

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atorvastatin Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten  
Atorvastatin Sandoz 20 mg filmomhulde tabletten  
Atorvastatin Sandoz 40 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof(fen) met bekend effect:

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

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

Hulpstof(fen) met bekend effect:

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

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

Hulpstof(fen) met bekend effect:

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

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

*10 mg filmomhulde tabletten:*

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met de inscriptie "A10" aan één zijde, effen aan de andere zijde.

*20 mg filmomhulde tabletten:*

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met de inscriptie "A20" aan de ene zijde en een breukstreep aan de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

*40 mg filmomhulde tabletten:*

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe filmomhulde tablet met de inscriptie "A40" aan de ene zijde en een kruisvormige breukstreep aan de andere zijde.

De tablet kan in vier gelijke doses worden gedeeld.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie:

Atorvastatin Sandoz is geïndiceerd in aanvulling op een dieet voor de verlaging van verhoogde totale cholesterol (total-C), LDL-cholesterol (LDL-C), 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 (overeenstemmend met type IIa en type IIb van de classificatie van Fredrickson), als de respons op dieet en andere niet-farmacologische maatregelen inadequaat is.

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

#### Preventie van hart- en vaataandoeningen

Preventie van cardiovasculaire evenementen bij volwassen patiënten die een hoog risico lopen op een eerste cardiovasculair evenement (zie rubriek 5.1), als 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 Atorvastatin Sandoz krijgt, en moet dat dieet blijven volgen tijdens de behandeling met Atorvastatin Sandoz.

De dosering moet voor elke patiënt afzonderlijk worden aangepast op basis de initiële LDL-C-spiegels, het doel van de behandeling en de respons van de patiënt.

De gebruikelijke startdosering is 10 mg éénmaal per dag. Het aanpassen van de dosering moet gebeuren met intervallen van 4 weken of langer. De maximumdosering is 80 mg éénmaal per dag.

#### Primaire hypercholesterolemie en gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie

De meeste patiënten zijn onder controle met Atorvastatin Sandoz 10 mg éénmaal per dag. Een therapeutische respons wordt duidelijk binnen 2 weken en de maximale therapeutische respons wordt gewoonlijk binnen 4 weken bereikt. De respons blijft gehandhaafd tijdens chronische behandeling.

#### Heterozygote familiale hypercholesterolemie

De patiënten dienen te worden opgestart met Atorvastatin Sandoz 10 mg per dag. De dosering moet voor elke patiënt afzonderlijk worden bepaald en om de 4 weken aangepast tot 40 mg per dag. Daarna kan de dosering worden verhoogd tot een maximum van 80 mg per dag of kan een galzuurbindend middel worden gecombineerd met 40 mg atorvastatine éénmaal per dag.

#### Homozygote familiale hypercholesterolemie

Er bestaan maar beperkte gegevens (zie rubriek 5.1).

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

#### Preventie van hart- en vaataandoeningen

In de primaire-preventiestudies was de dosering 10 mg/dag. Hogere doseringen kunnen noodzakelijk zijn om (LDL-)cholesterolspiegels te bereiken volgens de huidige richtlijnen.

#### Nierinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de dosering vereist (zie rubriek 4.4).

#### Leverinsufficiëntie

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

#### Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

Bij patiënten die de antivirale middelen elbasvir/grazoprevir tegen hepatitis C of letermovir voor de profylaxe van een cytomegalovirusinfectie gelijktijdig met atorvastatine innemen, dient de dosis atorvastatine niet hoger te zijn dan 20 mg/dag (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### Ouderen

De doeltreffendheid en de veiligheid bij patiënten ouder dan 70 jaar die de aanbevolen doseringen gebruiken, zijn vergelijkbaar met wat in de algemene bevolking wordt gezien.

