

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atorasat 10 mg filmomhulde tabletten
Atorasat 20 mg filmomhulde tabletten
Atorasat 30 mg filmomhulde tabletten
Atorasat 40 mg filmomhulde tabletten
Atorasat 60 mg filmomhulde tabletten
Atorasat 80 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg atorvastatine (als atorvastatinecalciumtrihydraat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 25,9 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg atorvastatine (als atorvastatinecalciumtrihydraat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 51,8 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg atorvastatine (als atorvastatinecalcium).

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat maximaal 3,42 mg natrium.

Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg atorvastatine (als atorvastatinecalciumtrihydraat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 103,6 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 60 mg atorvastatine (als atorvastatinecalcium).

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat maximaal 6,36 mg natrium.

Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg atorvastatine (als atorvastatinecalciumtrihydraat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 207,1 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Atorasat 10 mg filmomhulde tabletten:

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met opdruk “A10” aan de ene kant, zonder opdruk aan de andere kant

Atorasat 20 mg filmomhulde tabletten:

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met opdruk “A20” aan de ene kant en met een breukstreep aan de andere kant.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

Atorasat 30 mg filmomhulde tabletten:

Lichtgele, gespikkelde, glanzende, ronde, biconvexe filmomhulde tabletten aan één kant gegraveerd met “HLA 30”, die 10,05 mm meten in diameter.

Atorasat 40 mg filmomhulde tabletten:

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met opdruk “A40” aan de ene kant, en met gekruiste breukstreep aan de andere kant.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

Atorasat 60 mg filmomhulde tabletten:

Lichtgele, gespikkelde, glanzende, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten aan één kant gegraveerd met “HLA 60”, die 17,3 mm meten in lengte.

Atorasat 80 mg filmomhulde tabletten:

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met opdruk “A80” aan de ene kant, en met gekruiste breukstreep aan de andere kant.

De tablet kan verdeeld worden in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie

Atorasat is geïndiceerd in aanvulling op een dieet voor de verlaging van een verhoogde totale cholesterol, LDL-cholesterol, apolipoproteïne B en triglyceriden bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 10 jaar of ouder met primaire hypercholesterolemie met inbegrip van familiale hypercholesterolemie (heterozygote variant) of gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie (overeenstemmende met type IIa en type IIb van de classificatie van Fredrickson), als de respons op dieet en andere niet-farmacologische maatregelen inadequaat is.

Atorasat is ook geïndiceerd om de totale C en de LDL-C te verlagen bij volwassenen met homozygote familiale hypercholesterolemie in aanvulling op andere vetverlagende behandelingen (bv. LDL-aferese) of als dergelijke behandelingen niet voorhanden zijn.

Preventie van cardiovasculaire ziekte

Preventie van cardiovasculaire evenementen bij volwassen patiënten die een hoog risico lopen op een eerste cardiovasculair evenement (zie rubriek 5.1), in aanvulling op correctie van andere risicofactoren.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De patiënt moet op een standaard cholesterolverlagend dieet worden gezet voor hij Atorasat krijgt, en moet dat dieet voortzetten tijdens de behandeling met Atorasat.

De dosering moet worden geïndividualiseerd volgens de initiële LDL-C-spiegels, het doel van de behandeling en de respons van de patiënt.

De gebruikelijke startdosering is 10 mg eenmaal per dag. De dosering moet worden aangepast met intervallen van 4 weken of langer. De maximumdosering is 80 mg eenmaal per dag.

Primaire hypercholesterolemie en gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie

De meeste patiënten zijn onder controle met Atorasat 10 mg eenmaal per dag. Een therapeutische respons wordt duidelijk binnen 2 weken en de maximale therapeutische respons wordt gewoonlijk verkregen binnen 4 weken. De respons blijft gehandhaafd bij chronische behandeling.

Heterozygote familiale hypercholesterolemie

De patiënten starten met Atorasat 10 mg per dag. De dosering moet individueel worden aangepast en moet om de 4 weken worden verhoogd tot 40 mg per dag. Daarna kan de dosering worden verhoogd tot een maximum van 80 mg per dag of kan een galzuursequestrerend middel worden gecombineerd met 40 mg atorvastatine eenmaal per dag.

Homozygote familiale hypercholesterolemie

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1).

De dosering van atorvastatine bij patiënten met een homozygote familiale hypercholesterolemie is 10 tot 80 mg per dag (zie rubriek 5.1). Atorvastatine moet bij deze patiënten worden gebruikt in aanvulling op andere vetverlagende behandelingen (zoals LDL-afereze) of als dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn.

Preventie van cardiovasculaire ziekte

In de primaire-preventiestudies bedroeg de dosering 10 mg/dag. Hogere doseringen kunnen noodzakelijk zijn om de (LDL-)cholesterolspiegels te bereiken die door de huidige richtlijnen worden aanbevolen.

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

Bij patiënten die de antivirale middelen elbasvir/grazoprevir tegen hepatitis C gelijktijdig met atorvastatine innemen, dient de dosis atorvastatine niet hoger te zijn dan 20 mg/dag (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Nierinsufficiëntie

De dosering hoeft niet te worden aangepast (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Atorasat bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Atorasat is gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve leverziekte (zie rubriek 4.3).

Ouderen

De doeltreffendheid en de veiligheid bij patiënten ouder dan 70 jaar die de aanbevolen doseringen krijgen, is vergelijkbaar met die in de algemene bevolking.

Pediatrische patiënten

Hypercholesterolemie:

Pediatrisch gebruik mag alleen worden uitgevoerd door artsen die ervaring hebben met de behandeling van pediatrische hyperlipidemie, en de patiënten moeten regelmatig opnieuw worden geëvalueerd om de voortgang te volgen.

Bij patiënten van 10 jaar en ouder met heterozygote familiale hypercholesterolemie is de aanbevolen startdosering van atorvastatine 10 mg per dag (zie rubriek 5.1). De dosis kan verhoogd worden tot dagelijks 80 mg naargelang van de respons en de verdraagbaarheid. Doses moeten individueel worden bepaald naargelang van het aanbevolen doel van de therapie.

Aanpassingen moeten met intervallen van 4 weken of langer worden doorgevoerd. De dosistitratie tot dagelijks 80 mg wordt ondersteund door onderzoeksgegevens bij volwassenen en door beperkte klinische gegevens van onderzoeken bij kinderen met heterozygote familiale hypercholesterolemie (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Er zijn beperkte gegevens uit open-label onderzoeken beschikbaar met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen met heterozygote familiale hypercholesterolemie in de leeftijd van 6 tot 10 jaar. Atorvastatine is niet aangewezen voor de behandeling van patiënten jonger dan 10 jaar. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Andere farmaceutische vormen/sterktes kunnen geschikter zijn voor deze populatie.

Wijze van toediening

Voor orale toediening. Elke dagdosis van atorvastatine wordt volledig in één keer gegeven en kan op elk uur van de dag worden ingenomen, met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

Atorasat is gecontra-indiceerd bij patiënten:

- met overgevoeligheid voor de werkzame stof of een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- met een actieve leverziekte of onverklaarde persisterende stijging van de serumtransaminasen tot meer dan 3-maal de bovenste limiet van het normale (BLN)
- tijdens de zwangerschap, tijdens borstvoeding en bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen en geen geschikte contraceptieve maatregelen nemen (zie rubriek 4.6).
- behandeld met de antivirale middelen glecaprevir/pibrentasvir tegen hepatitis C

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Levereffecten

Er moeten leverfunctietests worden uitgevoerd voor de start van de behandeling en periodiek daarna. Bij patiënten die tekenen of symptomen ontwikkelen die wijzen op leverlijden, moeten leverfunctietests worden uitgevoerd. Patiënten die verhoogde transaminasen ontwikkelen, moeten worden gevolgd tot de afwijking(en) verdwijnt/verdwijnen. In geval van een persisterende stijging van transaminasen tot meer dan 3 x de bovengrens van de normaalwaarde (BLN) wordt een verlaging of stopzetting van de dosering van Atorasat aanbevolen (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Atorasat bij patiënten die aanzienlijke hoeveelheden alcohol drinken en/of een geschiedenis van leverlijden vertonen.

Preventie van CVA door agressieve verlaging van de cholesterolspiegels (SPARCL)

In een *post-hocanalyse* van subtypes van CVA bij patiënten zonder coronair hartlijden die recentelijk een CVA of een TIA hadden doorgemaakt, was er een hogere incidentie van hemorragisch CVA bij de patiënten die waren gestart op atorvastatine 80 mg, dan in de placebogroep. Het verhoogde risico werd vooral waargenomen bij patiënten met een hemorragisch CVA of lacunair infarct in de voorgeschiedenis bij inclusie in de studie. Bij patiënten met een hemorragisch CVA of een lacunair infarct in de voorgeschiedenis is de balans van de risico's en de voordelen van atorvastatine 80 mg onzeker en moet het potentiële risico op een hemorragisch CVA zorgvuldig worden afgewogen voor een behandeling wordt gestart (zie rubriek 5.1).

