

10. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Atorvastatin Xiromed, filmovertrukne tabletter (2care4)**

**0. D.SP.NR.**

30578

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Atorvastatin Xiromed

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Atorvastatin Xiromed 40 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 40 mg atorvastatin (som atorvastatincalcium­trihydrat).

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver filmovertrukket tablet indeholder 192,9 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (2care4)

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Hyperkolesterolæmi

Atorvastatin Xiromed er indiceret som supplement til diæt ved forhøjet total-kolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B og forhøjede triglycerider hos voksne, unge og børn i alderen 10 år og opefter med primær hyperkolesterolæmi, inklusive familiær hyperkolesterolæmi (heterozygot variant) eller kombineret hyperlipidæmi (svarende til type IIa og IIb i Fredricksons klassifikation), hvor diæt og andre ikke farmakologiske foranstaltninger er utilstrækkelige.

Atorvastatin Xiromed er også indiceret til at nedsætte total-kolesterol og LDL-kolesterol hos voksne med homozygot familiær hyperkolesterolæmi som supplement til anden lipidsænkende behandling (f.eks. LDL-aferese) eller hvis anden behandling ikke er tilgængelig.

Forebyggelse af kardiovaskulær sygdom

Forebyggelse af kardiovaskulære hændelser hos voksne patienter, som har en høj risiko for debut af en kardiovaskulær hændelse (se pkt. 5.1), som supplement til afhjælpning af andre risikofaktorer.

**4.2 Dosering og administration**

Styrelsen gør opmærksom på, at ikke alle godkendte doseringsmuligheder/ anvendelsesmuligheder kan følges med dette præparat, hvorfor indlægssedlen bør informere brugeren om dette.

Dosering

Patienten bør sættes på en standard kolesterolsænkende diæt, inden der gives Atorvastatin Xiromed. Der bør fortsættes med denne diæt under behandling med Atorvastatin Xiromed.

Dosis bør individualiseres i henhold til basisniveau for LDL-kolesterol, mål for behandlingen og behandlingseffekt.

Startdosis er sædvanligvis 10 mg 1 gang daglig. Dosis skal justeres med intervaller på 4 uger eller mere. Den maksimale dosis er 80 mg én gang daglig.

Primær hyperkolesterolæmi og kombineret hyperlipidæmi.

Størstedelen af patienterne er velkontrollerede på 10 mg Atorvastatin Xiromed 1 gang daglig. Terapeutisk virkning ses inden for 2 uger, og maksimal respons opnås normalt inden for 4 uger. Virkningen opretholdes under vedvarende behandling.

Heterozygot familiær hyperkolesterolæmi

Patienter bør starte med 10 mg Atorvastatin Xiromed daglig. Dosis skal individualiseres og justeres hver 4. uge til 40 mg daglig. Derefter kan dosis enten øges til maksimalt 80 mg daglig eller en galdesyrebinder kan kombineres med 40 mg atorvastatin 1 gang daglig.

Homozygot familiær hyperkolesterolæmi

Kun begrænsede data er tilgængelige (se pkt. 5.1).

Dosis af atorvastatin til patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi er 10-80 mg daglig (se pkt. 5.1). Atorvastatin skal gives som supplement til anden lipidsænkende behandling (f.eks. LDL-aferese), eller hvis sådan behandling ikke er tilgængelig.

Forebyggelse af kardiovaskulær sygdom

I de primære forebyggelsesstudier var dosis 10 mg daglig. Højere doser kan være nødvendige for at opnå LDL-kolesterolniveauer i henhold til gældende guidelines.

Nyreinsufficiens

Dosisjustering ikke er nødvendig (se pkt. 4.4).

Leverinsufficiens

Atorvastatin Xiromed skal anvendes med forsigtighed hos patienter med leverinsufficiens (se pkt. 4.4 og 5.2). Atorvastatin Xiromed er kontraindiceret hos patienter med aktiv leversygdom (se pkt. 4.3).

Samtidig administration med andre lægemidler

Hos patienter, der tager de antivirale midler elbasvir/grazoprevir mod hepatitis C eller letermovir som profylakse mod cytomegalovirusinfektion samtidig med atorvastatin, må dosis af atorvastatin ikke overstige 20 mg/dag (se pkt. 4.4 og 4.5).

Brug af atorvastatin anbefales ikke til patienter, der tager letermovir sammen med ciclosporin (se pkt. 4.4 og 4.5).

Ældre

Virkning og sikkerhed af de anbefalede doser til ældre patienter over 70 år svarer til det, som ses hos den almindelige befolkning.

Pædiatrisk population

*Hyperkolesterolæmi*

Børn og unge bør kun behandles af en læge med erfaring i behandling af pædiatrisk hyperlipidæmi, og patienterne bør evalueres regelmæssigt for at vurdere fremskridt.

Anbefalet startdosis til patienter over 10 år med heterocygot familiær hyperkolesterolæmi er 10 mg dagligt (se pkt. 5.1). Denne dosis kan øges til 80 mg dagligt alt efter respons og tolerabilitet. Dosis bør tilpasses den enkelte alt efter behandlingsmål. Dosisjusteringer bør foretages med intervaller på 4 uger eller mere. Dosistitrering til 80 mg dagligt understøttes af kliniske data hos voksne og i begrænset omfang hos børn med heterocygot familiær hyperkolesterolæmi (se pkt. 4.8 og 5.1).

Der er begrænset sikkerheds- og effektdata fra open-label kliniske forsøg med børn med heterocygot familiær hyperkolesterolæmi i alderen 6‑10 år. Atorvastatin er ikke indiceret til anvendelse hos børn under 10 år. De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives en dosisrekommandation.

Andre lægemiddelformer/styrker kan være mere passende til denne population.

**Administration**

Atorvastatin Xiromed er til oral anvendelse. Den daglige dosis atorvastatin gives som engangsdosis. Dosis kan gives på et hvilket som helst tidspunkt af døgnet med eller uden føde.

**4.3 Kontraindikationer**

Atorvastatin Xiromed er kontraindiceret hos patienter:

* med overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* med aktiv leversygdom eller uforklarlig vedvarende stigning i serum-transaminaserne svarende til mere end 3 gange den øvre referenceværdi
* under graviditet, i ammeperioden samt hos kvinder i den fertile alder, som ikke benytter sikker kontraception (se pkt. 4.6).
* i behandling med antivirale midler glecaprevir/pibrentasvir mod hepatitis C.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Leverpåvirkninger

Der bør tages leverprøver før behandlingens start og periodisk under behandlingen. Patienter, som udvikler nogen form for tegn eller symptomer på leverskade, skal have taget leverprøver. Patienter, som får forhøjede transaminaseniveauer, skal monitoreres, indtil tallene er normaliserede. Ved vedvarende transaminasestigning til mere end 3 gange den øvre referenceværdi anbefales dosisreduktion eller seponering af Atorvastatin Xiromed (se pkt. 4.8).

Atorvastatin Xiromed bør bruges med forsigtighed hos patienter, som indtager store mængder alkohol og/eller med leversygdom i anamnesen.

Forebyggelse af apopleksi ved aggressiv reduktion af kolesterolniveauerne (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL))

I en post-hoc analyse af apopleksi-subgrupper hos patienter uden koronar hjertesygdom (CHD), som for nylig havde apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI), var der en større incidens af hæmoragisk apopleksi hos patienter, der fik atorvastatin 80 mg, sammenlignet med placebo. Den øgede risiko blev især noteret hos patienter, der havde hæmoragisk apopleksi i anamnesen eller lakunært infarkt ved forsøgets start. Hos patienter med hæmoragisk apopleksi eller lakunært infarkt i anamnesen var risk/benefit ratio for atorvastatin 80 mg usikker, og den potentielle risiko for hæmoragisk apopleksi skal omhyggeligt overvejes før initiering af behandling (se pkt. 5.1).

Påvirkning af skeletmuskulaturen

Atorvastatin kan som andre HMG-CoA-reduktasehæmmere i sjældne tilfælde påvirke skeletmuskulaturen og forårsage myalgi, myositis og myopati, som kan udvikles til rabdomyolyse, en potentielt livstruende tilstand, som kendetegnes ved markant forhøjet kreatinkinase (CK)-værdi (>10 gange den øvre referenceværdi), myoglobinæmi og myoglobinuri, som kan medføre nyresvigt.