#### 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 of ouder met heterozygote familiale hypercholesterolemie bedraagt de aanbevolen startdosis 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 geïndiceerd bij de behandeling van patiënten jonger dan 10 jaar. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

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

#### Wijze van toediening

Atorvastatin Sandoz is bestemd voor orale toediening. Elke dagdosis van atorvastatine wordt volledig in één keer gegeven en mag op elk uur van de dag worden ingenomen, met of zonder voedsel.

### **4.3 Contra-indicaties**

Atorvastatin Sandoz is gecontra-indiceerd bij patiënten:

- met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor 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 normale bovengrens
- tijdens de zwangerschap, gedurende de borstvoeding en bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen en geen geschikt voorbehoedmiddel gebruiken (zie rubriek 4.6).
- behandeld met de antivirale middelen glecaprevir/pibrentasvir tegen hepatitis C

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Leverinsufficiëntie

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-maal de bovenste limiet van het normale, wordt een verlaging van de dosering of stopzetting van Atorvastatin Sandoz aanbevolen (zie rubriek 4.8).

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Atorvastatin Sandoz bij patiënten die aanzienlijke hoeveelheden alcohol drinken en/of een voorgeschiedenis van leverlijden hebben.

##### Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)

Bij een post-hocanalyse van CVA-subtypes bij patiënten zonder coronair hartlijden (CHL) die een recent CVA of transient ischemic attack (TIA) hadden doorgemaakt, was er een hogere incidentie van hemorragisch CVA bij patiënten die waren gestart op atorvastatine 80 mg, dan in de placebogroep. Het verhoogde risico werd vooral waargenomen bij de patiënten met een vroeger hemorragisch CVA of lacunair infarct bij inclusie in de studie. Bij patiënten met een vroeger hemorragisch CVA of lacunair infarct is de risico-batenverhouding van atorvastatine 80 mg onzeker en moet zorgvuldig rekening worden gehouden met het mogelijke risico op hemorragisch CVA voor de 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 rabdomyolyse, een mogelijk levensbedreigende aandoening die wordt gekenmerkt door sterk verhoogde creatinekinasespiegels (CK) (> 10-maal BLN), myoglobinemie en myoglobulinurie, die kan leiden tot nierfalen.

Er zijn zeer zeldzame meldingen gedaan van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gedurende of na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door aanhoudende proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatin kinase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling, een positief anti-HMG-CoA-reductase antilichaam en verbetering door immunosuppressieve middelen.

In enkele gevallen is gemeld dat statines de novo myasthenia gravis of oculaire myasthenia kunnen veroorzaken of verergeren (zie rubriek 4.8). Atorvastatin Sandoz moet worden gestaakt in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

##### Voor de behandeling

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van atorvastatine bij patiënten met factoren die predisponeren tot rabdomyolyse. In de volgende situaties moet de CK-spiegel worden gemeten voor de start van de behandeling met het statine:

- Nierinsufficiëntie
- Hypothyroïdie
- Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van hereditaire spieraandoeningen
- Voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of een fibraat
- Voorgeschiedenis van leverziekte en/of bij consumptie van aanzienlijke hoeveelheden alcohol
- Bij ouderen (leeftijd > 70 jaar) moet de noodzaak van een dergelijke meting in overweging worden genomen bij aanwezigheid van andere factoren die predisponeren voor rabdomyolyse
- Situaties waarin een stijging van de plasmaconcentraties kan optreden, 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-spiegels in het begin significant verhoogd zijn ( $> 5$ -maal de BLN), mag de behandeling niet worden gestart.

#### Meting van creatinekinase

Creatinekinase (CK) mag niet worden gemeten na een zware inspanning of als er een andere plausibele oorzaak voor een CK-stijging is, omdat dat de interpretatie van de waarden bemoeilijkt. Als de CK-spiegel voor de start van de behandeling significant verhoogd is ( $> 5$ -maal BLN), moet de CK 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 de CK-spiegel worden gemeten. Als de CK-spiegel significant verhoogd is ( $> 5$ -maal 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 toediening van een ander statine worden overwogen in de laagste dosering en onder nauwgezet toezicht.
- 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) (bijv. boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erytromycine, niacine of ezetimibe. Indien mogelijk moeten andere geneesmiddelen (die geen interacties aangaan) worden overwogen in plaats van deze geneesmiddelen.