Effecten op de skeletspieren

Zoals andere HMG-CoA-reductaseremmers kan atorvastatine in zeldzame gevallen de skeletspieren aantasten en spierpijn, myositis en een myopathie veroorzaken die kan verergeren naar rhabdomyolyse, een mogelijk levensbedreigende aandoening die wordt gekenmerkt door sterk verhoogde creatinekinasespiegels (CK) ($> 10 \times$ BLN), myoglobinemie en myoglobininurie, die kan leiden tot nierfalen.

Er zijn zeer zeldzame meldingen van een immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IGNM) tijdens of na de behandeling met sommige statines. IGNM wordt klinisch gekenmerkt door aanhoudende proximale spierzwakte en verhoogde serumspiegels van creatinekinase die ondanks een stopzetting van de behandeling met statines aanhouden.

Voor de behandeling

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van atorvastatine aan patiënten met factoren die predisponeren tot rhabdomyolyse. In de volgende situaties moet het creatinekinasegehalte (CK) worden gemeten voor een behandeling met een statine wordt gestart:

- nierinsufficiëntie
- hypothyroïdie
- persoonlijke of familiale antecedenten van erfelijke spieraandoeningen
- voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of fibraat
- voorgeschiedenis van leverziekte en/of consumptie van aanzienlijke hoeveelheden alcohol
- bij ouderen (leeftijd > 70 jaar) hangt de noodzaak tot meting af van de aanwezigheid van andere factoren die predisponeren tot rhabdomyolyse.
- Situaties waarin de plasmaconcentraties kunnen stijgen, zoals interacties (zie rubriek 4.5) en speciale populaties waaronder genetische subpopulaties (zie rubriek 5.2)

In dergelijke situaties moet het risico van de behandeling worden afgewogen tegen de mogelijke voordelen en wordt klinisch toezicht aanbevolen.

Als de CK-spiegel bij de start significant verhoogd is (> 5 keer de BLN), mag de behandeling niet worden gestart.

Meting van het creatinekinase

Het creatinekinase (CK) mag niet worden gemeten na een zware inspanning of als er een andere plausible oorzaak van CK-stijging is, omdat dat de interpretatie van het resultaat bemoeilijkt. Als de CK-spiegel bij de start significant verhoogd is (> 5 keer de BLN), moet de spiegel binnen 5 tot 7 dagen opnieuw worden gemeten om de resultaten te bevestigen.

Tijdens de behandeling

- De patiënten moeten spierpijn, -krampen of zwakte meteen melden, vooral als dat gepaard gaat met malaise of koorts.
- Als dergelijke symptomen optreden terwijl een patiënt een behandeling met atorvastatine krijgt, moet het CK-gehalte worden gemeten. Als de CK-spiegel significant verhoogd is (> 5 keer de BLN), moet de behandeling worden stopgezet.
- Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, moet worden overwogen om de behandeling stop te zetten, ook als de CK-spiegel verhoogd is tot $\leq 5 \times$ BLN.
- Als de symptomen verdwijnen en de CK-spiegel weer normaal wordt, kan hervatting van atorvastatine of invoering van een ander statine worden overwogen in de laagste dosering en met een nauwgezette monitoring.
- Atorvastatine moet worden stopgezet als de CK-spiegel klinisch significant stijgt ($> 10 \times$ BLN) of als een rhabdomyolyse wordt gediagnosticeerd of vermoed.

Concomitante behandeling met andere geneesmiddelen

Het risico op rhabdomyolyse stijgt als atorvastatine samen wordt toegediend met andere geneesmiddelen die de plasmaconcentratie van atorvastatine kunnen verhogen, zoals krachtige CYP3A4-remmers of remmers van transportproteïnen (bv. ciclosporine, telitromycine, claritromycine, delavirdine, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir en hiv-proteaseremmers zoals ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir enz.). Het risico op myopathie kan ook stijgen bij concomitant gebruik van gemfibrozil en andere fibrinezuurderivaten, antivirale middelen voor de behandeling van hepatitis C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), erytromycine, niacine of ezetimibe. Zo mogelijk moeten andere geneesmiddelen (die geen interacties aangaan) worden overwogen in plaats van deze geneesmiddelen.

Als gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen en atorvastatine noodzakelijk is, moeten de voordelen en het risico van concomitante behandeling zorgvuldig worden geëvalueerd. Als patiënten geneesmiddelen krijgen die de plasmaconcentratie van atorvastatine verhogen, wordt een lagere maximumdosering van atorvastatine aanbevolen. In geval van krachtige CYP3A4-remmers moet een lagere startdosering van atorvastatine worden overwogen en wordt een geschikte klinische controle van deze patiënten aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Atorvastatine mag niet gelijktijdig met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het staken van een behandeling met fusidinezuur worden toegediend. Bij patiënten bij wie het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel wordt geacht, moet de behandeling met statines

gedurende de gehele duur van de behandeling met fusidinezuur worden stopgezet. Er zijn meldingen geweest van rhabdomyolyse (waaronder enkele gevallen met dodelijke afloop) bij patiënten die een combinatie van fusidinezuur en statines kregen (zie rubriek 4.5). De patiënt moet het advies krijgen om onmiddellijk medische hulp in te winnen als hij/zij symptomen van zwakte, pijn of gevoeligheid van spieren krijgt.

De behandeling met statines kan zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur weer worden gestart.

In uitzonderlijke situaties, wanneer langdurige behandeling met systemisch fusidinezuur nodig is, bv. voor de behandeling van ernstige infecties, moet de behoefte aan gelijktijdige toediening van Atorasat en fusidinezuur alleen op individuele basis en onder nauwlettend medisch toezicht overwogen worden.

Pediatrische patiënten

Er werd geen klinisch significant effect op de groei en geslachtsrijping waargenomen in een 3 jaar durend onderzoek, gebaseerd op de beoordeling van totale rijping en ontwikkeling, de beoordeling van het Tanner-stadium en de meting van lengte en gewicht (zie rubriek 4.8).

Interstitieel longlijden

Er werden uitzonderlijke gevallen van interstitieel longlijden gerapporteerd met bepaalde statines, vooral bij een langetermijnbehandeling (zie rubriek 4.8). Mogelijke symptomen zijn dyspneu, niet-productieve hoest en achteruitgang van de algemene gezondheidstoestand (vermoeidheid, vermagering en koorts). Bij vermoeden dat een patiënt interstitieel longlijden heeft ontwikkeld, moet de behandeling met het statine worden stopgezet.

Diabetes Mellitus

Er zijn aanwijzingen dat statines als klasse de glykemie verhogen en bij sommige patiënten die een hoog risico lopen om later diabetes te krijgen, een niveau van hyperglykemie kunnen veroorzaken waarbij een formele behandeling voor diabetes gepast is. Dat risico weegt echter niet op tegen de verlaging van het vasculaire risico met statines en daarom mag dat geen reden zijn om de behandeling met statines stop te zetten. Risicopatiënten (nuchtere glykemie 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten klinisch en biochemisch worden gevolgd conform de nationale richtlijnen.

Atorasat bevat natrium

Het bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

10 mg, 20 mg, 40 mg en 80 mg filmomhulde tabletten:

Atorasat bevat lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op atorvastatine

Atorvastatine wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en is een substraat van de levertransporters, de organisch anion-transporterend polypeptide 1B1 (OATP1B1) en 1B3 (OATP1B3) -transporter. Metabolieten van atorvastatine zijn substraten van OATP1B1. Atorvastatine is ook geïdentificeerd als substraat van het 'multi-drug resistance' eiwit 1 (MDR1) en 'breast cancer resistance protein' (BCRP), waardoor de intestinale absorptie in de darmen en de biliaire klaring van atorvastatine beperkt kan worden (zie rubriek 5.2).

Concomitante toediening van geneesmiddelen die CYP3A4 of transportproteïnen remmen, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van atorvastatine en een hoger risico op myopathie. Het risico zou ook kunnen stijgen bij concomitante toediening van atorvastatine en andere geneesmiddelen die myopathie kunnen veroorzaken, zoals fibrinezuurderivaten en ezetimibe (zie rubriek 4.4).

CYP3A4-remmers

Het is bewezen dat krachtige CYP3A4-remmers leiden tot aanzienlijk verhoogde concentraties van atorvastatine (zie tabel I en specifieke informatie hierna). Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (bv. ciclosporine, telitromycine, claritromycine, delavirdine, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, sommige antivirale middelen gebruikt bij de behandeling van HCV (zoals elbasvir/grazoprevir) en hiv-proteaseremmers, zoals ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, enz.) moet zo mogelijk worden vermeden. Als gelijktijdige toediening van die geneesmiddelen en atorvastatine niet kan worden vermeden, moeten een lagere startdosering en een lagere maximumdosering van atorvastatine worden overwogen en wordt een geschikte klinische controle van de patiënt aanbevolen (zie tabel I).