I meget sjældne tilfælde er der beskrevet immunmedieret nekrotiserende myopati (IMNM) under eller efter behandling med visse statiner. Klinisk er IMNM karakteriseret ved vedvarende proksimal muskelsvaghed og forhøjet serum-kreatininkinase, som vedvarer trods seponering af statinbehandlingen, positiv anti-HMG CoA reduktase antistoffer og forbedring med immunsuppresive lægemidler.

Der er indberettet enkelte tilfælde, hvor statiner inducerer de novo eller forværrer allerede

eksisterende myasthenia gravis eller okulær myasteni (se pkt. 4.8). Atorvastatin Xiromed bør seponeres i tilfælde af forværring af symptomer. Der er indberettet recidiver, når det samme eller et andet statin blev administreret (igen).

Før behandling

Atorvastatin bør ordineres med forsigtighed til patienter med prædisponerende faktorer for rabdomyolyse. Kreatinkinase-(CK)-værdien bør måles før initiering af behandling med statiner i følgende situationer:

* nedsat nyrefunktion
* hypotyreoidisme
* personlig eller familiær anamnese med arvelige muskelsygdomme
* tidligere muskeltoksicitet med statin eller fibrat
* leversygdom i anamnesen og/eller indtagelse af store mængder alkohol
* hos ældre (>70 år) skal nødvendigheden af en sådan måling overvejes alt efter tilstedeværelsen af andre prædisponerende faktorer for rabdomyolyse.
* tilstande hvor en øgning af plasmakoncentrationen kan forekomme, f.eks. ved risiko for interaktioner (se pkt. 4.5) og hos særlige populationer, herunder genetiske subpopulationer (se pkt. 5.2).

I sådanne tilfælde skal risikoen ved behandlingen vurderes i forhold til den mulige fordel, og klinisk monitorering anbefales.

Hvis CK-værdien er signifikant forhøjet (>5 gange den øvre referenceværdi) ved baseline, bør behandlingen ikke startes.

Kreatinkinase (CK)-måling

Kreatinkinase (CK) bør ikke måles efter kraftig, fysisk anstrengelse, eller hvis der er en anden grund til, at CK kan være forhøjet, da dette vanskeliggør fortolkningen af værdien. Hvis CK-værdien er signifikant forhøjet ved baseline (>5 gange den øvre referenceværdi), bør den måles igen inden for 5-7 dage for at bekræfte resultatet.

Under behandling

* Patienter skal opfordres til omgående at berette om muskelsmerter, -kramper eller -svaghed, især hvis disse er ledsaget af utilpashed eller feber.
* Hvis sådanne symptomer opstår under behandling med atorvastatin, skal CK-værdien måles. Hvis denne værdi er signifikant forhøjet (>5 gange den øvre referenceværdi), bør behandlingen stoppes.
* Hvis muskelsymptomerne er svære og foranlediger dagligt ubehag, bør seponering af behandlingen overvejes, selvom CK-værdien er forhøjet til ≤ 5 gange den øvre referenceværdi.
* Hvis symptomerne forsvinder, og CK-værdien normaliseres, bør re-introduktion af atorvastatin eller introduktion af anden statinbehandling overvejes, idet der gives laveste dosis og monitoreres tæt.
* Atorvastatin skal seponeres ved klinisk signifikant stigning i CK-værdien (>10 gange den øvre referenceværdi), hvis der er mistanke om rabdomyolyse, eller hvis rabdomyolyse diagnosticeres.

Samtidig behandling med andre lægemidler

Risikoen for rabdomyolyse er øget, hvis atorvastatin gives samtidig med visse lægemidler, som kan øge atorvastatins plasmakoncentration, såsom potente CYP3A4-hæmmere eller transportproteiner (f.eks. ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir og HIV-proteasehæmmere, herunder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir og darunavir, tipranavir/ritonavir mv.). Risikoen for myopati kan også øges ved samtidig administration af gemfibrozil og andre fibrater, antivirale midler til behandling af hepatitis C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erythromycin, niacin eller ezetimib. Alternative behandlinger (uden interaktion) bør overvejes i stedet for disse lægemidler, hvis det er muligt.

Risikoen for myopati og/eller rabdomyolyse kan øges ved samtidig administration af HMG-CoA-reduktasehæmmere (f.eks. atorvastatin) og daptomycin (se pkt. 4.5). Det bør overvejes at seponere Atorvastatin Xiromed midlertidigt hos patienter, som tager daptomycin, medmindre fordelene ved samtidig administration opvejer risikoen. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, skal CK-niveauer måles 2-3 gange om ugen, og patienterne skal overvåges nøje for tegn eller symptomer, der kan repræsentere myopati.

Hvor samtidig anvendelse af disse lægemidler og atorvastatin er nødvendig, skal fordele og risici ved samtidig behandling nøje overvejes. Der anbefales en lavere maksimaldosis af atorvastatin hos patienter, der får medicin, der øger atorvastatins plasmakoncentration. Derudover bør det overvejes at nedsætte initialdosis af atorvastatin, hvis der behandles samtidig med en potent CYP3A4-hæmmer, og passende klinisk monitorering af disse patienter anbefales (se pkt. 4.5).

Atorvastatin må ikke anvendes samtidig med systemiske formuleringer af fucidinsyre, eller inden for 7 dage efter endt behandling med fucidinsyre. Hos patienter, hvor systemisk behandling med fucidinsyre er nødvendig, skal statinbehandlingen seponeres under hele fucidinsyre­behandlingen. Der er set tilfælde af rabdomyolyse (nogle af disse fatale) hos patienter, der fik fucidinsyre og statiner samtidig (se pkt. 4.5). Patienter skal informeres om, at de øjeblikkeligt skal søge læge, hvis de oplever symptomer på muskelsvaghed, -smerte eller

-ømhed.

Statinbehandling kan genoptages 7 dage efter den sidste dosis af fucidinsyre.

I særlige situationer, hvor forlænget systemisk behandling med fucidinsyre er nødvendig, f.eks. til behandling af svære infektioner, skal behovet for samtidig behandling med Atorvastatin Xiromed og fucidinsyre kun overvejes fra sag til sag og under tæt medicinsk overvågning.

Pædiatrisk population

I et 3-årigt klinisk forsøg, der vurderede den overordnede modning og udvikling, Tanner stadie samt måling af højde og vægt, blev der ikke set nogen klinisk signifikant indvirken på vækst og seksuel modning (se pkt. 4.8).

Interstitiel lungesygdom

Meget sjældne tilfælde af interstitiel lungesygdom er blevet rapporteret ved brug af nogle statiner, særligt ved langtidsbrug (se pkt. 4.8). Symptomer kan inkludere dyspnø, tør hoste og forværring af den almindelige helbredstilstand (træthed, vægttab og feber). Hvis der er mistanke om, at en patient har udviklet interstitiel lungesygdom, skal statinbehandlingen afbrydes.

Diabetes mellitus

Evidens tyder på, at statiner som klasse øger blodsukkeret, og at de hos patienter med høj risiko for senere udvikling af diabetes kan medføre hyperglykæmi i en grad, så egentlig diabetesbehandling bør iværksættes.

Denne risiko opvejes dog af reduceringen af den vaskulære risiko ved statiner og bør derfor ikke være årsag til seponering af statinbehandlingen. Patienter i risikogruppen (fasteglukose 5,6-6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m2, forhøjet triglyceridniveau, hypertension) bør monitoreres både klinisk og biokemisk i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

Hjælpestoffer

Atorvastatin Xiromed indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Atorvastatin Xiromed indeholder natrium. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Andre lægemidlers påvirkning af atorvastatin

Atorvastatin metaboliseres via cytokrom P450 3A4 og er et substrat for levertrans­portørerne, organisk anion-transporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1) og 1B3 (OATP1B3). Metabolitter af atorvastatin er substrater for OATP1B1. Atorvastatin er også identificeret som et substrat for MDR1(multi-drug resistance protein 1) og BCRP (breast cancer resistance protein 1), der kan begrænse den intestinale absorption og den biliære clearance af atorvastatin (se pkt. 5.2). Samtidig indgift af lægemidler, der hæmmer CYP3A4 eller transportproteiner, kan medføre forhøjede plasma­koncentrationer af atorvastatin og øget risiko for myopati. Denne risiko kan også være øget ved samtidig behandling med atorvastatin og andre lægemidler, der kan forårsage myopati, f.eks. fibrater og ezetimib (se pkt. 4.4).