Het risico op myopathie en/of rhabdomyolyse kan zijn verhoogd door gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers (bijv. atorvastatine) en daptomycine (zie rubriek 4.5). Het moet overwogen worden om dit middel tijdelijk te onderbreken bij patiënten die daptomycine gebruiken, tenzij de voordelen van gelijktijdige toediening opwegen tegen het risico. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moeten de CK-spiegels 2 tot 3 keer per week worden gemeten en moeten patiënten nauwlettend worden gemonitord op tekenen of symptomen die op myopathie zouden kunnen wijzen.

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 Atorvastatin Sandoz 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

Met sommige statines zijn gevallen van interstitieel longlijden gerapporteerd, vooral bij een langetermijnbehandeling (zie rubriek 4.8). Mogelijke symptomen daarvan zijn dyspneu, niet-productieve hoest en achteruitgang van de algemene gezondheid (vermoeidheid, vermagering en koorts). Bij vermoeden van interstitieel longlijden 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/m<sup>2</sup>, verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten klinisch en biochemisch worden gevolgd conform de nationale richtlijnen.

#### Hulpstoffen

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

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

### **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 de effluxtransporters ‘P-glycoprotein’ (P-gp) 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 rubrieken 4.3 en 4.4).

#### CYP3A4-remmers

Het is bewezen dat krachtige CYP3A4-remmers kunnen leiden tot sterk verhoogde concentraties van atorvastatine (zie verder tabel I en specifieke informatie). 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 indien 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).

Matig krachtige 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 remt 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 matig krachtige CYP3A4-remmers. Een geschikte klinische controle wordt aanbevolen na het starten of na aanpassing van de dosering van de remmer.

#### CYP3A4-inductoren

Concomitante toediening van atorvastatine en cytochroom P450 3A-inductoren (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 is gegaan 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 doeltreffendheid.

#### Transporterremmers

Remmers van transportproteïnen kunnen de systemische blootstelling aan atorvastatine verhogen. Ciclosporine en letermovir zijn beide transportremmers die betrokken zijn bij de verwijdering van atorvastatine, d.w.z. OATP1B1/1B3, P-gp, en BCRP, wat leidt tot een verhoogde systemische blootstelling aan atorvastatine (zie tabel 1). Het effect van remming van hepatische opnametransporters op de blootstelling van atorvastatine in de hepatocyten is niet bekend. Als concomitante toediening niet kan worden vermeden, verdient het aanbeveling de dosis te verlagen en de patiënten klinisch te volgen op doeltreffendheid (zie tabel 1).

Gebruik van atorvastatine wordt niet aanbevolen bij patiënten die letermovir innemen bij gelijktijdige toediening met ciclosporine (zie rubriek 4.4).

#### Gemfibrozil/fibrinezuurderivaten

Het gebruik van fibraten alleen ging in enkele gevallen 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 die patiënten wordt aanbevolen.

### Colestipol

De plasmaconcentraties van atorvastatine en zijn actieve metabolieten waren lager (ratio van de concentratie atorvastatine: 0,74) bij gelijktijdige toediening van colestipol en atorvastatine. De effecten op de lipiden waren echter groter bij gelijktijdige toediening van atorvastatine en colestipol dan bij toediening van Atorvastatin Sandoz of colestipol alleen.

### Fusidinezuur

Het risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse, kan verhoogd worden door de gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur en statines. Het mechanisme van deze interactie (farmacodynamisch, farmacokinetisch of beide) is nog onbekend. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (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.

### Daptomycine

Gevalen van myopathie en/of rhabdomyolyse zijn gemeld bij gelijktijdige toediening van HMG-CoA-reductaseremmers (bijv. atorvastatine) met daptomycine. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, wordt passende klinische monitoring aanbevolen (zie rubriek 4.4).