Matige CYP3A4-remmers (bv. erytromycine, diltiazem, verapamil en fluconazol) kunnen de plasmaconcentraties van atorvastatine verhogen (zie tabel I). Een verhoogd risico op myopathie is waargenomen bij gebruik van erytromycine in combinatie met statines. Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd waarin de effecten van amiodaron of verapamil op atorvastatine zijn onderzocht. Zowel amiodaron als verapamil remmen de CYP3A4-activiteit. Gelijktijdige toediening van atorvastatine kan resulteren in een hogere blootstelling aan atorvastatine. Daarom moet een lagere maximumdosering van atorvastatine worden overwogen en wordt een geschikte klinische controle van de patiënt aanbevolen bij concomitant gebruik met matige CYP3A4-remmers. Een geschikte klinische controle wordt aanbevolen na het starten of na verhoging van de dosering van de remmer.

CYP3A4-inductoren

Concomitante toediening van atorvastatine en inductoren van cytochroom P450 3A (bv. efavirenz, rifampicine, sint-janskruid) kan leiden tot een variabele daling van de plasmaconcentraties van atorvastatine. Gezien het dubbele interactiemechanisme van rifampicine (inductie van cytochroom P450 3A en remming van de opnametransporter van de hepatocyten OATP1B1) wordt gelijktijdige toediening van atorvastatine en rifampicine aanbevolen, omdat latere toediening van atorvastatine na toediening van rifampicine gepaard ging met een significante daling van de plasmaconcentraties van atorvastatine. Het effect van rifampicine op de atorvastatineconcentraties in de hepatocyten is echter niet bekend en als concomitante toediening niet kan worden vermeden, moeten de patiënten zorgvuldig worden gevolgd op werkzaamheid.

Transportremmers

Remmers van transportproteïnen (bv. ciclosporine, letermovir) kunnen de systemische blootstelling aan atorvastatine verhogen (zie tabel I). Het effect van remming van hepatische opnametransporters

op de concentraties van atorvastatine in de hepatocyten is niet bekend. Als concomitante toediening niet kan worden vermeden, moet de dosis worden verlaagd en moeten de patiënten zorgvuldig worden gevolgd op doeltreffendheid (zie Tabel 1).

Gebruik van atorvastatine wordt niet aanbevolen bij patiënten die letermovir innemen bij gelijktijdige toediening van ciclosporine.

Gemfibrozil/fibrinezuurderivaten

Het gebruik van fibraten alleen gaat soms gepaard met bijwerkingen op de spieren waaronder rabdomyolyse. Het risico op deze bijwerkingen kan toenemen bij concomitant gebruik van fibrinezuurderivaten en atorvastatine. Als een concomitante toediening niet kan worden vermeden, moet de laagste dosering van atorvastatine worden gebruikt die nodig is om de therapeutische doelstelling te bereiken, en moeten de patiënten goed worden gevolgd (zie rubriek 4.4).

Ezetimibe

Het gebruik van ezetimibe alleen kan bijwerkingen op de spieren veroorzaken, waaronder rabdomyolyse. Het risico op deze bijwerkingen kan dan ook stijgen bij concomitant gebruik van ezetimibe en atorvastatine. Een geschikte klinische controle van deze patiënten wordt aanbevolen.

Colestipol

De plasmaconcentraties van atorvastatine en zijn actieve metaboliëten waren (ratio van de concentratie atorvastatine: 0,74) lager bij gelijktijdige toediening van colestipol en atorvastatine. De effecten op de lipiden waren echter uitgesprokener bij gelijktijdige toediening van atorvastatine en colestipol dan met elk product alleen.

Fusidinezuur

Het risico op myopathie, waaronder rabdomyolyse, kan verhoogd worden door de gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur en statines. Het mechanisme van deze interactie (farmacodynamisch, farmacokinetisch of beide) is nog niet bekend. Er zijn meldingen van rabdomyolyse (waaronder enkele gevallen met dodelijke afloop) geweest bij patiënten die deze combinatie kregen.

Indien behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, moet de behandeling met atorvastatine tijdens de gehele duur van de behandeling met fusidinezuur worden stopgezet. Zie ook rubriek 4.4.

Colchicine

Hoewel er geen onderzoek naar interacties is uitgevoerd met atorvastatine en colchicine, zijn er gevallen van myopathie gemeld bij de gelijktijdige toediening met colchicine en is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van atorvastatine en colchicine.

Effect van atorvastatine op geneesmiddelen die gelijktijdig worden toegediend

Digoxine

Bij gelijktijdige toediening van meerdere doses van digoxine en 10 mg atorvastatine stegen de digoxineconcentraties in evenwichtstoestand licht. Patiënten die digoxine innemen, moeten goed worden gevolgd.

Orale anticonceptiva

Gelijktijdige toediening van atorvastatine en een oraal anticonceptivum verhoogde de plasmaconcentraties van noretindron en ethinyloestradiol. Daar moet rekening mee worden gehouden bij de keuze van de dosering van orale anticonceptiva

Warfarine

In een klinische studie bij patiënten die een chronische behandeling met warfarine kregen, veroorzaakte gelijktijdige toediening van atorvastatine 80 mg per dag en warfarine een lichte daling van de protrombintijd met ongeveer 1,7 seconden tijdens de eerste 4 dagen van toediening. De protrombintijd werd weer normaal binnen 15 dagen behandeling met atorvastatine. Hoewel er slechts zeer zelden gevallen van klinisch significante interacties met anticoagulantia zijn gerapporteerd, moet de protrombintijd worden gemeten voor het starten van atorvastatine bij patiënten die coumarineanticoagulantia innemen, en voldoende vaak in het begin van de behandeling om na te gaan of er geen significante afwijking van de protrombintijd optreedt. Zodra een stabiele protrombintijd gedocumenteerd is, kan de protrombintijd worden gecontroleerd met de intervallen die gewoonlijk worden aanbevolen bij patiënten die coumarineanticoagulantia innemen. Als de dosering van atorvastatine wordt veranderd of als atorvastatine wordt stopgezet, moet dezelfde procedure worden herhaald. Een behandeling met atorvastatine ging niet gepaard met bloedingen of veranderingen van de protrombintijd bij patiënten die geen anticoagulantia innamen.

Pediatrische populatie

Er werden alleen medicamenteuze-interactiestudies uitgevoerd bij volwassenen. De mate van interacties in de pediatrische populatie is niet bekend. Bij de pediatrische populatie moet rekening worden gehouden met de bovenvermelde interacties bij volwassenen en de waarschuwingen in rubriek 4.4.

Geneesmiddeleninteracties

Tabel 1: Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op de farmacokinetiek van atorvastatine

Tegelijkertijd toegediend geneesmiddel en toedieningsschema	Atorvastatine		
	Dosering (mg)	Ratio van AUC ^{&}	Klinische aanbeveling [#]
Tipranavir 500 mg 2x/d/ritonavir 200 mg 2x/d, 8 dagen (dagen 14 tot 21)	40 mg op dag 1, 10 mg op dag 20	9,4	Als gelijktijdige toediening van atorvastatine noodzakelijk is, geef dan niet meer dan 10 mg atorvastatine per dag. Klinische controle van deze
Telaprevir 750 mg 1x/8u, 10 dagen	20 mg, 1x	7,9	
Ciclosporine 5,2 mg/kg/dag,	10 mg 1x/d	8,7	

stabiele dosering	gedurende 28 dagen		patiënten wordt aanbevolen.
Glecaprevir 400 mg 1x/d Pibrentasvir 120 mg 1x/d, 7 dagen	10 mg 1x/d gedurende 7 dagen	8,3	Gelijktijdige toediening met producten die glecaprevir of pibrentasvir bevatten, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Lopinavir 400 mg 2x/d/ ritonavir 100 mg 2x/d, 14 dagen	20 mg 1x/d gedurende 4 dagen	5,9	Als gelijktijdige toediening met atorvastatine noodzakelijk is, worden lagere onderhoudsdoseringen van atorvastatine aanbevolen. Bij toediening van atorvastatine in een dosering hoger dan 20 mg wordt klinische controle van deze patiënten aanbevolen.
Claritromycine 500 mg 2x/d, 9 dagen	80 mg 1x/d gedurende 8 dagen	4,5	
Saquinavir 400 mg 2x/d/ ritonavir (300 mg 2x/d van dag 5-7, verhoogd tot 400 mg 2x/d op dag 8), dag 5-18, 30 min na toediening van atorvastatine	40 mg 1x/d gedurende 4 dagen	3,9	
Darunavir 300 mg 2x/d/ ritonavir 100 mg 2x/d, 9 dagen	10 mg 1x/d gedurende 4 dagen	3,4	
Itraconazol 200 mg 1x/d, 4 dagen	40 mg, 1x	3,3	Als gelijktijdige toediening met atorvastatine noodzakelijk is, worden lagere onderhoudsdoseringen van atorvastatine aanbevolen. Bij toediening van atorvastatine in een dosering hoger dan 40 mg wordt klinische controle van deze patiënten aanbevolen.
Fosamprenavir 700 mg 2x/d/ ritonavir 100 mg 2x/d, 14 dagen	10 mg 1x/d gedurende 4 dagen	2,5	
Fosamprenavir 1.400 mg 2x/d, 14 dagen	10 mg 1x/d gedurende 4 dagen	2,3	
Nelfinavir 1.250 mg 2x/d, 14 dagen	10 mg 1x/d gedurende 28 dagen	1,74	Geen specifieke aanbeveling
Pompelmoessap, 240 ml 1x/d*	40 mg, 1x	1,37	Concomitante inname van grote hoeveelheden grapefruitsap en atorvastatine wordt niet aanbevolen.
Diltiazem 240 mg 1x/d, 28 dagen	40 mg, 1x	1,51	Na de start of na verhoging van de dosering van diltiazem wordt een geschikte klinische controle van deze patiënten aanbevolen.
Erytromycine 500 mg 4x/d, 7 dagen	10 mg, 1x	1,33	Lagere startdosering en klinische controle van deze patiënten worden aanbevolen.
Amlodipine 10 mg, eenmalige dosis	80 mg, 1x	1,18	Geen specifieke aanbeveling.