*CYP3A4-hæmmere*

Potente CYP3A4-hæmmere er vist at kunne medføre kraftigt forøgede koncentrationer af atorvastatin (se tabel 1 samt specifik information nedenfor). Samtidig behandling med potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, visse antivirale midler, der anvendes i behandlingen af HCV (f.eks. elbasvir/grazoprevir) samt HIV-protease­hæmmere, herunder ritonavir, lopinavir, atanazavir, indinavir og darunavir m.fl.) bør så vidt muligt undgås. I tilfælde, hvor samtidig behandling med disse lægemidler og atorvastatin ikke kan undgås, skal lavere initial- og maksimaldoser af atorvastatin overvejes. Det anbefales desuden, at der foretages passende klinisk monitorering af patienten (se tabel 1).

Moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. erythromycin, diltiazem, verapamil og fluconazol) kan øge plasmakoncentrationen af atorvastatin (se tabel 1). Der er set en øget risiko for myopati ved samtidig brug af erythromycin og statiner. Der er ikke udført interaktions­studier, der vurderes virkningen af amiodaron eller verapamil på atorvastatin. Det er kendt, at både amiodaron og verapamil hæmmer CYP3A4, og samtidig indgift af atorvastatin kan resultere i forhøjede koncentrationer af atorvastatin. Ved samtidig behandling med moderate CYP3A4-hæmmere bør en lavere maksimaldosis af atorvastatin derfor overvejes, og passende klinisk monitorering af patienten anbefales. Passende klinisk monitorering anbefales efter initiering af behandling eller efter dosisjustering af en CYP3A4-hæmmer.

*CYP3A4-induktorer*

Samtidig anvendelse af atorvastatin og cytokrom P450 3A-induktorer (f.eks. efavirenz, rifampicin, perikon) kan medføre variable reduktioner i atorvastatins plasmakoncentration. På grund af rifampicins dualinteraktionsmekanisme (cytochrom P450 3A-induktion og hæmning af transportproteinet OATP1B1 i leveren) anbefales indtagelse af atorvastatin og rifampicin på samme tid, da udskudt administration af atorvastatin i forhold til administration af rifampicin har været forbundet med en signifikant reduktion i atorvastatins plasmakoncentration. Virkningen af rifampicin på atorvastatin­koncentrationen i hepatocytter er derimod ukendt, og hvis samtidig behandling ikke kan undgås, bør patienterne monitoreres nøje for effekt.

*Transport-hæmmere*

Hæmmere af transportproteiner kan øge den systemiske eksponering af atorvastatin. Ciclosporin og letermovir er begge hæmmere af transportproteiner, der er involveret i fordeling af atorvastatin, dvs. OATP1B1/1B3, P-gp og BCRP, hvilket fører til en øget systemisk eksponering af atorvastatin (se tabel 1). Det er ukendt, hvordan hæmning af transportproteiner i leveren påvirker atorvastaneksponering i hepatocytter. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, anbefales en dosisreduktion og klinisk overvågning af effekten (se tabel 1).

Brug af atorvastatin anbefales ikke til patienter, der tager letermovir sammen med ciclosporin (se pkt. 4.4).

*Gemfibrozil/fibrater*

Monoterapi med fibrater kan i sjældne tilfælde være forbundet med muskelrelaterede bivirkninger, herunder rabdomyolyse. Risikoen for disse bivirkninger kan øges ved samtidig brug af fibrater og atorvastatin. Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, skal den lavest mulig atorvastatindosis anvendes, og patienten bør monitoreres passende (se pkt. 4.4).

*Ezetimib*

Mnoterapi med ezetimib er forbundet med muskelrelaterede bivirkninger, herunder rabdomyolyse. Risikoen for disse bivirkninger kan dermed øges ved samtidig brug af ezetimib og atorvastatin. Passende klinisk monitorering af disse patienter anbefales.

*Colestipol*

Plasmakoncentrationerne af atorvastatin og dets aktive metabolitter var lavere (andel af atorvastatinkoncentrationen: 0,74), når colestipol blev indgivet sammen med Atorvastatin Xiromed. Effekten på lipiderne var imidlertid større, når Atorvastatin Xiromed og colestipol blev indgivet samtidig, end hvis stofferne blev givet hver for sig.

*Fusidinsyre*

Der kan være forøget risiko for myopati, herunder rabdomyolyse, ved samtidig behandling med systemisk fucidinsyre og statiner. Mekanismen for denne interaktion (hvad enten det gælder farmakodynamik, farmakokinetik eller begge) er ukendt. Der er set tilfælde af rabdomyolyse (nogle af disse fatale) hos patienter, der fik denne kombination.

Hvis behandling med systemisk fucidinsyre er nødvendig, skal behandling med atorvastatin seponeres under hele behandlingen med fucidinsyre (se pkt. 4.4).

*Colchicin*

Selvom der ikke er foretaget undersøgelser af interaktionen mellem atorvastatin og colchicin, er der rapporteret om tilfælde af myopati ved samtidig administration af atorvastatin og colchicin, og der skal derfor udvises forsigtighed ved ordinering af atorvastatin sammen med colchicin.

*Daptomycin*

Der er blevet rapporteret om tilfælde af myopati og/eller rabdomyolyse ved samtidig administration af HMG-CoA-reduktasehæmmere (f.eks. atorvastatin) og daptomycin. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, anbefales passende klinisk overvågning (se pkt. 4.4).

Atorvastatins virkning på andre samtidigt administrerede lægemidler

*Digoxin*

Når multiple doser af digoxin og 10 mg atorvastatin blev givet samtidigt, blev steady-state plasma­koncentrationen af digoxin øget en smule. Patienter i digoxinbehandling bør monitoreres passende.

*Orale kontraceptiva*

Samtidig anvendelse af Atorvastatin Xiromed og et oralt kontraceptivum medførte forhøjede plasmakoncentrationer af norethisteron og ethinylestradiol.

*Warfarin*

I et klinisk studie med patienter i kronisk warfarinbehandling forårsagede samtidig behandling med 80 mg atorvastatin daglig en lille stigning på omkring 1,7 sekunder i protrombintid i løbet af de første 4 dage af behandlingen. Protrombintid blev normal igen inden for 15 dage af atorvastatinbehandlingen. Selvom der kun er set meget sjældne tilfælde af klinisk signifikante interaktioner med antikoagulantia, bør protrombintid bestemmes inden atorvastatinbehandling igangsættes hos patienter, der tager coumarin-antikoagulantia, samt tilstrækkeligt hyppigt i starten af behandlingen til at sikre, at der ikke forekommer signifikant ændring i protrombintid. Når der er opnået en stabil protrombintid, kan protrombintiden måles med de intervaller, der normalt anbefales for patienter på coumarin-antikoagulantia. Hvis atorvastatindosis ændres, eller behandlingen seponeres, bør samme procedure gentages. Atorvastatinbehandling er ikke blevet forbundet med blødning eller med ændringer i protrombintid hos patienter, der ikke tager antikoagulantia.

Pædiatrisk population

Lægemiddelinteraktionsstudier er kun udført hos voksne. Omfanget af interaktioner hos den pædiatriske population kendes ikke. Der skal tages højde for de ovennævnte interaktioner hos voksne og advarslerne i pkt. 4.4 ved brug i den pædiatriske population.

Lægemiddelinteraktioner

Tabel 1: Samtidigt administrerede lægemidlers effekt på atorvastatins farmakokinetik