### Effect van atorvastatine op gelijktijdige toediening geneesmiddelen

#### 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 met een oraal anticonceptivum veroorzaakte een stijging van de plasmaconcentraties van norethindron en ethinyloestradiol.

#### 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 protrombinetijd met ongeveer 1,7 seconden tijdens de eerste 4 dagen van toediening; de protrombinetijd werd weer normaal na minder dan 15 dagen behandeling met atorvastatine. Hoewel er slechts zeer zeldzame gevallen van klinisch significante interacties met anticoagulantia zijn gerapporteerd, moet de protrombinetijd worden gemeten voor het starten van atorvastatine bij patiënten die coumarineanticoagulantia innemen, en vaak genoeg in het begin van de behandeling om ervoor te zorgen dat er geen significante afwijking van de protrombinetijd optreedt. Zodra een stabiele protrombinetijd gedocumenteerd is, kan de protrombinetijd 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 gevolgd. Een behandeling met atorvastatine is niet gepaard gegaan met bloedingen of veranderingen van de protrombinetijd bij patiënten die geen anticoagulantia innamen.

### Pediatrische populatie

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

### Geneesmiddeleninteractie

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

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel en toedieningsschema	Atorvastatine		
	Dosering (mg)	Ratio van AUC <sup>&amp;</sup>	Klinische aanbeveling <sup>#</sup>
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, niet meer dan 10 mg atorvastatine per dag geven. Klinische controle van die patiënten wordt aanbevolen.
Telaprevir 750 mg 1x/8u, 10 dagen	20 mg, 1x	7, 9	
Ciclosporine 5,2 mg/kg/dag, stabiele dosering	10 mg 1x/d gedurende 28 dagen	8,7	
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 die 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), dagen 4-18, 30 min na toediening van atorvastatine	40 mg 1x/d gedurende 4 dagen	3,9	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 die patiënten aanbevolen.
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	
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 2 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 (gelijktijdig 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	40mg, 1x	1,35	Lagere startdosering en klinische controle van deze patiënten worden aanbevolen.
Fenofibraat 160 mg 1x/d, 7 dagen	40mg, 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	Lagere startdosering en klinische controle van deze patiënten wordt aanbevolen. De dosis atorvastatine mag niet hoger zijn dan een dagelijkse dosis van 20 mg tijdens gelijktijdige toediening met boceprevir.
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.
Letemovir 480 mg eenmaal daags, 10 dagen	20 mg enkelvoudige dosis	3,29	De dosis van atorvastatine dient niet hoger te zijn dan een dagelijkse dosis van 20 mg tijdens gelijktijdige toediening met producten die letemovir 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 een 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 orthohydroxymetabooliet met 20,4%. Grote hoeveelheden grapefruitsap (meer dan 1,2 l per dag gedurende 5 dagen) verhoogden de AUC van atorvastatine met factor 2,5 en de AUC van het actief product (atorvastatine en metabolieten) en HMG-CoA-reductaseremmers 1,3-voudig.

\*\* Ratio gebaseerd op een enkel staal dat 8-16 uur na de dosis werd afgenomen.

1x/d = éénmaal per dag; SD = eenmalige 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	Fosamprenavir 700 mg 2x/d /	0,99**	Geen specifieke aanbeveling

gedurende 4 dagen	ritonavir 100 mg 2x/d, 14 dagen		
-------------------	---------------------------------	--	--

- & 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 = éénmaal 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

Atorvastatin Sandoz is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). De veiligheid bij zwangere vrouwen is niet aangetoond. 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 van mevalonaat verlagen. Mevalonaat is een precursor van de cholesterolbiosynthese. Atherosclerose is een chronisch proces en onderbreking van vetverlagende geneesmiddelen tijdens de zwangerschap zou normaliter weinig invloed mogen hebben op het langetermijnrisico bij primaire hypercholesterolemie.