Cimetidine 300 mg 4x/d, 2 weken	10 mg 1x/d gedurende 4 weken	1,00	Geen specifieke aanbeveling.
Colestipol 10 g 2x/d, 24 weken	40 mg 1x/d gedurende 8 weken	0,74**	Geen specifieke aanbeveling.

Antacidum (suspensie van magnesium- en aluminiumhydroxide), 30 ml, 4x/d, 17 dagen	10 mg 1x/d gedurende 15 dagen	0,66	Geen specifieke aanbeveling.
Efavirenz 600 mg 1x/d, 14 dagen	10 mg gedurende 3 dagen	0,59	Geen specifieke aanbeveling.
Rifampicine 600 mg 1x/d, 7 dagen (tegelijk toegediend)	40 mg, 1x	1,12	Als concomitante toediening niet kan worden vermeden, wordt aanbevolen atorvastatine en rifampicine tegelijkertijd toe te dienen, met klinische controle.
Rifampicine 600 mg 1x/d, 5 dagen (apart toegediend)	40 mg, 1x	0,20	
Gemfibrozil 600 mg 2x/d, 7 dagen	40 mg, 1x	1,35	Lagere startdosering en klinische controle van deze patiënten worden aanbevolen.
Fenofibraat 160 mg 1x/d, 7 dagen	40 mg, 1x	1,03	Lagere startdosering en klinische controle van deze patiënten worden aanbevolen.
Boceprevir 800 mg 3x/d, 7 dagen	40 mg 1x	2,3	Bij deze patiënten wordt een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen. Bij gelijktijdige behandeling met boceprevir mag de dosis atorvastatine een dagelijkse dosis van 20 mg niet overschrijden.
Elbasvir 50 mg 1x/d Grazoprevir 200 mg 1x/d, 13 dagen	10 mg enkelvoudige dosis	1,95	De dosis van atorvastatine dient niet hoger te zijn dan een dagelijkse dosis van 20 mg tijdens gelijktijdige toediening met producten die elbasvir of grazoprevir bevatten.
Letermovir 480 mg éénmaal daags, 10 dagen	20 mg enkelvoudige dosis	3,29	De dagelijkse dosis van atorvastatine dient niet hoger te zijn dan 20 mg indien gelijktijdig toegediend met producten die letermovir bevatten.

- & Geeft de ratio van behandelingen weer (gelijktijdig toegediend geneesmiddel plus atorvastatine versus alleen atorvastatine).
 - # Zie rubrieken 4.4 en 4.5 voor klinische significantie.
 - * Bevat één of meer verbindingen die CYP3A4 remmen en de plasmaconcentraties kunnen verhogen van geneesmiddelen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd. Inname van één glas van 240 ml grapefruitsap resulteerde ook in een daling van de AUC van de actieve orthohydroxymetaboliet met 20,4%. Grote hoeveelheden grapefruitsap (meer dan 1,2 l per dag gedurende 5 dagen) verhoogden de AUC van atorvastatine met een factor 2,5 en de AUC van actieve (atorvastatine en metabolieten) HMG-CoA-reductaseremmers 1,3-voudig.
 - ** Ratio gebaseerd op een staal dat 8-16 uur na de dosis werd afgenomen.
- 1x/d = eenmaal per dag; 1x = een enkele dosis; 2x/d = tweemaal per dag; 3x/d = driemaal per dag;
4x/d = viermaal per dag

Tabel 2: Effect van atorvastatine op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Atorvastatine en toedieningsschema	Tegelijkertijd toegediend geneesmiddel		
	Geneesmiddel/dosering (mg)	Ratio van AUC ^{&}	Klinische aanbeveling
80 mg 1x/d gedurende 10 dagen	Digoxine 0,25 mg 1x/d, 20 dagen	1,15	Patiënten die digoxine innemen, moeten goed worden gevolgd.
40 mg 1x/d gedurende 22 dagen	Oraal anticonceptivum 1x/d, 2 maanden - norethindron 1 mg - ethinyloestradiol 35 µg	1,28 1,19	Geen specifieke aanbeveling.
80 mg 1x/d gedurende 15 dagen	* Fenazon, 600 mg 1x	1,03	Geen specifieke aanbeveling.
10 mg, 1x	Tipranavir 500 mg 2x/d / ritonavir 200 mg 2x/d, 7 dagen	1,08	Geen specifieke aanbeveling.
10 mg, 1x/d gedurende 4 dagen	Fosamprenavir 1400 mg 2x/d, 14 dagen	0,73	Geen specifieke aanbeveling.
10 mg, 1x/d gedurende 4 dagen	Fosamprenavir 700 mg 2x/d / ritonavir 100 mg 2x/d, 14 dagen	0,99	Geen specifieke aanbeveling.

- & Geeft de ratio van behandelingen weer (gelijktijdig toegediend geneesmiddel plus atorvastatine versus alleen atorvastatine).
 - * Gelijktijdige toediening van multiële doses van atorvastatine en fenazon had weinig of geen aantoonbaar effect op de klaring van fenazon.
- 1x/d = eenmaal per dag; 1x = een enkele dosis; 2x/d = tweemaal daags

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten tijdens de behandeling een geschikt voorbehoedmiddel gebruiken (zie rubriek 4.3).

Zwangerschap

Atorasat is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). De veiligheid bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. Er zijn geen gecontroleerde klinische studies met atorvastatine uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Er zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van aangeboren afwijkingen na intra-uteriene blootstelling aan HMG-CoA-reductaseremmers. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Behandeling van de moeder met atorvastatine kan de foetale spiegels verlagen van mevalonaat, een precursor van de cholesterolbiosynthese. Atherosclerose is een chronisch proces en onderbreking van vetverlagende geneesmiddelen tijdens de zwangerschap zou normaal weinig invloed mogen hebben op het langetermijnrisko bij primaire hypercholesterolemie.

Daarom mag Atorasat niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn, proberen zwanger te worden of vermoeden dat ze zwanger zijn. De behandeling met Atorasat moet worden opgeschort tijdens de zwangerschap of tot is aangetoond dat de vrouw niet zwanger is (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of atorvastatine of zijn metabolieten in humane moedermelk worden uitgescheiden. Bij ratten zijn de plasmaconcentraties van atorvastatine en zijn actieve metabolieten vergelijkbaar met die in de moedermelk (zie rubriek 5.3). Gezien de kans op ernstige bijwerkingen mogen vrouwen die Atorasat innemen, hun zuigelingen geen borstvoeding geven (zie rubriek 4.3). Atorvastatine is gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

In dierstudies had atorvastatine geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Atorvastatine heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

In de gegevensbank van een met placebo gecontroleerd klinisch onderzoek van atorvastatine met 16.066 patiënten (8.755 onder atorvastatine tegen 7.311 onder placebo) die gedurende een gemiddelde periode van 53 weken behandeld werden, stopten 5,2% patiënten onder atorvastatine wegens bijwerkingen vergeleken met 4,0% patiënten onder placebo.

De onderstaande tabel geeft het profiel van de bijwerkingen van atorvastatine op basis van de gegevens afkomstig van de klinische studies en op basis van de ruime ervaring die sinds de commercialisering van het product werd opgedaan. De geschatte frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt: vaak ($\geq 1/100 < 1/10$); soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); zeer zelden

(< 1/10.000); frequentie onbekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: nasofaryngitis.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: trombopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: allergische reacties

Zeer zelden: anafylaxie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak: hyperglykemie,

Soms: hypoglykemie, gewichtstoename, anorexie

Psychische stoornissen

Soms: nachtmerries, slapeloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn,

Soms: duizeligheid, paresthesie, hypesthesie, dysgeusie, amnesie

Zeer zelden: perifere neuropathie

Oogaandoeningen

Soms: troebel zicht

Zeer zelden: gezichtsstoornissen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: tinnitus

Zeer zelden: afname van het hoorvermogen

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: faryngolaryngeale pijn, epistaxis.

Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: constipatie, flatulentie, dyspepsie, nausea, diarree

Soms: braken, boven- en onderbuikpijn, oprispingen, pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen

Soms: hepatitis

Zelden: cholestatische icterus

Zeer zelden: leverfalen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: urticaria, huiduitslag, pruritus, alopecia

Zelden: angio-oedeem, bulleuze dermatitis waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: spierpijn, gewrichtspijn, pijn in de extremiteit, spierspasmen, gewrichtszwelling, rugpijn.
Soms: nekpijn, spiermoeheid
Zelden: myopathie, myositis, rhabdomyolyse, spierscheur, tendinopathie soms gecompliceerd door een ruptuur
Zeer zelden: lupusachtig syndroom
Frequentie onbekend: immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4)

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden: gynaecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: malaise, asthenie, pijn in de borstkas, perifeer oedeem, vermoeidheid, pyrexie.

Onderzoeken

Vaak: abnormale testen van leverfunctie, verhoging van creatinefosfokinase in bloed.
Soms: positieve urinetesten voor witte bloedcellen.

Net als met andere inhibitoren van het HMG-CoA reductase zijn verhoogde serumtransaminasen gerapporteerd bij patiënten die atorvastatine gebruikten. Deze veranderingen waren meestal mild en voorbijgaand en vereisten niet de stopzetting van de behandeling. Klinische belangrijke stijgingen (groter dan 3 maal ULN) traden op bij 0,8% van de patiënten die met atorvastatine werden behandeld. Deze stijgingen waren dosisafhankelijk en omkeerbaar bij alle patiënten.

Verhoogde creatinefosfokinase (CPK) concentraties (groter dan 3 maal ULN) traden op bij 2,5% van de patiënten die met atorvastatine werden behandeld, vergelijkbaar met andere inhibitoren van het HMG-CoA reductase in klinische studies. Concentraties hoger dan 10 maal ULN traden op bij 0,4% van de met atorvastatine behandelde patiënten (Zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Met atorvastatine behandelde pediatrische patiënten in de leeftijd van 10 tot 17 jaar hadden een profiel van ongewenste ervaringen dat over het algemeen ongeveer gelijk was aan dat van met placebo behandelde patiënten, waarbij de ongewenste ervaringen die in beide groepen het meest werden waargenomen, ongeacht de beoordeling van causaliteit, infecties waren. Er werd geen klinisch significant effect op de groei en geslachtsrijping waargenomen in een 3 jaar durend onderzoek, gebaseerd op de beoordeling van totale rijping en ontwikkeling, de beoordeling van het Tanner-stadium en de meting van lengte en gewicht. Het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel was bij pediatrische patiënten ongeveer gelijk aan het bekende veiligheidsprofiel van atorvastatine bij volwassen patiënten

De gegevensbank bevat gegevens over de veiligheid van 520 pediatrische patiënten die atorvastatine hebben gekregen, onder wie 7 patiënten die < 6 jaar oud waren, 121 patiënten die 6 tot 9 jaar oud waren en 392 patiënten die 10 tot 17 jaar waren.

Volgens de beschikbare gegevens zijn de frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen dezelfde als bij volwassenen.

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd met sommige statines:

- Seksuele disfunctie,
- Depressie

- Uitzonderlijke gevallen van interstitieel longlijden, vooral bij een langetermijnbehandeling (zie rubriek 4.4).
- Diabetes Mellitus: De frequentie zal afhangen van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchtere glykemie $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, geschiedenis van hypertensie).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou, Website: www.fagg.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er bestaat geen specifieke behandeling voor een overdosering van atorvastatine. Mocht een overdosering plaatsvinden, moet de patiënt symptomatisch worden behandeld en moeten indien nodig ondersteunende maatregelen worden genomen. De leverfunctietests moeten worden gemeten en de serum-CK-spiegel moet worden gemonitord. Gezien de sterke binding van atorvastatine aan plasmaproteïnen zal hemodialyse de atorvastatineklaring allicht niet significant verhogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lipidenmodificerende middelen, HMG-coA-reductaseremmers
ATC-code: C10A A05

Atorvastatine is een selectieve, competitieve remmer van het HMG-coA-reductase, het snelheidsbeperkende enzym dat 3-hydroxy-3-methylglutarylco-enzym A omzet in mevalonaat, een precursor van sterolen waaronder cholesterol. Triglyceriden en cholesterol in de lever worden ingebouwd in very low density lipoproteïnen (VLDL) en worden in het plasma vrijgegeven voor afgifte aan perifere weefsels. Low density lipoproteïne (LDL) wordt gevormd uit VLDL en wordt vooral gekataboliseerd via de receptor met hoge affiniteit voor LDL (LDL-receptor).

Atorvastatine verlaagt de plasmacholesterol en de serumconcentraties van de lipoproteïnen door remming van het HMG-coA-reductase en zodoende van de cholesterolbiosynthese in de lever en verhoogt het aantal LDL-receptoren op het oppervlak van de levercellen, waardoor er meer LDL wordt opgenomen en gekataboliseerd.

Atorvastatine verlaagt de LDL-productie en het aantal LDL-partikels. Atorvastatine resulteert in een sterke en aanhoudende toename van de LDL-receptoractiviteit en heeft een gunstig effect op de kwaliteit van de circulerende LDL-partikels. Atorvastatine is doeltreffend bij het verlagen van de LDL-C bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie, een populatie die gewoonlijk niet heeft gereageerd op vetverlagende middelen.

Atorvastatine verlaagde de totale cholesterolconcentratie (30% - 46%) en de concentraties van LDL-C

(41% - 61%), apolipoproteïne B (34% - 50%) en triglyceriden (14% - 33%) en verhoogde de HDL-C en de apolipoproteïne A1-spiegel in wisselende mate in een dosis-responsstudie. Die resultaten zijn consistent bij patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie, niet-familiale vormen van hypercholesterolemie en gemengde hyperlipidemie, met inbegrip van patiënten met niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus.

Het is bewezen dat een daling van de totale cholesterol, de LDL-C en apolipoproteïne B het risico op cardiovasculaire evenementen en de cardiovasculaire mortaliteit verlaagt.

Homozygote familiale hypercholesterolemie

In een multicentrische, open compassionate-usestudie van 8 weken met een optionele extensiefase van wisselende duur werden 335 patiënten opgenomen, van wie er 89 homozygote familiale hypercholesterolemie hadden. Bij die 89 patiënten bedroeg de gemiddelde procentuele daling van de LDL-C ongeveer 20%. Atorvastatine werd toegediend in een dosering tot 80 mg/dag.

Atherosclerose

In de REVERSAL-studie (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) werd het effect van een intensieve lipidenverlaging met atorvastatine 80 mg en van een standaard lipidenverlaging met pravastatine 40 mg op de coronaire atherosclerose geëvalueerd met behulp van intravasculaire echografie (IVEG) tijdens een angiografie bij patiënten met een coronaire ziekte. In deze multicentrische, gecontroleerde, gerandomiseerde en dubbelblinde klinische studie werd de IVEG gerealiseerd in het begin en na 18 maanden behandeling bij 502 patiënten. In de atorvastatinegroep (n = 253) was er geen progressie van de atherosclerose.

Het gemiddelde percentage verandering van het totale atheroomvolume (belangrijkste criterium van de studie), in vergelijking met de basiswaarden, bedroeg -0,4% (p=0,98) in de atorvastatinegroep en +2,7% (p=0,001) in de pravastatinegroep (n = 249). In vergelijking met pravastatine waren de effecten van atorvastatine statistisch significant (p=0,02). Het effect van de intensieve lipidenverlaging op de cardiovasculaire eindpunten (zoals de noodzaak van revascularisatie, niet-fataal myocardinfarct, coronaire dood) werd in deze studie niet onderzocht.

In de atorvastatinegroep werd het LDL-C gereduceerd tot een gemiddelde van 2,04 mmol/l $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30) vanaf de basiswaarde 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 28) en in de pravastatinegroep werd LDL-C gereduceerd tot een gemiddelde van 2,85 mmol/L $\pm$ 0,7 (110 mg/dl $\pm$ 26) vanaf de basiswaarde 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 26) (p<0,0001). Atorvastatine verminderde ook significant de gemiddelde totale cholesterolwaarden met 34,1% (pravastatine: -18,4%, p<0,0001), de gemiddelde triglyceridenwaarden met 20% (pravastatine: -6,8%, p<0,0009) en de gemiddelde apolipoproteïne B-waarden met 39,1% (pravastatine: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatine verhoogde de gemiddelde HDLcholesterol met 2,9% (pravastatine: +5,6%, p=NS). Een gemiddelde CRPreductie van 36,4% werd waargenomen in de atorvastatinegroep in vergelijking met een vermindering van 5,2% in de pravastatinegroep (p<0,0001).