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Samtidigt administreret lægemiddel og dosisregime** | **Atorvastatin** | | |
| **Dosis (mg)** | **AUC-ratio&** | **Klinisk rekommandation#** |
| Glecaprevir 400 mg×1 / Pibrentasvir 120 mg×1, 7 dage | 10 mg×1 i 7 dage | 8,3 | Samtidig administration med produkter, der indeholder glecaprevir eller pibrentasvir, er kontraindiceret (se pkt. 4.3). |
| Tipranavir 500 mg×2/ Ritonavir 200 mg×2, 8 dage (dag 14 til 21) | 40 mg på dag 1, 10 mg på dag 20 | 9,4 | Hvis samtidig behandling med atorvastatin er nødvendig, må atorvastatindosis ikke overskride 10 mg/dag. Klinisk monitorering anbefales. |
| Telaprevir 750 mg hver 8. time, 10 dage | 20 mg, enkeltdosis | 7,9 |
| Ciclosporin 5,2 mg/kg/dag, stabil dosering | 10 mg×1 i 28 dage | 8,7 |
| Lopinavir 400 mg×2/ Ritonavir 100 mg×2, 14 dage | 20 mg×1 i 4 dage | 5,9 | Hvis samtidig behandling med atorvastatin er nødvendig, anbefales en lavere vedligeholdelsesdosis af atorvastatin. Ved atorvastatin­doser over 20 mg anbefales klinisk monitorering. |
| Clarithromycin 500 mg×2, 9 dage | 80 mg×1 i 8 dage | 4,5 |
| Saquinavir 400 mg×2/ Ritonavir (300 mg×2 fra dag 5-7, øget til 400 mg×2 på dag 8), dag 4-18, 30 minutter efter atorvastatindosis | 40 mg×1 i 4 dage | 3,9 | Hvis samtidig behandling med atorvastatin er nødvendig, anbefales en lavere vedligeholdelsesdosis af atorvastatin. Ved atorvastatin­doser over 40 mg anbefales klinisk monitorering. |
| Darunavir 300 mg×2/ Ritonavir 100 mg×2, 9 dage | 10 mg×1 i 4 dage | 3,4 |
| Itraconazol 200 mg×1, 4 dage | 40 mg enkeltdosis | 3,3 |
| Fosamprenavir 700 mg×2/ Ritonavir 100 mg×2, 14 dage | 10 mg×1 i 4 dage | 2,5 |
| Fosamprenavir 1.400 mg×2, 14 dage | 10 mg×1 i 4 dage | 2,3 |
| Elbasvir 50 mg×1 / Grazoprevir 200 mg×1, 13 dage | 10 mg enkeltdosis | 1,95 | Daglig atorvastatindosis må ikke overstige 20 mg, når det administreres sammen med produkter, der indeholder elbasvir eller grazoprevir. |
| Letermovir 480 mg×1, 10 dage | 20 mg enkeltdosis | 3,29 | Daglig atorvastatindosis må ikke overstige 20 mg, når det administreres sammen med produkter, der indeholder letermovir. |
| Nelfinavir 1.250 mg×2, 14 dage | 10 mg×1 i 28 dage | 1,74 | Ingen særlig rekommandation. |
| Grapefrugtjuice, 240 ml×1\* | 40 mg enkeltdosis | 1,37 | Samtidig indtagelse af store mængder grapefrugtjuice og atorvastatin kan ikke anbefales. |
| Diltiazem 240 mg×1, 28 dage | 40 mg enkeltdosis | 1,51 | Efter initiering af behandling eller efter dosisjustering af diltiazem anbefales passende klinisk monitorering. |
| Erythromycin 500 mg×4, 7 dage | 10 mg enkeltdosis | 1,33 | Nedsat maksimaldosis samt klinisk monitorering anbefales. |
| Amlodipin 10 mg enkeltdosis | 80 mg enkeltdosis | 1,18 | Ingen særlig rekommandation. |
| Cimetidin 300 mg×4, 2 uger | 10 mg×1 i 2 uger | 1,00 | Ingen særlig rekommandation. |
| Colestipol 10 g×2, 24 uger | 40 mg×1 i 8 uger | 0,74\*\* | Ingen særlig rekommandation. |
| Antacida suspension med magnesium- og aluminium­hydroxid, 30 ml×4, 17 dage | 10 mg enkeltdosis i 15 dage | 0,66 | Ingen særlig rekommandation. |
| Efavirenz 600 mg×1, 14 dage | 10 mg i 3 dage | 0,59 | Ingen særlig rekommandation. |
| Rifampicin 600 mg×1, 7 dage (samtidig indgift) | 40 mg enkeltdosis | 1,12 | Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, anbefales samtidig indgift af atorvastatin og rifampicin samt klinisk monitorering. |
| Rifampicin 600 mg×1, 5 dage (adskilt indgift) | 40 mg enkeltdosis | 0,20 |
| Gemfibrozil 600 mg×2, 7 dage | 40 mg enkeltdosis | 1,35 | Nedsat initialdosis samt klinisk monitorering anbefales. |
| Fenofibrat 160 mg×1, 7 dage | 40 mg enkeltdosis | 1,03 | Nedsat initialdosis samt klinisk monitorering anbefales. |
| Boceprevir 800 mg×3, 7 dage | 40 mg enkeltdosis | 2,3 | Nedsat initialdosis samt klinisk monitorering af disse patienter anbefales. Dosen af atorvastatin må ikke overstige 20 mg pr. dag ved samtidig administration med boceprevir. |

& Repræsenterer behandlingsratio (samtidigt behandlet lægemiddel samt atorvastatin overfor atorvastatin alene).

* Se pkt. 4.4 og 4.5 for klinisk signifikans.
* Indeholder et eller flere komponenter, der hæmmer CYP3A4, og kan øge plasma­koncentrationen af lægemidler, der metaboliseres via CYP3A4. Indtagelse af et glas (240 ml) grapefrugtjuice resulterede også i en reduktion af AUC på 20,4 % for den aktive orthohydroxy-metabolit. Store mængder grapefrugtjuice (over 1,2 l daglig i 5 dage) øgede AUC for atorvastatin 2,5 gange og AUC for aktive (atorvastatin og metabolitter) HMG-CoA reduktasehæmmere 1,3 gange.

\*\* Ratio er baseret på en enkelt prøve taget 8-16 timer efter indtagelse.

Tabel 2: Atorvastatins virkning på farmakokinetikken af samtidigt administrerede lægemidler

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Atorvastatin- dosisregime** | **Samtidigt administreret lægemiddel** | | |
| **Lægemiddel/Dosis (mg)** | **AUC-ratio&** | **Klinisk rekommandation** |
| 80 mg×1 i 10 dage | Digoxin 0,25 mg×1, 20 dage | 1,15 | Patienter, der tager digoxin, skal monitoreres passende. |
| 40 mg×1 i 22 dage | Orale kontraceptiva×1, 2 måneder   * norethisteron 1 mg * ethinylestradiol 35 µg | 1,28  1,19 | Ingen særlig rekommandation. |
| 80 mg×1 i 15 dage | \* Phenazon, 600 mg enkeltdosis | 1,03 | Ingen særlig rekommandation. |
| 10 mg enkeltdosis | Tipranavir 500 mg×2/ ritonavir 200 mg×2, 7 dage | 1,08 | Ingen særlig rekommandation. |
| 10 mg×1, 4 dage | Fosamprenavir 1400 mg×2, 14 dage | 0,73 | Ingen særlig rekommandation. |
| 10 mg×1, 4 dage | Fosamprenavir 700 mg×2/ritonavir 100 mg×2, 14 dage | 0,99 | Ingen særlig rekommandation. |

& Repræsenterer behandlingsratio (samtidigt behandlet lægemiddel samt atorvastatin overfor atorvastatin alene).

\* Samtidig administration af multiple doser af atorvastatin og phenazon viste en lille eller ingen målbar virkning på phenazons clearance.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

I dyreforsøg havde atorvastatin ingen indvirkning på fertiliteten hos hverken hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen (se pkt. 4.3).

Graviditet

Atorvastatin Xiromed er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Sikkerheden ved anvendelse af atorvastatin under graviditet er ikke fastslået. Der er ikke udført kontrollerede kliniske forsøg med atorvastatin hos gravide kvinder. Der er set sjældne rapporter om medfødte anomalier efter intrauterin påvirkning af HMG-CoA-reduktase­hæmmere. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Behandling af gravide med atorvastatin kan nedsætte koncentrationen af mevalonat (et forstadium i kolesterolbiosyntesen) hos fostret. Aterosklerose er en kronisk proces, og sædvanligvis vil seponering af kolesterolsænkende medicin under graviditet kun have en lille indflydelse på den langsigtede risiko forbundet med primær hyperkolesterolæmi.

Af disse årsager må Atorvastatin Xiromed ikke anvendes til kvinder, der er gravide, prøver at blive det eller formoder, at de er det. Behandling med Atorvastatin Xiromed skal seponeres under graviditet, eller indtil det er blevet afklaret, at kvinden ikke er gravid (se pkt. 4.3).

Amning

Det er ukendt, om atorvastatin eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Hos rotter svarer koncentrationerne af atorvastatin og dets aktive metabolitter i plasma til koncentrationerne i mælken (se pkt. 5.3). På grund af risiko for alvorlige bivirkninger må kvinder, der tager Atorvastatin Xiromed ikke amme deres børn (se pkt. 4.3). Atorvastatin er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Atorvastatin Xiromed påvirker kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Ifølge databasen over placebo-kontrollerede kliniske forsøg med atorvastatin hos 16.066 patienter (8.755 fik Atorvastatin Xiromed og 7.311 placebo), der blev behandlet i gennemsnitligt 53 uger, seponerede 5,2 % af de patienter, der fik atorvastatinbehandligen pga. bivirkninger sammenlignet med 4,0 % af de patienter, der fik placebo.

