Atorvastatin Teva B.V. 20 mg filmdragerade tabletter
Atorvastatin Teva B.V. 40 mg filmdragerade tabletter
Atorvastatin Teva B.V. 80 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

10 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg atorvastatin (som atorvastatinkalcium).
20 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg atorvastatin (som atorvastatinkalcium).
40 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg atorvastatin (som atorvastatinkalcium).
80 mg: Varje filmdragerad tablett innehåller 80 mg atorvastatin (som atorvastatinkalcium).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELIFORM

Filmdragerad tablett

10 mg

Vita till benvita, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter präglade med ”10” på ena sidan och med slät yta på andra sidan. Dimensioner: ca 8 x 4 mm.

20 mg

Vita till benvita, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter präglade med ”20” på ena sidan och med brytskåra på andra sidan. Dimensioner: ca 10 x 6 mm.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

40 mg

Vita till benvita, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter präglade med ”40” på ena sidan och med brytskåra på andra sidan. Dimensioner: ca 13 x 7 mm.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

80 mg

Vita till benvita, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter präglade med ”80” på ena sidan och med brytskåra på andra sidan. Dimensioner: ca 16 x 9 mm.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hyperkolesterolemi

Atorvastatin Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 administreringssätt

Dosering

Innan behandling med Atorvastatin Teva B.V. inleds, ska patienten erhålla kolesterolsänkande diet, som ska fortsättas under behandlingen med Atorvastatin Teva B.V.

Dosen är individuell och ska 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 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-aferes) 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 Teva B.V. bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Atorvastatin Teva B.V. är kontraindicerad hos patienter med aktiv leversjukdom (se avsnitt 4.3).

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).

Äldre

Effekt och säkerhet hos äldre (över 70 år) är densamma som hos den övriga populationen vid rekommenderade doser.

Pediatrisk population

Hyperkolesterolemi

Ska 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 års ålder 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.

Administreringssätt

Atorvastatin Teva B.V. 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 Teva B.V. är kontraindicerat hos patienter:

- med överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- med aktiv leversjukdom eller oförklarade kvarstående förhöjningar av serumtransaminaser till mer än tre gånger den övre gränsen för normalvärdet

- under graviditet, vid amning och 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 ska tas innan behandling med atorvastatin inleds och därefter med regelbundna intervall. Patienter som utvecklar tecken eller symtom som tyder på leverskada ska undersökas med avseende på leverfunktionen. Patienter som utvecklar förhöjda transaminasvärden ska 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 Atorvastatin Teva B.V. (se avsnitt 4.8).

Atorvastatin Teva B.V. 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. Nytt/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), myoglobinemuri 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.

Myasthenia gravis, okulär myasteni

I ett fåtal fall har statiner rapporterats inducera eller förvärra redan befintlig myasthenia gravis eller okulär myasteni (se avsnitt 4.8). Detta läkemedel 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. En CK-nivå ska i följande situationer mätas innan behandling med statiner påbörjas:

- Nedsatt njurfunktion
- Hypotyreoidism
- 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 till 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, 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 fibrinsyraderivat, 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 om 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).

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 Teva B.V. 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.

Atorvastatin får inte ges samtidigt med systemiska formuleringar av fusidinsyra eller inom 7 dagar efter avslutad behandling med fusidinsyra. Hos patienter där användning av systemisk fusidinsyra anses nödvändig, ska statinbehandling sättas ut under hela den tid behandling med fusidinsyra pågår. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys (inklusive några dödsfall) hos patienter som fått fusidinsyra i kombination med statiner (se avsnitt 4.5). Patienten ska rådas att omedelbart söka läkare vid symtom på svaghet, smärta eller ömhet i muskler.

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

I undantagsfall där långvarig behandling med systemisk fusidinsyra behövs, t.ex. vid behandling av svåra infektioner, ska behovet av samtidig administrering av Atorvastatin Teva B.V. och fusidinsyra övervägas från fall till fall och endast under noggrann medicinsk övervakning.

Interstitiell lungsjukdom

I enstaka fall har interstitiell lungsjukdom rapporterats med vissa statiner, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Symtomen kan omfatta dyspné, torrhosta och försämrat allmäntillstånd (såsom trötthet, viktnedgång och feber). Behandling med statiner bör avbrytas om man misstänker att en patient har utvecklat interstitiell lungsjukdom.

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.

Pediatrisk population

Ingen klinisk 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).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s 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 ett 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-exponering 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 ibland 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 som 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 samtidig administrering av systemisk fusidinsyra och statiner. Mekanismen för denna interaktion (om den är farmakodynamisk eller farmakokinetisk, eller både och) är ännu inte känd. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys (inklusive några dödsfall) hos patienter som fått denna kombination.

Om behandling med systemisk fusidinsyra är nödvändig, ska behandlingen med atorvastatin sättas ut under hela den tid behandling med fusidinsyra pågår (se 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.

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 ska beaktas hos barn.