De resultaten van deze studie werden bereikt met de dosering van 80 mg. Ze kunnen dus niet geëxtrapoleerd worden naar de lagere doseringen.

Het veiligheidsprofiel en de tolerantie waren in beide behandelingsgroepen vergelijkbaar.

Het effect van een intensieve verlaging van de lipiden op belangrijke cardiovasculaire eindpunten is in deze studie niet onderzocht. De klinische betekenis van deze beeldvormingsresultaten voor de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire evenementen is dan ook niet bekend.

Acuut coronair syndroom

In de MIRACL studie is atorvastatine 80 mg geëvalueerd bij 3086 patiënten (atorvastatine n=1538; placebo n=1548) met een acuut coronair syndroom (non-Q-wave infarct of instabiele angina pectoris). Met de behandeling werd begonnen in de acute fase na opname in het ziekenhuis en deze duurde 16 weken. Behandeling met 80 mg atorvastatine per dag verhoogde de tijd tot het vóórkomen van het gecombineerde primaire eindpunt, gedefinieerd als dood door alle oorzaken, niet fataal myocardiinfarct, reanimatie na hartstilstand of angina pectoris met bewijs van ischemie van de hartspier die ziekenhuisopname vereist. Dit indiceert een risicoverlaging van 16% (p=0,048). Dit was voornamelijk te danken aan een reductie van 26% van hernieuwde ziekenhuisopname voor angina pectoris met bewijs van ischemie van de hartspier (p=0,018). De andere secundaire eindpunten bereikten op zichzelf geen statistische significantie (overall: placebo 22,2%; atorvastatine 22,4%).

Het tolerantieprofiel van atorvastatine in de MIRACL studie was consistent met wat is beschreven in rubriek 4.8.

Preventie van cardiovasculaire ziekte

Het effect van atorvastatine op fataal en niet-fataal coronair hartlijden werd geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, de Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). De studie werd uitgevoerd bij patiënten van 40-79 jaar met hypertensie en zonder vroeger myocardiinfarct of behandeling voor angina en met een totale cholesterol $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Alle patiënten vertoonden minstens 3 van de vooraf gedefinieerde cardiovasculaire risicofactoren: mannelijk geslacht, leeftijd ≥ 55 jaar, roken, diabetes, voorgeschiedenis van CHL bij een eerstegraads verwante, TC/HDL-C > 6 , perifere vaatlijden, linkerventrikelhypertrofie, cerebrovasculair evenement in de voorgeschiedenis, specifieke ecg-afwijking, proteinurie/albuminurie. Niet alle patiënten die in de studie werden opgenomen, liepen een hoog risico op een eerste cardiovasculair evenement.

De patiënten werden behandeld met een antihypertensieve therapie (een behandeling met amlodipine of atenolol) en hetzij atorvastatine 10 mg per dag (n = 5.168) hetzij een placebo (n=5.137).

De absolute en relatieve daling van het risico met atorvastatine was als volgt:

Evenement	Daling van het relatieve risico (%)	Aantal evenementen (atorvastatine vs. placebo)	Daling van het absolute risico ¹ (%)	p-waarde
Fataal CHL plus niet-fataal MI	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Totaal cardiovasculaire evenementen en revascularisatieprocedures	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Totaal coronaire evenementen	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

¹Gebaseerd op een verschil in bruto frequentie van evenementen tijdens een mediane follow-up van 3,3 jaar.

CHL = coronair hartlijden; MI = myocardiinfarct.

De totale mortaliteit en de cardiovasculaire mortaliteit daalden niet significant (185 vs. 212 evenementen, $p=0,17$ en 74 vs. 82 evenementen, $p=0,51$). Bij een subgroepanalyse volgens het geslacht (81% mannen, 19% vrouwen) werd een gunstig effect van atorvastatine gezien bij mannen, maar niet bij vrouwen, mogelijk als gevolg van de lage frequentie van evenementen bij vrouwen. De totale en de cardiovasculaire mortaliteit waren numeriek hoger bij de vrouwelijke patiënten (38 vs. 30 en 17 vs. 12), maar het verschil was niet statistisch significant. Er was een significante interactie naargelang van de initiële antihypertensieve behandeling. Atorvastatine verlaagde het primaire eindpunt (fataal CHL plus niet-fataal MI) significant meer bij de patiënten die werden behandeld met amlodipine (HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), maar niet bij de patiënten die werden behandeld met atenolol (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Het effect van atorvastatine op fataal en niet-fataal cardiovasculair lijden werd ook onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische, placebogecontroleerde studie, de Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), bij patiënten van 40-75 jaar met type 2-diabetes, zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte en met een LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) en TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Alle patiënten vertoonden minstens 1 van de volgende risicofactoren: hypertensie, roken, retinopathie, microalbuminurie of macroalbuminurie.

De patiënten werden behandeld met atorvastatine 10 mg per dag ($n = 1.428$) of een placebo ($n = 1.410$) gedurende een mediane follow-up van 3,9 jaar.

De daling van het absolute en het relatieve risico met atorvastatine was als volgt:

Evenement	Daling van het relatieve risico (%)	Aantal evenementen (atorvastatine vs. placebo)	Daling van het absolute risico ¹ (%)	p-waarde
Ernstige cardiovasculaire evenementen (fataal en niet-fataal AMI, stil MI, acute sterfte aan CHL, instabiele angina, CABG, PTCA, revascularisatie, CVA)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
MI (fataal en niet-fataal AMI, stil MI)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
CVA (fataal en niet-fataal)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

¹ Gebaseerd op een verschil in de bruto frequentie van evenementen tijdens een mediane follow-up van 3,9 jaar.

AMI = acuut myocardinfarct; CABG = coronaire-overbruggingschirurgie; CHL = coronair hartlijden; MI = myocardinfarct; PTCA = percutane transluminale coronaire angioplastiek.

Er waren geen aanwijzingen van een verschil in therapeutisch effect naargelang van het geslacht of de leeftijd van de patiënt of de initiële LDL-C-spiegel. De sterfte vertoonde een gunstige trend (82 sterfgevallen in de placebogroep vs. 61 in de atorvastatinegroep, $p=0,0592$).

Recidief-CVA

In de SPARCL-studie (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) werd het effect van atorvastatine 80 mg per dag of een placebo op CVA geëvalueerd bij 4.731 patiënten die de afgelopen 6 maanden een CVA of transient ischaemic attack (TIA) hadden vertoond en geen voorgeschiedenis hadden van coronair hartlijden (CHL). 60% van de patiënten waren mannen. De

patiënten waren 21-92 jaar oud (gemiddelde leeftijd 63 jaar) en hadden een gemiddelde initiële LDL van 133 mg/dl (3,4 mmol/l). De gemiddelde LDL-C was 73 mg/dl (1,9 mmol/l) tijdens behandeling met atorvastatine en 129 mg/dl (3,3 mmol/l) tijdens behandeling met de placebo. De mediane follow-up was 4,9 jaar.

Atorvastatine 80 mg verlaagde het risico op het primaire eindpunt van fataal of niet-fataal CVA met 15% (HR 0,85; 95% BI, 0,72-1,00; $p=0,05$ of 0,84; 95% BI, 0,71-0,99; $p=0,03$ na correctie voor de initiële factoren) in vergelijking met de placebo. De totale mortaliteit was 9,1% (216/2.365) met atorvastatine versus 8,9% (211/2.366) met de placebo.

Bij een *post-hocanalyse* verlaagde atorvastatine 80 mg de incidentie van ischemisch CVA (218/2.365, 9,2% vs. 274/2.366, 11,6%, $p=0,01$) en verhoogde het de incidentie van hemorragisch CVA (55/2.365, 2,3% vs. 33/2.366, 1,4%, $p=0,02$) in vergelijking met de placebo.

- Het risico op hemorragisch CVA steeg bij de patiënten die voor inclusie in de studie al een hemorragisch CVA hadden doorgemaakt (7/45 met atorvastatine versus 2/48 met de placebo; HR 4,06; 95% BI, 0,84-19,57) en het risico op ischemisch CVA was vergelijkbaar in de twee groepen (3/45 met atorvastatine versus 2/48 met de placebo; HR 1,64; 95% BI, 0,27-9,82).
- Het risico op hemorragisch CVA was verhoogd bij patiënten die voor inclusie in de studie een lacunair infarct hadden ontwikkeld (20/708 met atorvastatine versus 4/701 met de placebo; HR 4,99; 95% BI, 1,71-14,61), maar het risico op ischemisch CVA daalde ook bij die patiënten (79/708 met atorvastatine versus 102/701 met de placebo; HR 0,76; 95% BI, 0,57-1,02). Het zou kunnen dat het netto risico op CVA stijgt bij patiënten met een vroeger lacunair infarct die atorvastatine 80 mg per dag krijgen.