Atorvastatin Xiromed sikkerhedsprofil, baseret på data fra kliniske studier og omfattende erfaring efter markedsføring, fremgår af nedennævnte tabel.

De estimerede bivirkningsfrekvenser er opstillet i henhold til følgende: Almindelig (>1/100 til <1/10); ikke almindelig (>1/1.000 til <1/100); sjælden (>1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Infektioner og parasitære sygdomme

Almindelig: Nasopharyngitis.

Blod- og lymfesystem

Sjælden: Trombocytopeni.

Immunsystemet

Almindelig: Allergiske reaktioner.

Meget sjælden: Anafylaksi.

Metabolisme og ernæring

Almindelig: Hyperglykæmi.

Ikke almindelig: Hypoglykæmi, vægtstigning, anoreksi.

Psykiske forstyrrelser

Ikke almindelig: Mareridt, søvnløshed.

Nervesystemet

Almindelig: Hovedpine.

Ikke almindelig: Svimmelhed, paræstesi, hypæstesi, dysgeusi, amnesi.

Sjælden: Perifer neuropati.

Hyppighed ikke kendt: Myasthenia gravis.

Øjne

Ikke almindelig: Uskarpt syn.

Sjælden: Synsforstyrrelser.

Hyppighed ikke kendt: Okulær myasteni.

Øre og labyrint

Ikke almindelig: Tinnitus

Meget sjælden: Høretab.

Luftveje, thorax og mediastinum

Almindelig: Faryngolaryngeale smerter, epistaxis.

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Obstipation, flatulens, dyspepsi, kvalme, diarré.

Ikke almindelig: Opkastning, øvre og nedre abdominalsmerter, ructus, pancreatitis.

Lever- og galdeveje

Ikke almindelig: Hepatitis.

Sjælden: Kolestase.

Meget sjælden: Leversvigt.

Vaskulære sygdomme

Sjælden: Vaskulitis

Hud og subkutane væv

Ikke almindelig: Urticaria, hududslæt, pruritus, alopeci.

Sjælden: Angioødem, bulløs dermatitis herunder erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, Lichenoid lægemiddelreaktion og toksisk epidermal nekrolyse.

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: Myalgi, artralgi, ekstremitetssmerter, muskelspasmer, hævede led, rygsmerter.

Ikke almindelig: Nakkesmerter, muskelsvaghed.

Sjælden: Myopati, myositis, rabdomyolyse, muskelruptur, senelidelser herunder seneruptur.

Meget sjælden: Lupus-lignende syndrom.

Ikke kendt: Immunmedieret nekrotiserende myopati (se pkt. 4.4).

Det reproduktive system og mammae

Meget sjælden: Gynækomasti.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ikke almindelig: Utilpashed, asteni, brystsmerter, perifert ødem, træthed, feber.

Undersøgelser

Almindelig: Unormale leverfunktionsprøver, forhøjet kreatinkinase i blodet.

Ikke almindelig: Leukocyturi.

Som for andre HMG-CoA-reduktasehæmmere er der blevet rapporteret om forhøjede serum-transaminaser hos patienter, der behandles med atorvastatin. Disse ændringer er sædvanligvis milde og forbigående og fører ikke til afbrydelse af behandlingen. Klinisk relevante (>3 gange den øvre referenceværdi) forhøjelser i serum-transaminaser er set hos 0,8 % af de patienter, som behandles med atorvastatin. Disse forhøjelser var dosisafhængige og var reversible hos alle patienter.

Forhøjet serum-kreatinkinase (CK)-niveau på mere end 3 gange den øvre referenceværdi er set hos 2,5 % af de patienter, som behandles med atorvastatin, hvilket svarer til andre HMG-CoA-reduktasehæmmere i kliniske studier. Niveauer på mere end 10 gange den øvre referenceværdi er set hos 0,4 % af de atorvastatin-behandlede patienter (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter i alderen 10-17 år, der blev behandlet med atorvastatin havde en bivirkningsprofil lignende den, som blev set hos patienter, der fik placebo. Den hyppigste bivirkning i begge grupper uanset kausalitetsvurdering var infektion. I et 3-årigt klinisk forsøg, der vurderede den overordnede modning og udvikling, Tanner stadie samt måling af højde og vægt, blev der ikke set nogen klinisk signifikant indvirken på vækst og seksuel modning. Sikkerheds- og tolerabilitetsprofilen hos pædiatriske patienter var tilsvarende den kendte sikkerhedsprofil for atorvastatin hos voksne patienter.

Den kliniske sikkerhedsdatabase omfatter sikkerhedsdata for 520 pædiatriske patienter, som fik atorvastatin, hvoraf 7 patienter var < 6 år gamle, 121 patienter var i alderen 6-9 år, og 392 patienter var i alderen 10-17 år.

Ud fra de tilgængelige data er frekvens, type og alvorlighed af bivirkningerne hos børn de samme som hos voksne.

Følgende bivirkninger er rapporteret ved brug af nogle statiner:

* Seksuel dysfunktion
* Depression
* Sjældne tilfælde af interstitiel lungesygdom, særligt ved langtidsbrug (se pkt. 4.4)
* Diabetes mellitus: Hyppigheden afhænger af, om der er risikofaktorer til stede (fastende blodglukose ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m2, forhøjet triglyceridniveau, tidligere hypertension).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der findes ingen specifik behandling af overdosering med Atorvastatin Xiromed. I tilfælde af overdosering skal patienten behandles symptomatisk, og de nødvendige understøttende forholdsregler institueres. Leverfunktionsmålinger og serum-CK-niveauet bør monitoreres. På grund af udpræget binding af atorvastatin til plasmaproteiner forventes hæmodialyse ikke at forhøje atorvastatins clearance signifikant.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lipid-modificerende midler, HMG-CoA-reduktase­hæmmere, ATC-kode C10AA05.

Atorvastatin er en selektiv, kompetitiv hæmmer af HMG-CoA-reduktase, det hastigheds­begrænsende enzym, som er ansvarlig for omdannelsen af 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzym A til mevalonat, et forstadium til steroler, herunder kolesterol. Triglycerider og kolesterol i leveren inkorporeres i *very low-density* lipoproteiner (VLDL) og frigøres til plasma med henblik på frigivelse til perifere væv. *Low-density* lipoprotein (LDL) dannes fra VLDL og kataboliseres primært ved hjælp af receptorer med høj affinitet til LDL (LDL-receptorer).

Atorvastatin sænker plasma-kolesterol- og serum-lipoprotein-koncentrationen ved at hæmme HMG-CoA-reduktase og som følge deraf kolesterolbiosyntesen i leveren og øger antallet af hepatiske LDL-receptorer på celleoverfladen, hvilket fører til øget optagelse og katabolisering af LDL.

Atorvastatin reducerer LDL-produktionen og antallet af LDL-partikler. Atorvastatin giver en væsentlig og vedvarende forøgelse af LDL-receptoraktiviteten koblet med en fordelagtig ændring i kvaliteten af de cirkulerende LDL-partikler. Atorvastatin reducerer effektivt LDL-kolesterol hos patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi, en patientgruppe, som sædvanligvis ikke har responderet på lipidsænkende lægemidler.

I et dosis-respons-studie reducerede atorvastatin koncentrationen af total-kolesterol (30-46 %), LDL-kolesterol (41-61 %), apolipoprotein B (34-50 %) og triglycerider (14-33 %) og forårsagede variable stigninger i HDL-kolesterol og apolipoprotein A1. Disse resultater er konsistente hos patienter med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi, nonfamiliære former for hyperkolesterolæmi og kombineret hyperlipidæmi, herunder patienter med ikke-insulinkrævende diabetes mellitus.

Der er vist, at reduktion i total-kolesterol, LDL-kolesterol og apolipoprotein B nedsætter risikoen for kardiovaskulære hændelser og kardiovaskulær mortalitet.

Homozygot familiær hyperkolesterolæmi

I et multicenter 8-ugers open-label compassionate-use klinisk forsøg med valgfri forlængelsesfase af variabel længde blev 335 patienter indskrevet. Heraf havde 89 patienter homozygot familiær hyperkolesterolæmi. Hos disse patienter var den gennemsnitlige procentvise reduktion i LDL-kolesterol ca. 20 %. Atorvastatin blev administreret i doser op til 80 mg/dag.