Daarom mag Atorvastatin Sandoz niet worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn, zwangerschap willen worden of vermoeden dat ze zwanger zijn. De behandeling met Atorvastatin Sandoz 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 Atorvastatin Sandoz 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 van het vermogen om machines te bedienen**

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

In de gegevensbank van placebogecontroleerde studies met atorvastatine, die de gegevens bevat van 16.066 (8.755 atorvastatine vs. 7.311 placebo) patiënten die werden behandeld gedurende gemiddeld 53 weken, heeft 5,2% van de patiënten in de atorvastatinegroep de behandeling stopgezet wegens bijwerkingen, tegen 4,0% van de patiënten in de placebogroep.

Op basis van gegevens van klinische studies en uitgebreide postmarketingervaring geeft de volgende tabel het bijwerkingsprofiel van atorvastatine.

Geraamde reactiefrequenties worden gerangschikt volgens de volgende conventie: vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), frequentie onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

#### Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: nasofaryngitis.

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: trombocytopenie.

#### Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: allergische reacties.

Zeer zelden: anafylaxie.

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: hyperglycemie.

Soms: hypoglycemie, gewichtstoename, anorexie.

#### Psychische stoornissen

Soms: nachtmerrie, insomnie.

#### Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn

Soms: duizeligheid, paresthesie, hypesthesie, dysgeusie, geheugenverlies.

Zelden: perifere neuropathie.

Niet bekend: myasthenia gravis.

#### Oogaandoeningen

Soms: wazig zicht.

Zelden: gezichtsstoornis.

Niet bekend: oculaire myasthenie.

#### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: tinnitus

Zeer zelden: gehoorverlies.

#### Bloedvataandoeningen

Zelden: Vasculitis

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: faryngolaryngeale pijn, epistaxis.

#### Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: constipatie, flatulentie, dyspepsie, nausea, diarree.

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

#### Lever- en galaandoeningen

Soms: hepatitis.

Zelden: cholestase.

Zeer zelden: leverfalen.

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: urticaria, huiduitslag, pruritus, alopecia.

Zelden: angioneurotisch oedeem, bulleuze dermatitis waaronder erythema multiforme, Stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse en Lichenoïde geneesmiddelreactie.

### Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

Vaak: spierpijn, gewrichtspijn, pijn in de extremiteit, spierspasmen, gewrichtszwelling, rugpijn.

Soms: nekpijn, vermoeide spieren.

Zelden: myopathie, myositis, rhabdomyolyse, spierscheur, tendinopathie, soms gecompliceerd met een scheur.

Zeer zelden: lupusachtig syndroom.

Frequentie niet bekend: immuunmediëerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4).

### Voortplantingsstelsel- en borststoornissen

Zeer zelden: gynaecomastie.

### Algemene stoornissen en toedieningsplaatsstoornissen

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

### Onderzoeken

Vaak: abnormale leverfunctietests, stijging creatinekinase in het bloed.

Soms: urine positief op witte bloedcellen.

Zoals met andere HMG-coA-reductaseremmers werden verhoogde serumtransaminasen gerapporteerd bij patiënten die atorvastatine kregen. Die veranderingen waren gewoonlijk licht, van voorbijgaande aard en vereisten geen onderbreking van de behandeling. Klinisch belangrijke (> 3 keer de normale bovengrens) stijgingen van de serumtransaminasen kwamen voor bij 0,8% van de patiënten op atorvastatine. Deze stijgingen waren dosisafhankelijk en waren bij alle patiënten reversibel.

Een verhoogde serumcreatininespiegel (CK), hoger dan 3-maal normale bovengrens, kwam voor bij 2,5% van de patiënten op atorvastatine, vergelijkbaar met andere HMG-coA-reductaseremmers in klinische studies. Spiegel hoger dan 10 keer de normale bovengrens werden waargenomen bij 0,4% van de patiënten die werden behandeld met atorvastatine (zie rubriek 4.4).