De totale mortaliteit was 15,6% (7/45) met atorvastatine versus 10,4% (5/48) in de subgroep van patiënten met een hemorragisch CVA in de voorgeschiedenis. De totale mortaliteit was 10,9% (77/708) met atorvastatine versus 9,1% (64/701) met de placebo in de subgroep van patiënten met een lacunair infarct in de voorgeschiedenis.

Pediatrische patiënten

Heterozygote familiale hypercholesterolemie bij pediatrische patiënten van 6-17 jaar

Er werd een open studie van 8 weken uitgevoerd om de farmacokinetiek, de farmacodynamiek, de veiligheid en de tolerantie van atorvastatine te evalueren bij kinderen en adolescenten met een genetisch bewezen heterozygote familiale hypercholesterolemie en een initiële LDL-C ≥ 4 mmol/l. In totaal werden 39 kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar in de studie opgenomen. Cohorte A bestond uit 15 kinderen van 6 tot 12 jaar in Tannerstadium 1. Cohorte B bestond uit 24 kinderen van 10 tot 17 jaar in Tannerstadium ≥ 2 .

De initiële dosering van atorvastatine was 5 mg per dag van een kauwtablet in cohorte A en 10 mg per dag van een tabletvorm in cohorte B. De dosering van atorvastatine mocht worden verdubbeld als de proefpersoon de streef-LDL-C van $< 3,35$ mmol/l niet bereikte na 4 weken en als atorvastatine goed werd verdragen.

De gemiddelde waarden van LDL-C, TC, VLDL-C en apo B daalden na 2 weken bij alle proefpersonen. Bij de proefpersonen bij wie de dosering werd verdubbeld, werd al een verdere daling waargenomen bij de eerste evaluatie 2 weken na verhoging van de dosering. De gemiddelde

percentuele daling van de lipidenparameters was vergelijkbaar in beide cohorten, ongeacht of de patiënten verder de initiële dosering innamen dan wel of de initiële dosering werd verdubbeld. Na 8 weken bedroeg de percentuele daling van de LDL-C en de TC ten opzichte van de beginwaarde met de toegediende doseringen respectievelijk gemiddeld ongeveer 40% en 30%.

In een tweede open-label onderzoek met één groep werden 271 kinderen, jongens en meisjes, met heterozygote familiale hypercholesterolemie (HeFH) in de leeftijd van 6-15 jaar opgenomen en gedurende maximaal drie jaar behandeld met atorvastatine. Voor opname in het onderzoek waren bevestigde HeFH en als uitgangswaarde een LDL-C-gehalte ≥ 4 mmol/l (ongeveer 152 mg/dl) vereist. Er werden 139 kinderen met een Tanner-ontwikkelingsstadium 1 (over het algemeen met een spreiding van de leeftijd van 6-10 jaar) in het onderzoek opgenomen. De dosering van atorvastatine (eenmaal daags) werd ingesteld op 5 mg (kauwtablet) bij kinderen die jonger waren dan 10 jaar. Kinderen van 10 jaar en ouder werden ingesteld op 10 mg atorvastatine (eenmaal daags). Alle kinderen konden naar hogere doses titreren om een streefwaarde $< 3,35$ mmol/l LDL-C te bereiken. De gemiddelde gewogen dosis voor kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 9 jaar was 19,6 mg en de gemiddelde gewogen dosis voor kinderen van 10 jaar en ouder was 23,9 mg. De gemiddelde (+/- SD) uitgangswaarde van LDL-C was 6,12 (1,26) mmol/l; dit was ongeveer 233 (48) mg/dl. Zie voor de uiteindelijke resultaten tabel 3 hieronder.

De gegevens waren consistent met geen effect van het geneesmiddel op de groei- en ontwikkelingsparameters (d.w.z. lengte, gewicht, BMI, Tanner-stadium, beoordeling van de totale rijping en ontwikkeling door de onderzoeker) bij pediatrische en adolescente patiënten met HeFH die in het 3 jaar durende onderzoek werden behandeld met atorvastatine. Er werd geen door de onderzoeker beoordeeld effect van het geneesmiddel vastgelegd per bezoek op lengte, gewicht, BMI per leeftijd of per geslacht.

TABEL 3 Lipideverlagende effecten van atorvastatine bij adolescente jongens en meisjes met heterozygote familiale hypercholesterolemie (mmol/l)

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

TC = totaal cholesterol; LDL-C = 'low density'-cholesterol-C; HDL-C = 'high density'-cholesterol-C; TG = triglyceriden; Apo B = apolipoproteïne B; bij "Maand 36/ET" zijn de gegevens van het laatste bezoek opgenomen voor patiënten die hun deelname voor het geplande tijdstip van 36 maanden beëindigden en de gegevens van de volledige 36 maanden voor patiënten die hun deelname van 36 maanden voltooiden; "*" = N in maand 30 was voor deze parameter 207; "**" = N bij uitgangswaarde was voor deze parameter 270; "***" = N in maand 36/ET was voor deze parameter 243; "#" = g/l voor Apo B.

Heterozygote familiale hypercholesterolemie bij pediatrische patiënten van 10-17 jaar

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie gevolgd door een open fase werden 187 jongens en meisjes die hun maandstonden al hadden, van 10-17 jaar (gemiddelde leeftijd 14,1 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (FH) of ernstige hypercholesterolemie gerandomiseerd naar atorvastatine (n = 140) of een placebo (n=47) gedurende 26 weken en daarna kregen ze allemaal atorvastatine gedurende 26 weken. De dosering van atorvastatine (eenmaal per dag) was 10 mg de

eerste 4 weken en werd verhoogd tot 20 mg als de LDL-C-spiegel $> 3,36$ mmol/l was.

Atorvastatine verlaagde de plasmaconcentraties van totale C, LDL-C, triglyceriden en apolipoproteïne B significant tijdens de dubbelblinde fase van 26 weken. De gemiddelde LDL-C-waarde die met de behandeling werd verkregen tijdens de dubbelblinde fase van 26 weken, was 3,38 mmol/l (spreiding: 1,81-6,26 mmol/l) in de atorvastatinegroep en 5,91 mmol/l (spreiding: 3,93-9,96 mmol/l) in de placebogroep.

In een andere pediatrische studie met atorvastatine versus colestipol bij patiënten van 10-18 jaar met hypercholesterolemie werd aangetoond dat atorvastatine (N=25) de LDL-C na 26 weken significant verlaagde ($p < 0,05$) in vergelijking met colestipol (N=31).

In een compassionate-usestudie bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie (met inbegrip van homozygote hypercholesterolemie) werden 46 pediatrische patiënten opgenomen die werden behandeld met atorvastatine in een dosering die werd verhoogd naargelang van de respons (sommige proefpersonen kregen 80 mg atorvastatine per dag). De studie duurde 3 jaar: de LDL-cholesterol daalde met 36%.

De langetermijndoeltreffendheid van een behandeling met atorvastatine tijdens de kinderjaren bij het verlagen van de morbiditeit en de mortaliteit op volwassen leeftijd werd niet aangetoond.

Het Europese Geneesmiddelenbureau heeft afstand genomen van de verplichting om de resultaten voor te leggen van studies met atorvastatine bij kinderen van 0 tot minder dan 6 jaar bij de behandeling van heterozygote hypercholesterolemie en bij kinderen van 0 tot minder dan 18 jaar bij de behandeling van homozygote familiale hypercholesterolemie, gecombineerde (gemengde) hypercholesterolemie, primaire hypercholesterolemie en bij de preventie van cardiovasculaire voorvallen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Atorvastatine wordt snel geabsorbeerd na orale toediening. De maximale plasmaconcentraties (C_{max}) worden binnen 1 tot 2 uur bereikt. De mate van absorptie stijgt in verhouding tot de dosering van atorvastatine. Na orale toediening bedraagt de biologische beschikbaarheid van atorvastatine filmomhulde tabletten 95% tot 99% in vergelijking met de orale oplossing. De absolute biologische beschikbaarheid van atorvastatine is ongeveer 12% en de systemische beschikbaarheid van HMG-coA-reductaseremmende activiteit is ongeveer 30%. De lage systemische beschikbaarheid wordt toegeschreven aan de presystemische klaring in het maag-darmslijmvlies en/of een eerstepassagemetabolisme in de lever.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume van atorvastatine is ongeveer 381 l. Atorvastatine bindt zich voor $\geq 98\%$ aan plasmaproteïnen.

Metabolisme

Atorvastatine wordt door cytochroom P450 3A4 gemetaboliseerd tot ortho- en parahydroxyderivaten en allerlei bètaoxidatieproducten. Naast andere wegen worden die producten verder gemetaboliseerd door conjugatie met glucuronzuur. *In vitro* is de remming van het HMG-coA-reductase door ortho- en parahydroxymetabolieten equivalent aan de remming door atorvastatine.