Aterosklerose

I "Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lovering Study" (REVERSAL) blev effekten af intensiv lipidsænkning med atorvastatin 80 mg og standard-lipidsænkning med pravastatin 40 mg på koronar aterosklerose vurderet ved hjælp af intravaskulær ultralyd (IVUS) under angiografi hos patienter med koronar hjertesygdom. I dette randomiserede, dobbelt-blinde, multicenter, kontrollerede kliniske studie blev IVUS udført ved baseline og ved 18 måneder hos 502 patienter. I atorvastatingruppen (n=253) var der ingen progression af aterosklerose.

Den mediane ændring i total ateromavolumen (det primære studiekriterie) i procent fra baseline var -0,4 % (p=0,98) i atorvastatingruppen og +2,7 % (p=0,001) i pravastatin­gruppen (n=249). Effekten af atorvastatin er statistisk signifikant (p=0,02) ved sammenligning med pravastatin. Effekten af intensiv lipidsænkning på kardiovaskulære endepunkter (dvs. behov for revaskularisering, non-letal myokardieinfarkt (MI), koronar død) blev ikke undersøgt i dette studie.

I atorvastatingruppen blev LDL-kolesterol reduceret til et gennemsnit på 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) fra baseline 3,98 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) og i pravastatingruppen til et gennemsnit på 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ±26) fra baseline 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ±26) (p<0,0001). Atorvastatin reducerede også signifikant det gennemsnitlige total-kolesterol (TC) med 34,1 % (pravastatin: -18,4 %; p<0,0001), de gennemsnitlige triglycerid (TG)-niveauer med 20 % (pravastatin: -6,8 %; p<0,0009), og det gennemsnitlige apolipoprotein B med 39,1 % (pravastatin: -22,0 %; p<0,0001). Atorvastatin øgede det gennemsnitlige HDL- kolesterol med 2,9 % (pravastatin: +5,6 %, p=NS). Der var 36,4 % gennemsnitsreduktion i C-reaktivt protein (CRP) i atorvastatingruppen sammenlignet med 5,2 % reduktion i pravastatingruppen (p<0,0001).

Studieresultaterne blev opnået for styrken 80 mg. Derfor kan de ikke ekstrapoleres til de lavere doser.

Sikkerheds- og tolerabilitetsprofilen var sammenlignelig i de to grupper.

Effekten af den intensive lipidsænkning på de primære kardiovaskulære endepunkter blev ikke undersøgt i dette studie. Derfor er den kliniske relevans af disse resultater med hensyn til primær og sekundær fore­byggelse af kardiovaskulære hændelser ikke kendt.

Akut koronarsyndrom

I MIRACL-studiet blev atorvastatin 80 mg vurderet hos 3.086 patienter (atorvastatin n=1.538; placebo n=1.548) med akut koronarsyndrom (non-Q-tak MI eller ustabil angina). Behandling blev initieret i den akutte fase under hospitalsindlæggelse og blev fortsat i 16 uger. Behandling med 80 mg atorvastatin dagligt forlængede tiden til forekomst af det kombinerede primære endepunkt, defineret som død af enhver årsag, non-letal MI, genoplivet efter hjertestop eller angina pectoris med tegn på myokardieiskæmi, der kræver hospitalsindlæggelse, og indikerede en risikoreduktion på 16 % (p=0,048). Dette skyldes primært en risikoreduktion på 26 % i genindlæggelse for angina pectoris med tegn på myokardieiskæmi (p=0,018). De øvrige sekundære endepunkter var ikke selvstændigt signifikante (samlet: placebo: 22,2 %, atorvastatin: 22,4 %).

Sikkerhedsprofilen af atorvastatin i MIRACL-studiet var i overensstemmelse med det, der er beskrevet i pkt. 4.8.

Forebyggelse af kardiovaskulær sygdom

I et randomiseret, dobbelt-blindt, placebokontrolleret studie, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) blev effekten af atorvastatin på letal og non-letal koronar hjertesygdom undersøgt. Patienterne var hypertensive, i alderen 40-79 år, uden tidligere myokardieinfarkt eller behandling for angina og havde total-kolesterol på ≤ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Alle patienter havde mindst 3 af de foruddefinerede kardiovaskulære risikofaktorer: mand, alder ≥ 55 år, ryger, diabetes, koronar hjertesygdom hos 1. grads slægtning, total-kolesterol:HDL-kolesterol >6, perifer vaskulær sygdom, venstre ventrikel-hypertrofi, tidligere cerebrovaskulær hændelse, specifikke ekg-forandringer, proteinuri/albuminuri. Ikke alle inkluderede patienter blev vurderet til at have en høj risiko for debut af kardiovaskulær hændelse.

Patienterne fik antihypertensiv behandling (enten amlodipin- eller atenolol-baseret regime) og enten atorvastatin 10 mg daglig (n=5.168) eller placebo (n=5.137).

Den absolutte og relative risikoreduktion i atorvastatingruppen var følgende:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hændelse** | **Relativ risiko-** | **Antal hændelser** | **Absolut risiko-** | **p-værdi** |
|  | **reduktion (%)** | **(atorvastatin vs.placebo)** | **reduktion1 (%)** |  |
| Letal koronar hjertesygdom og non-letal myokardieinfarkt | 36 % | 100 vs. 154 | 1,1 % | 0,0005 |
| Totale kardiovaskulære hændelser og revaskulariseringsindgreb | 20 % | 389 vs. 483 | 1,9 % | 0,0008 |
| Totale koronare hændelser | 29 % | 178 vs. 247 | 1,4 % | 0,0006 |

1På baggrund af forskelle i det samlede antal hændelser opstået over en middelopfølgningsperiode på 3,3 år.

Den totale mortalitet og den kardiovaskulære mortalitet blev ikke signifikant nedsat (185vs. 212 hændelser; p=0,17 og *74* vs. 82 hændelser; p=0,51). I subgruppeanalyserne af køn (81 % mænd, 19 % kvinder) blev atorvastatins gavnlige effekt bekræftet blandt mænd, men ikke blandt kvinder, muligvis på grund af det lille antal observerede hændelser hos kvinder i subgruppen. Total mortalitet og kardiovaskulær mortalitet var numerisk højere hos kvinder (38 vs. 30 og 17 vs. 12), men det var ikke statistisk signifikant. Der var en signifikant behandlingsinteraktion ved antihypertensiv baseline behandling. Det primære endepunkt (letal koronar hjertesygdom samt non-letal myokardieinfarkt) blev signifikant nedsat af atorvastatin hos patienter behandlet med amlodipin (hazard ratio (HR) 0,47 (0,32-0,69); p=0,00008), men ikke hos atenololbehandlede (HR 0,83 (0,59-1,17); p=0,287).

I et randomiseret, dobbelt-blindt, multicenter, placebokontrolleret studie, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) blev effekten af atorvastatin på letal og non-letal kardiovaskulær sygdom også vurderet hos patienter med type 2-diabetes i alderen 40-75 år, uden kardiovaskulær sygdom i anamnesen og med LDL- kolesterol ≤ 4,14 mmol/l (160 mg/dl) og triglycerid ≤ 6,78 mmol/l (600 mg/dl). Alle patienter havde mindst 1 af følgende risikofaktorer: hypertension, ryger, retinopati, mikroalbuminuri eller makroalbuminuri.

Patienterne blev behandlet med enten atorvastatin 10 mg daglig (n=1.428) eller placebo (n=1.410) med en middelopfølgningsperiode på 3,9 år.

Den absolutte og relative risikoreduktion i atorvastatingruppen var følgende:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Hændelse | Relativ risiko- | Antal hændelser | Absolut risiko- | p-værdi |
|  | reduktion (%) | (atorvastatin *vs.* placebo) | reduktion1 (%) |  |
| Større kardiovaskulære hændelser | 37 % | 83 vs. 127 | 3,2 % | 0,0010 |
| (letal og non-letal AMI, tavst MI, akut, dødelig CHD, ustabil angina, CABG, PTCA, revaskularisering, apopleksi) |  |  |  |  |
| MI (letal og non-letal AMI, tavst MI) | 42 % | 38 vs. 64 | 1,9 % | 0,0070 |
| Apopleksi (letal og non-letal) | 48 % | 21 vs. 39 | 1,3 % | 0,0163 |

1 På baggrund af forskelle i de samlede hændelseshyppigheder opstået over en middelopfølgningsperiode på 3,9 år.

AMI = akut myokardieinfarkt; CABG = koronararterie bypass graft operation; CHD = koronar hjertesygdom; MI = myokardieinfarkt; PTCA = perkutan transluminal koronar angioplastik.