### Pediatrische populatie

Met atorvastatine behandelde pediatrie 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 pediatrie patiënten ongeveer gelijk aan het bekende veiligheidsprofiel van atorvastatine bij volwassen patiënten.

De gegevensbank omvat klinische gegevens over de veiligheid van 520 pediatrie patiënten die atorvastatine kregen, waaronder 7 patiënten van < 6 jaar, 121 patiënten waren in de leeftijdsgroep van 6 tot 9 jaar en 392 patiënten waren in de leeftijdsgroep van 10 tot 17 jaar.

Te oordelen naar de beschikbare gegevens zijn de frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen naar verwachting dezelfde als bij volwassenen.

De volgende bijwerkingen zijn 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 glycemie  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI > 30kg/m<sup>2</sup>, 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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, [www.fagg.be](http://www.fagg.be), Afdeling Vigilantie: Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Overdosering**

Er bestaat geen specifieke behandeling voor een overdosering van Atorvastatin Sandoz. Mocht een overdosering optreden, dan 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 klaring van atorvastatine allicht niet significant verhogen. Atorvastatin Sandoz

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: lipidenmodificerende middelen, HMG-coA-reductaseremmers, ATC-code: C10AA05

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. In de lever worden triglyceriden en cholesterol ingebouwd in very low-density lipoproteïnen (VLDL) en dan in het plasma vrijgegeven voor afgifte aan perifere weefsels. Low-density lipoproteïne (LDL) wordt gevormd uit VLDL en wordt vooral gekataboliseerd door 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 veroorzaakt een sterke en aanhoudende stijging van de LDL-receptoractiviteit gekoppeld aan een gunstige verandering van 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 reageert op vetverlagende geneesmiddelen.

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 aan homozygote familiale

hypercholesterolemie leden. 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 Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study (REVERSAL) werd het effect van een intensieve vetverlaging met atorvastatine 80 mg en van een standaardverlaging van de vetten met pravastatine 40 mg op coronaire atherosclerose geëvalueerd met intravasculaire echografie (IVUS) tijdens angiografie bij patiënten met coronair hartlijden. In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische, gecontroleerde klinische studie werd IVUS bij 502 patiënten uitgevoerd in het begin van de studie en na 18 maanden. In de atorvastatinegroep (n=253) was er geen progressie van atherosclerose.

De mediane procentuele verandering van het totale atheroomvolume ten opzichte van het begin van de studie (het primaire criterium van de studie) was -0,4% (p=0,98) in de atorvastatinegroep en +2,7% (p=0,001) in de pravastatinegroep (n=249). Bij vergelijking met pravastatine waren de effecten van atorvastatine statistisch significant (p = 0,02). Het effect van een intensieve verlaging van de lipiden op de cardiovasculaire eindpunten (bv. noodzaak tot revascularisatie, niet-fataal myocardinfarct, coronaire sterfte) werd in deze studie niet onderzocht.

In de atorvastatinegroep daalde de LDL-C van gemiddeld 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  28) in het begin van de studie tot gemiddeld 2,04 mmol/l  $\pm$  0,8 (78,9 mg/dl  $\pm$  30) en in de pravastatinegroep daalde de LDL-C van gemiddeld 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  26) tot 2,85 mmol/l  $\pm$  0,7 (110 mg/dl  $\pm$  26) (p<0,0001). Atorvastatine verlaagde ook significant de gemiddelde TC met 34,1% (pravastatine: -18,4%, p<0,0001), de gemiddelde TG-spiegels met 20% (pravastatine: -6,8%, p<0,0009) en de gemiddelde apolipoproteïne B-spiegel met 39,1% (pravastatine: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatine verhoogde de gemiddelde HDL-C met 2,9% (pravastatine: + 5,6%, p=NS). Het CRP-gehalte daalde met gemiddeld 36,4% in de atorvastatinegroep en met 5,2% in de pravastatinegroep (p<0,0001).