Ongeveer 70% van de circulerende HMG-coA-reductaseremmende activiteit wordt toegeschreven aan actieve metabolieten.

Eliminatie

Atorvastatine wordt vooral via de gal geëlimineerd na hepatisch en/of extrahepatisch metabolisme. Het geneesmiddel blijkt echter geen significante enterohepatische recirculatie te ondergaan. De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd van atorvastatine bij de mens is ongeveer 14 uur. De halfwaardetijd van de HMG-coA-reductaseremmende activiteit is ongeveer 20 tot 30 uur door de bijdrage van actieve metabolieten.

Atorvastatine is een substraat van de levertransporters, de organisch anion-transporterend polypeptide 1B1 (OATP1B1) en 1B3 (OATP1B3) -transporter. Metabolieten van atorvastatine zijn substraten van OATP1B1. Atorvastatine is ook geïdentificeerd als substraat van de effluxtransporters 'multi-drug resistance' eiwit 1 (MDR1) en 'breast cancer resistance protein' (BCRP), waardoor de intestinale absorptie en biliaire klaring van atorvastatine beperkt kan worden.

Speciale populaties

Ouderen

De plasmaconcentraties van atorvastatine en zijn actieve metabolieten zijn hoger bij gezonde oudere proefpersonen dan bij jongvolwassenen, terwijl de effecten op de lipiden vergelijkbaar waren met wat werd gezien bij jongere patiënten.

Pediatrische patiënten:

In een open studie van 8 weken werden pediatrische patiënten (leeftijd 6-17 jaar) in Tannerstadium 1 (N=15) of Tannerstadium ≥ 2 (N=24) met heterozygote familiale hypercholesterolemie en een initiële LDL-C ≥ 4 mmol/l behandeld met respectievelijk 5 of 10 mg van een kauwtablet en 10 of 20 mg van filmomhulde atorvastatinetabletten eenmaal per dag. Het lichaamsgewicht was de enige significante co-variabele in het atorvastatinepopulatie FK-model. De orale klaring van atorvastatine gecorrigeerd voor het lichaamsgewicht bij pediatrische patiënten was blijkaar vergelijkbaar met die bij volwassenen. Er werd een consistente daling van de LDL-C en de TC waargenomen binnen de spreiding van blootstelling aan atorvastatine en o-hydroxyatorvastatine.

Geslacht

De concentraties van atorvastatine en zijn actieve metabolieten bij vrouwen verschillen van die bij mannen (vrouwen: $C_{\max}$ ongeveer 20% hoger en AUC ongeveer 10% lager). Die verschillen waren niet klinisch significant en er waren dan ook geen klinisch significante verschillen in de effecten op de lipiden tussen mannen en vrouwen.

Nierinsufficiëntie

Nierziekte heeft geen invloed op de plasmaconcentraties of de effecten op de lipiden van atorvastatine en zijn actieve metabolieten.

Leverinsufficiëntie

De plasmaconcentraties van atorvastatine en zijn actieve metabolieten waren merkelijk hoger ($C_{\max}$ ongeveer 16-maal hoger en AUC ongeveer 11-maal hoger) bij patiënten met chronisch alcoholisch leverlijden (Child-Pugh B).

SLC1B1- polymorfisme

De opname door de lever van alle HMG-CoA-reductaseremmers met inbegrip van atorvastatine verloopt via de OATP1B1-transporter. Bij patiënten met SLC1B1-polymorfisme is er een risico op

hogere blootstelling aan atorvastatine, wat kan leiden tot een hoger risico op rabdomyolyse (zie rubriek 4.4). Polymorfisme van het gen dat codeert voor OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), ging gepaard met een 2,4-maal hogere blootstelling aan atorvastatine (AUC) dan bij proefpersonen zonder die variant van het genotype (c.521TT). Een genetisch gestoorde opname van atorvastatine door de lever is ook mogelijk bij deze patiënten. Het is niet bekend welke gevolgen dat kan hebben voor de doeltreffendheid.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Atorvastatine had geen mutageen of clastogeen potentieel in een batterij van 4 *in-vitro*tests en 1 *in-vivo*test. Atorvastatine is niet carcinogeen gebleken bij ratten, maar hoge doses bij muizen (die resulteerden in 6-11 keer de AUC_{0-24 uur} die bij de mens wordt bereikt met de hoogste aanbevolen dosering) veroorzaakten hepatocellulaire adenomen bij mannetjesdieren en hepatocellulaire carcinomen bij wijfjesdieren.

Er zijn aanwijzingen uit dierexperimenteel onderzoek dat HMG-CoA-reductaseremmers invloed kunnen hebben op de ontwikkeling van embryo's of foetussen. Bij ratten, konijnen en honden had atorvastatine geen effect op de vruchtbaarheid en was het niet teratogeen. Bij toediening van doses die toxisch waren voor de moederdieren, werd echter foetale toxiciteit waargenomen bij ratten en konijnen. De ontwikkeling van de jongen van ratten verliep trager en de postnatale overleving was korter tijdens blootstelling van de moederdieren aan hoge doses atorvastatine. Bij ratten zijn er aanwijzingen van placentaire transfer. Bij ratten zijn de plasmaconcentraties van atorvastatine vergelijkbaar met die in de moedermelk. Het is niet bekend of atorvastatine of zijn metabolieten in humane moedermelk worden uitgescheiden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

10 mg, 20 mg, 40 mg en 80 mg filmomhulde tabletten:

Kern:

Microkristallijne cellulose
Calciumcarbonaat
Lactose (als monohydraat)
Croscarmellose natrium
Hydroxypropylcellulose
Polysorbaat 80
Magnesiumstearaat

Omhulling:

Hypromellose
Macrogol 6000
Titaniumdioxide (E 171)

30 mg en 60 mg filmomhulde tabletten:

Kern:

Natriumlaurylsulfaat
Microkristallijne cellulose
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Maiszetmeel gepregelatiniseerd
Trometamol
Geel ijzeroxide (E 172)
Magnesiumstearaat
Talk
Natriumzetmeelglycolaat (type A)

Omhulling:

Natriumcarmellose
Glycerol
Trometamol
Natriumlaurylsulfaat
Hydroxyethylcellulose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar
Houdbaarheid na eerste opening van de fles: 6 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 mg, 20 mg, 40 mg en 80 mg filmomhulde tabletten:

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in aluminium/aluminium blisterverpakkingen of in PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakkingen die in een kartonnen doos of in HDPE-flessen met dop (inclusief droogmiddel) zitten.

30 mg en 60 mg filmomhulde tabletten:

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in aluminium/aluminium blisterverpakkingen en zitten in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

Aluminium/aluminium blisterverpakking:

10 mg filmomhulde tabletten: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 63, 90, 91, 100
20 mg filmomhulde tabletten: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 63, 90, 91, 100
30 mg filmomhulde tabletten: 7, 30, 90, 100
40 mg filmomhulde tabletten: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 63, 90, 91, 100
60 mg filmomhulde tabletten: 7, 30, 50, 90, 100
80 mg filmomhulde tabletten: 7, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100

PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakking:

10 mg film-coated tablets: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 63, 90, 100
20 mg film-coated tablets: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 63, 90, 100

40 mg film-coated tablets; 7, 14, 28, 30, 56, 60, 63, 90, 100
80 mg film-coated tablets; 30, 50, 60, 90, 100

Flesverpakking:
100, 250 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens , Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Atorasat 10 mg filmomhulde tabletten (Aluminium/aluminium blister): BE374437
Atorasat 10 mg filmomhulde tabletten (PVC/PE/PVDC/aluminium blister): BE580577
Atorasat 10 mg filmomhulde tabletten (HDPE fles): BE580560
Atorasat 20 mg filmomhulde tabletten (Aluminium/aluminium blister): BE374446
Atorasat 20 mg filmomhulde tabletten (PVC/PE/PVDC/aluminium blister): BE580595
Atorasat 20 mg filmomhulde tabletten (HDPE fles): BE580586
Atorasat 30 mg filmomhulde tabletten (Aluminium/aluminium blister): BE434332
Atorasat 40 mg filmomhulde tabletten (Aluminium/aluminium blister): BE374455
Atorasat 40 mg filmomhulde tabletten (PVC/PE/PVDC/aluminium blister): BE580613
Atorasat 40 mg filmomhulde tabletten (HDPE fles): BE580604
Atorasat 60 mg filmomhulde tabletten (Aluminium/aluminium blister): BE434341
Atorasat 80 mg filmomhulde tabletten (Aluminium/aluminium blister): BE374464
Atorasat 80 mg filmomhulde tabletten (PVC/PE/PVDC/aluminium blister): BE580631
Atorasat 80 mg filmomhulde tabletten (HDPE fles): BE580622

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29/07/2010
Datum van laatste verlenging: 18/06/2014

10. DATUM VAN HERZIENING - GOEDKEURING VAN DE TEKST

10/2020