Der var ikke bevis for en forskel i behandlingseffekten på grund af patientens køn, alder eller baseline­værdien for LDL-kolesterol. Der blev set en favorabel tendens med hensyn til mortalitetsrate (82 dødsfald i placebogruppenvs. 61 dødsfald i atorvastatingruppen, p=0,0592).

Tilbagevendende apopleksi

I studiet Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) blev effekten af atorvastatin 80 mg daglig eller placebo på apopleksi evalueret hos 4.731 patienter med apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI) inden for de forudgående 6 måneder og uden koronar hjertesygdom (CHD) i anamnesen. 60 % af patienterne var mænd, aldersintervaller 21-92 år (gennemsnitsalder 63 år) og LDL-kolesterol 3,4 mmol/l (133 mg/dl) ved baseline. Det gennemsnitlige LDL-kolesterol var 1,9 mmol/l (73 mg/dl) under behandling med atorvastatin og 3,3 mmol/l (129 mg/dl) under behandling med placebo. Middelopfølgningsperioden var 4,9 år.

Atorvastatin 80 mg reducerede risikoen for det primære endepunkt (letal eller non-letal apopleksi) med 15 % (HR 0,85; 95 % CI: 0,72-1,00; p=0,05 eller HR 0,84; 95% CI: 0,71-0,99; p=0,03 efter justering for baseline-faktorer) sammenlignet med placebo. Død uanset årsag var 9,1 (216/2.365) i atorvastatingruppen vs. 8,9 % (211/2.366) i placebogruppen.

I en post-hoc analyse reducerede atorvastatin 80 mg incidensen af koronar apopleksi (218/2.365, 9,2 % vs.274/2.366, 11,6 %: p=0,01) og øgede incidensen af hæmoragisk apopleksi (55/2.365, 2,3 % vs. 33/2.366, 1,4 %; p=0,02) sammenlignet med placebo.

* Risikoen for hæmoragisk apopleksi var øget hos patienter, som før forsøgets start havde haft hæmoragisk apopleksi (7/45 i atorvastatingruppen versus 2/48 i placebogruppen; HR 4,06; 95 % CI: 0,84-19,57) og risikoen for koronar apopleksi var sammenlignelig mellem grupperne (3/45 for atorvastatin versus 2/48 for placebo; HR 1,64; 95 % CI: 0,27-9,82).
* Risikoen for hæmoragisk apopleksi var øget hos patienter, som før forsøgets start havde haft lakunært infarkt (20/708 for atorvastatin versus 4/701 for placebo; HR 4,99; 95 % CI: 1,71-14,61), men risikoen for koronar apopleksi faldt også hos disse patienter (79/708 for atorvastatin versus 102/701 for placebo; HR 0,76; 95 % CI: 0,57-1,02). Det er muligt, at den absolutte risiko for apopleksi er øget hos patienter med tidligere lakunært infarkt, som får 80 mg atorvastatin daglig.

Død uanset årsag var 15,6 % (7/45) for atorvastatin versus 10,4 % (5/48) for placebo i subgruppen af patienter, der tidligere havde haft hæmoragisk apopleksi. Død uanset årsag totalt var 10,9 % (77/708) for atorvastatin versus 9,1 % (64/701) for placebo i subgruppen af patienter, der tidligere havde haft lakunært infarkt.

Pædiatrisk population

*Heterozygot familiær hyperkolesterolæmi hos børn i alderen 6-17 år*

Et åbent studie over 8 uger til evaluering af farmakokinetikken, farmakodynamikken, sikkerheden og tolerabiliteten af atorvastatin er gennemført med børn og unge med genetisk bekræftet heterozygot familiær hyperkolesterolæmi og *baseline* LDL-C ≥ 4 mmol/l. I alt 39 børn og unge i alderen 6-17 år deltog. Kohorte A omfattede 15 børn i alderen 6-12 år med Tanner-stadie 1. Kohorte B omfattede 24 børn i alderen 10-17 år med Tanner-stadie ≥ 2.

Den initiale dosis atorvastatin var 5 mg én gang daglig i form af en tyggetablet i kohorte A og 10 mg én gang daglig i form af en tablet i kohorte B. Det var tilladt at øge dosen med 100 %, hvis en forsøgsperson ikke nåede målet LDL-C <3,35 mmol/l i uge 4, og hvis atorvastatin var veltolereret.

Middelværdierne for LDL-C, TC, VLDL-C og Apo B faldt i uge 2 hos alle forsøgs­personerne. For de forsøgspersoner, hvis dosis var blevet øget med 100 %, sås der ved en indledende vurdering yderligere fald så tidligt som 2 uger efter dosisøgning. De gennemsnitlige procentvise fald i lipidparametre var ens for begge kohorter, uanset om forsøgspersonerne var blevet på den initiale dosis eller om de havde fået den øget med 100 %. I uge 8 var den gennemsnitlige procentvise ændring fra *baseline* i LDL-C og TC hhv. ca. 40 % og 30 % over eksponeringsintervallet.

I et andet open-label, enkeltarm klinisk forsøg, blev 271 piger og drenge i alderen 6-15 år med heterocygot familiær hyperkolesterolæmi behandlet med atorvastatin i op til 3 år. Inklusions­kriterier var bekræftet heterocygot familiær hyperkolesterolæmi og LDL-kolesterol ≥ 4 mmol/l (ca. 152 mg/dl) ved baseline. Det kliniske forsøg omfattede 139 børn i Tanner udviklingsstadie 1 (generelt i alderen 6-10 år). Initial atorvastatindosis var 5 mg (som tyggetablet) 1 gang dagligt til børn under 10 år. Initial dosis til børn på 10 år eller derover var 10 mg atorvastatin 1 gang dagligt. Alle børn kunne optitreres til højere doser for at opnå et mål på < 3,35 mmol/l LDL-kolesterol. Det vægtede gennemsnit for børn i alderen 6-9 år var 19,6 mg mens det for børn på 10 år og derover var 23,9 mg.

Den gennemsnitlige LDL-kolesterol ved baseline (+/- standardafvigelse) var 6,12 (1,26) mmol/l, hvilket svarer til ca. 233 (48) mg/dl. Se Tabel 3 herunder for alle resultater.

Data viste ingen virkning af atorvastatin på nogen af vækst- eller udviklingsparametrene (f.eks. højde, vægt, BMI, Tanner stadie og investigators vurdering af overordnet modning og udvikling) hos pædiatriske patienter med heterocygot familiær hyperkolesterolæmi, der blev behandlet med atorvastatin i de 3 år det kliniske forsøg varede. Investigator fandt heller ingen påvirkning af højde, vægt, BMI i forhold til alder eller køn.

Tabel 3. Lipidsænkende virkning af atorvastatin hos unge drenge og piger med heterocygot familiær hyperkolesterolæmi (mmol/l)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *Timepoint* | N | Total-kolesterol  (enkeltdosis) | LDL-C  (enkeltdosis) | HDL-C  (enkeltdosis) | Triglycerider  (enkeltdosis) | Apo­lipo­protein-B  (enkeltdosis)  g/l |
| *Baseline* | 271 | 7,86 (1,30) | 6,12 (1,26) | 1,314 (0,2663) | 0,93 (0,47) | 1,42 (0,28)\*\* |
| Måned 30 | 206 | 4,95 (0,77)\* | 3,25 (0,67) | 1,327 (0,2796) | 0,79 (0,38)\* | 0,90 (0,17)\* |
| Måned 36/ET | 240 | 5,12 (0,86) | 3,45 (0,81) | 1,308 (0,2739) | 0,78 (0,41) | 0,93 (0,20)\*\*\* |
| LDL-C = low density lipoprotein cholesterol-C; HDL-C = high density lipoprotein cholesterol-C  Måned 36/ET= omfatter data for sidste besøg for patienter, der stoppede inden de planlagte 36 måneder såvel som data for patienter, der deltog i alle 36 måneder af det kliniske forsøg.  \* N for denne parameter var 207  \*\* N for denne parameter var 270  \*\*\* N for denne parameter var 243 | | | | | | |

*Heterozygot familiær hyperkolesterolæmi hos børn i alderen 10-17 år*

I et dobbeltblindet placebokontrolleret studie efterfulgt af en åben fase blev 187 drenge og postmenarkale piger i alderen 10-17 år (gennemsnitlig alder 14,1 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi eller svær hyperkolesterolæmi randomiseret til atorvastatin (n = 140) eller placebo (n = 47) i 26 uger, hvorefter alle fik atorvastatin i 26 uger. Atorvastatin-dosen (én gang daglig) var 10 mg i de første 4 uger, og den blev optitreret til 20 mg, hvis LDL-C var > 3,36 mmol/l. Atorvastatin medførte signifikante fald i plasmaniveauerne af total-C, LDL-C, triglycerider og apolipoprotein B i løbet af den 26-uger lange dobbeltblindede fase. Den gennemsnitlige LDL-C-værdi var 3,38 mmol/l (interval: 1,81-6,26 mmol/l) i atorvastatin-gruppen sammenlignet med 5,91 mmol/l (interval: 3,93-9,96 mmol/l i placebogruppen i løbet af den 26-uger lange dobbeltblindede fase.