Läkemedelsinteraktioner

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	
Sakvinavir 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	I de 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	3,4	
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 letermovir.
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.
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.
Rifampicin 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.
Rifampicin 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 days.	40mg SD	2,3	Lägre startdos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas. Dygnsdosen av atorvastatin ska inte överstiga 20 mg vid samtidigt 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 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) HMG CoA reduktashämmare 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 anti-konceptionsmedel OD, 2 månader - noretisteron 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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

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

Graviditet

Atorvastatin Teva B.V. 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. Studier på djur 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 Teva B.V. inte användas av kvinnor som är gravida, försöker att bli gravida eller misstänker att de är gravida. Behandling med Atorvastatin Teva B.V. bör avbrytas under graviditeten eller tills det har fastslagits att kvinnan inte är gravid (se avsnitt 4.3).

Amning

Det är okänt 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 53 veckor, avbröt 5,2 % av patienterna i atorvastatingruppen behandlingen på grund av biverkningar jämfört med 4,0 % av patienterna i placebogrupperna.

Nedanstående tabell visar biverkningsprofilen för atorvastatin baserat på data från kliniska studier och omfattande klinisk erfarenhet efter marknadsintroduktionen.

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 ($< 1/10\,000$); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer

Vanliga: nasofaryngit

Blodet 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, hypestesi, dysgeusi, 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, bröstorg och mediastinum

Vanliga: faryngolaryngeal smärta, epistaxis

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 inklusive erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, 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, muskelbristning, senskador, 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 (CK), mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet, uppträdde hos 2,5 % av de patienter som behandlades med atorvastatin, 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 atorvastatin (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk 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:

- Nedsatt sexuell förmåga
- Depression
- Enstaka fall av interstitiell lungsjukdom, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4).

- Diabetes Mellitus: Frekvensen är beroende av förekomst eller avsaknad av riskfaktorer (fasteglukos $\geq 5,6$ mmol/l; BMI > 30 kg/m²; förhöjda triglycerider; hypertension 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 till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosing

Specifik behandling vid överdosering av atorvastatin 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: Medel som påverkar serumlipidnivåerna, 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 (LDL-receptor).

Atorvastatin sänker plasmanivåerna av kolesterol och serumnivåerna av 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.

Farmakodynamisk effekt

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.

Klinisk effekt och säkerhet

Atorvastatin har i en dos-responsstudie visats minska total-C (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 3,89 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=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 (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 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 riskfaktorena; manligt kön, ≥ 55 års ålder, rökning, diabetes, kranskärslsjukdom hos en släkting i första ledet, TC:HDL-C > 6 , perifer vaskulär sjukdom, vänsterkammarmhypertrofi, 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 kranskärslsjukdom 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 kranskärslsjukdom 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 behandlades 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 kranskärslsjukdom, 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 kranskärlsangioplastik.

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=0,0592).

Återkommande stroke

I SPARCL-studien (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), 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 % 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) 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 % KI, 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 % KI, 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 % KI, 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 % KI, 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.

Pediatrisk 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 på ≥ 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 på $< 3,35$ 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 (+/- 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 cholesterol-C; HDL-C = high density lipoprotein cholesterol-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 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 på 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 placebogruppern 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 barmhärthighetsstudie 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.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har avfärdat kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller atorvastatin 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 given dos. Den relativa biotillgängligheten för filmdragerade 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 $\geq 98\%$.

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 reduktas motsvarande den för atorvastatin. Cirka 70 % av cirkulerande HMG-CoA reduktashämmande 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 reduktashämning är ca 20–30 timmar på grund av närvaro av aktiva metaboliter.

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 effluxtransportörerna 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 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 på ≥ 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 ca 11-faldig ökning av AUC) hos patienter med kronisk alkoholinducerad leverskada (Child-Pugh B).

SLC1B1-polymorfism

Leverns upptag av alla HMG-CoA reductashämmare 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 råttor, 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 råttor, kanin och hund, däremot sågs fetal toxicitet vid maternellt toxiska doser hos råttor och kanin. Utvecklingen av rättans avkomma försenades och den post-natala överlevnaden minskade då mödrarna exponerats för höga doser av atorvastatin. Det finns belägg för placentapassage hos råttor. Hos råttor 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

Mikrokristallin cellulosa (E 460)

Kalciumkarbonat (E 170)

Maltos

Kroskarmellosnatrium (E 466)

Polysorbat 80 (E 433)

Magnesiumaluminometasilikat

Magnesiumstearat (E 470b)

Filmdragering

Hypromellos (E464)

Hydroxipropylcellulosa (E 463)

Trietylцитrat (E 1505)

Polysorbat 80 (E 433)

Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

PVC/PVDC-Alu-blister: 30 månader

PA/Alu/PVC-Alu-blister: 3 år

HDPE-burk: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PA/Alu/PVC-Alu-blister innehållande 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 eller 105 filmdragerade tabletter och endosblister innehållande 10x1, 14x1, 15x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1 eller 105x1 filmdragerade tabletter.

PVC/PVDC-Alu-blister innehållande 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 eller 105 filmdragerade tabletter.

10 mg and 40 mg

HDPE-burkar med polypropenlock innehållande 28, 30, 50, 90, 100, 120, 250 eller 500 filmdragerade tabletter.

20 mg

HDPE-burkar med polypropenlock innehållande 28, 30, 50, 90, 100, 120, 250, 500 eller 1000 filmdragerade tabletter.

80 mg

HDPE-burkar med polypropenlock innehållande 28, 30, 50, 90, 100, 120 eller 250 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: MTnr 63481
20 mg: MTnr 63482
40 mg: MTnr 63484
80 mg: MTnr 63486

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2024-10-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-05-23