De studieresultaten werden verkregen met de dosering van 80 mg. Daarom kunnen ze niet worden geëxtrapoleerd naar lagere doseringen.

Het veiligheids- en het tolerantieprofiel waren vergelijkbaar in de twee behandelingsgroepen.

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

### Acuut coronair syndroom

In de MIRACL-studie werd atorvastatine 80 mg geëvalueerd bij 3.086 patiënten (atorvastatine n=1.538; placebo n=1.548) met een acuut coronair syndroom (MI zonder Q-golf of instabiele angor). De behandeling werd gestart tijdens de acute fase na opname in het ziekenhuis en duurde 16 weken. De behandeling met atorvastatine 80 mg/dag verhoogde de tijd tot optreden van het gecombineerde primaire eindpunt, gedefinieerd als totale sterfte, niet-fataal MI, gereanimeerde hartstilstand of angina pectoris met tekenen van myocardischemie waarvoor een ziekenhuisopname vereist was, wat wees op een daling van het risico met 16% (p=0,048). Dat was hoofdzakelijk te danken aan een daling van de frequentie van nieuwe ziekenhuisopname wegens angina pectoris met tekenen van myocardischemie met 26% (p=0,018). De andere secundaire eindpunten waren op zichzelf niet statistisch significant (totaal: placebo: 22,2%, atorvastatine: 22,4%).

Het veiligheidsprofiel van atorvastatine in de MIRACL-studie was consistent met wat wordt beschreven in rubriek 4.8.

### Preventie van hart- en vaatandoeningen

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 patiënten hadden hypertensie, waren 40-79 jaar oud, zonder vroeger myocardinfarct of behandeling voor angina en hadden een TC  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Alle patiënten vertoonden minstens 3 van de vooraf gedefinieerde cardiovasculaire risicofactoren: mannelijk geslacht, leeftijd  $\geq 55$  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, proteïnurie/albuminurie. Niet alle patiënten in de studie liepen een hoog risico op een eerste cardiovasculair evenement.

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

De absolute en de relatieve risicoverlaging met atorvastatine waren als volgt:

Evenement	Daling van het relatieve risico (%)	Aantal evenementen (atorvastatine vs. placebo)	Absolute risicoverlaging <sup>1</sup> (%)	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

<sup>1</sup> Gebaseerd op het verschil in bruto incidentie van evenementen die zijn opgetreden tijdens een mediane follow-up van 3,3 jaar. CHL = coronair hartlijden; MI = myocardinfarct.

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 subgroepanalyse per geslacht (81% mannen, 19% vrouwen) werd een gunstig effect van atorvastatine gezien bij mannen, maar een dergelijk effect kon niet worden aangetoond bij vrouwen, mogelijk door het lage aantal evenementen in de subgroep van vrouwen. De totale en de cardiovasculaire mortaliteit waren numeriek hoger bij de vrouwelijke patiënten (38 vs. 30 en 17 vs. 12), maar dat was niet statistisch significant. Er was een significant verschil naargelang van de antihypertensieve behandeling in het begin van de studie. Het primaire eindpunt (fataal CHL plus niet-fataal MI) daalde significant met atorvastatine bij 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 absolute en de relatieve risicoverlaging met atorvastatine waren als volgt:

Evenement	Daling van het relatieve risico (%)	Aantal evenementen (atorvastatine vs. placebo)	Absolute risicoverlaging <sup>1</sup> (%)	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

<sup>1</sup> Gebaseerd op het verschil in bruto incidentie van evenementen die zijn opgetreden tijdens een mediane follow-up van 3,9 jaar.

AMI = acuut myocardiinfarct; CABG = coronaire overbruggingschirurgie; CHL = coronair hartlijden; MI = myocardiinfarct; 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. Er werd een gunstige trend waargenomen wat de mortaliteit betreft (82 sterfgevallen in de placebogroep vs. 61 in de atorvastatinegroep,  $p=0,0592$ ).