Et yderligere pædiatrisk studie af atorvastatin over for colestipol hos patienter i alderen 10-18 år med hyperkolesterolæmi viste, at atorvastatin (N = 25) medførte et signifikant fald i LDL-C i uge 26 (p < 0,05) sammenlignet med colestipol (N = 31).

Et compassionate-use-studie hos patienter med svær hyperkolesterolæmi (herunder homozygot hyperkolesterolæmi) omfattede 46 pædiatriske patienter, der blev behandlet med atorvastatin titreret i henhold til respons (nogle forsøgspersoner fik 80 mg atorvastatin pr. dag). Studiet varede i 3 år: LDL-kolesterol blev sænket med 36 %.

Den langsigtede virkning af atorvastatin-behandling i barndommen, hvad angår reduktion af morbiditet og mortalitet, når patienterne er blevet voksne, er ikke fastlagt.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med atorvastatin hos børn < 6 år ved behandling for heterozygot familiær hyperkolesterolæmi og hos børn < 18 år ved behandling for homozygot familiær hyperkolesterolæmi, kombineret hyperkolesterolæmi og primær hyperkolesterolæmi samt ved forebyggelse af kardiovaskulær sygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Atorvastatin absorberes hurtigt efter oral indgift; maksimal plamakoncentration (Cmax) nås inden for 1-2 timer. Mængden, der absorberes, øges proportionalt med atorvastatindosis. Biotilgængeligheden af atorvastatin filmovertrukne tabletter er 95-99 % sammenlignet med oral opløsning. Den absolutte biotilgængelighed af atorvastatin er ca. 12 %, og den systemiske tilgængelighed af den HMG-CoA-reduktasehæmmende aktivitet er ca. 30 %. Den lave systemiske tilgængelighed tilskrives præsystemisk clearance i gastrointestinal­slimhinden og/eller first-pass metabolisme i leveren.

Fordeling

Atorvastatins gennemsnitlige fordelingsvolumen er ca. 381 l. Atorvastatin er bundet ≥ 98 % til plasmaproteiner.

Biotransformation

Atorvastatin metaboliseres via cytokrom P450 3A4 til orto- og parahydroxylerede derivater og forskellige beta-oxidationsprodukter. Uafhængigt af andre omsætningsveje metaboliseres disse produkter yderligere via glukuronidering. *In vitro* hæmmer ortho- og parahydroxylerede metabolitter HMG-CoA-reduktase i samme grad som atorvastatin. Ca. 70 % af hæmningen af HMG-CoA-reduktase tilskrives aktive metabolitter.

Elimination

Atorvastatin udskilles primært i galden efter metabolisering i eller uden for leveren. Lægemidlet undergår imidlertid ikke signifikant enterohepatisk recirkulation. Den gennemsnitlige plasma-halveringstid hos mennesker er ca. 14 timer. Halveringstiden for den hæmmende aktivitet over for HMG-CoA-reduktase er ca. 20-30 timer på grund af aktive metabolitter.

Atorvastatin er substrat for levertransportørerne, det organiske anion-transporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1) og 1B3 (OATP1B3)-tranportøren. Metabolitter af atorvastatin er substrater for OATP1B1. Atorvastatin er også identificeret som substrat for effluxtransportører, MDR1 (multidrug resistance protein 1) og BCRP (breast cancer resistance protein, der kan begrænse den intestinale absorption og den biliære clearance af atorvastatin.

Særlige patientgrupper

*Ældre*

Plasmakoncentrationerne af atorvastatin og dets aktive metabolitter er højere hos raske ældre end hos yngre, mens virkningen på lipiderne er sammenlignelig med den, som ses hos yngre patientgrupper.

*Pædiatrisk population*

I et åbent studie over 8 uger blev pædiatriske patienter (i alderen 6-17 år) med Tanner-stadie 1 (N = 15) og Tanner-stadie 2 (N = 24), heterozygot familiær hyperkolesterolæmi og en *baseline* LDL-C ≥ 4 mmol/l behandlet med hhv. 5 eller 10 mg atorvastatin som tyggetablet eller 10 eller 20 mg filmovertrukne atorvastatin-tabletter én gang daglig. Legemsvægt var den eneste signifikante kovariat i den farmakokinetiske populations­analyse for atorvastatin. Den tilsyneladende orale clearance af atorvastatin hos pædiatriske forsøgspersoner syntes at svare til den for voksne ved allometrisk skalering baseret på legemsvægt. Konsistente fald i LDL-C og T observeredes over intervallet for eksponering for atorvastatin og o-hydroxyatorvastatin.

*Køn*

Koncentrationen af atorvastatin og dets aktive metabolitter hos kvinder afviger (Cmax ca. 20 % højere og AUC ca. 10 % lavere) fra koncentrationerne hos mænd. Disse forskelle havde ingen klinisk betydning og resulterede ikke i nogen klinisk signifikante forskelle i den lipidregulerende virkning mellem kønnene.

*Nyreinsufficiens*

Nyresygdomme har ingen indflydelse på plasmakoncentrationerne af atorvastatin eller dets aktive metabolitter eller på deres effekt på lipiderne.

*Leverinsufficiens*

Plasmakoncentrationerne af atorvastatin og dets aktive metabolitter er markant forhøjede (Cmax ca. 16 gange og AUC ca. 11 gange) hos patienter med kronisk alkoholisk leversygdom (Child-Pugh B).

*SLCO1B1-polymorfisme*

Hepatisk optagelse af alle HMG-CoA-reduktasehæmmere, herunder atorvastatin, involverer OATP1B1-transportproteinet. Hos patienter med SLCO1B1-polymorfisme er der en risiko for forhøjede koncentrationer af atorvastatin, der kan medføre en øget risiko for rabdomyolyse (se pkt. 4.4). Polymorfisme i det gen, der koder for OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), er forbundet med en 2,4-gange højere atorvastatineksponering (AUC) end hos individer uden denne genotype-variant (c.521TT). En genetisk forårsaget nedsat hepatisk optagelse af atorvastatin er også mulig hos disse patienter. De mulige konsekvenser for effekten er ukendte.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Atorvastatin viste ikke mutagent eller klastogent potentiale i et sæt af 4 *in vitro* tests og 1 *in vivo* undersøgelse. Atorvastatin var ikke karcinogent hos rotter, men høje doser hos mus (resulterende i en 6-11 gange så høj AUC0.24t, som der ses hos mennesker ved maksimale doser) viste hepatocellulære adenomer hos hanner og hepatocellulære karcinomer hos hunner.

Dyreforsøg har vist, at HMG-CoA-reduktasehæmmere kan påvirke udviklingen af embryoner eller fostre. Hos rotter, kaniner og hunde havde atorvastatin ingen effekt på fertiliteten og var ikke teratogent, dog blev der set føtal toksicitet hos rotter og kaniner ved doser, der var toksiske for moderdyret. Rotteafkom udviste forsinket udvikling, og den post-natale overlevelse var lavere, hvis moderdyrene havde været udsat for høje doser atorvastatin. Hos rotter er der tegn på, at atorvastatin krydser placenta. Hos rotter svarer koncentrationerne i plasma til koncentrationerne i mælk. Det vides ikke, om atorvastatin eller dets metabolitter udskilles i human mælk.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kerne

Calciumcarbonat, E170

Mikrokrystallinsk cellulose, E460

Lactosemonohydrat

Croscarmellosenatrium

Copovidon

Crospovidon

Magnesiumstearat, E470b

Natriumlaurylsulfat

Vandfri kolloid silica

Talcum

Filmovertræk

Hypromellose, E464

Macrogol 400

Titandioxid, E171

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Blister af PVC-PE-PVDC/aluminiumsfolie

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

2care4 ApS

Stenhuggervej 12

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

71298

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. april 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

10. januar 2025