### Recidief van 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 4731 patiënten die de afgelopen 6 maanden een CVA of transient ischaemic attack (TIA) hadden vertoond en geen voorgeschiedenis hadden van coronair hartlijden (CHL). De patiënten waren voor 60% mannen, 21-92 jaar (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 de behandeling met atorvastatine en 129 mg/dl (3,3 mmol/l) tijdens de 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 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 in de studie waren opgenomen met een vroeger hemorragisch CVA (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/dag krijgen.

De totale mortaliteit was 15,6% (7/45) met atorvastatine versus 10,4% (5/48) in de subgroep van patiënten met een vroeger hemorragisch CVA. 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 vroeger lacunair infarct.

### Pediatrische populatie

#### *Heterozygote familiale hypercholesterolemie bij pediatrische patiënten in de leeftijdsgroep van 6-17 jaar*

Er werd een open studie van 8 weken uitgevoerd om de farmacokinetiek, de farmacodynamica, 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  $\geq 4$  mmol/l. In het totaal werden 39 kinderen en adolescenten in de leeftijdsgroep van 6 tot 17 jaar in de studie opgenomen. Cohorte A telde 15 kinderen in de leeftijdsgroep van 6 tot 12 jaar, Tannerstadium 1. Cohorte B telde 24 kinderen in de leeftijdsgroep van 10 tot 17 jaar, Tannerstadium  $\geq 2$ .

De startdosering van atorvastatine was 5 mg per dag in de vorm van een kauwbare tablet in cohorte A en 10 mg per dag in de vorm van een tablet in cohorte B. De dosering van atorvastatine mocht worden verdubbeld als een proefpersoon de streef-LDL-C  $< 3,35$  mmol/l niet had bereikt 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 2 weken, bij de eerste evaluatie na verhoging van de dosering een verdere daling waargenomen. De gemiddelde percentuele daling van de lipidenparameters was vergelijkbaar in beide cohorten, ongeacht of de proefpersonen verder de initiële dosering kregen dan wel of de initiële dosering werd verdubbeld. Na 8 weken was de gemiddelde percentuele verandering van LDL-C en TC ten opzichte van de beginwaarden respectievelijk ongeveer 40% en 30% met de verschillende doseringen.

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  $\geq 4$  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 pediatrie en adolescentie 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.

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 lipoprotein'-cholesterol-C; HDL-C = 'high density lipoprotein'-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 pediatrie patiënten in de leeftijdsgroep van 10-17 jaar

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie gevolgd door een open fase werden 187 jongens en postmenarchale meisjes in de leeftijdsgroep van 10-17 jaar (gemiddelde leeftijd 14,1 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (FH) of een ernstige hypercholesterolemie gerandomiseerd naar atorvastatine (n = 140) of een placebo (n = 47) gedurende 26 weken en daarna kregen ze allen atorvastatine gedurende 26 weken. De dosis van atorvastatine (éénmaal per dag) was 10 mg de eerste 4 weken en werd daarna 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 tijdens de dubbelblinde fase van 26 weken werd verkregen, was 3,38 mmol/l (spreiding:

1,81-6,26 mmol/l) in de atorvastatinegroep tegen 5,91 mmol/l (spreiding: 3,93-9,96 mmol/l) in de placebogroep tijdens de dubbelblinde fase van 26 weken.

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

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

Het is niet aangetoond dat een behandeling met atorvastatine tijdens de kinderjaren op lange termijn de morbiditeit en de mortaliteit op volwassen leeftijd kan verlagen.

Het Europese Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met atorvastatine in de subgroep van kinderen in de leeftijdsgroep van 0 tot minder dan 6 jaar bij de behandeling van heterozygote hypercholesterolemie en in de leeftijdsgroep 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 evenementen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie 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 evenredig met de dosering van atorvastatine. Na orale toediening zijn atorvastatine filmomhulde tabletten 95% tot 99% biologisch beschikbaar in vergelijking met de drank. 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 een presystemische klaring in het maag-darmslijmvlies en/of het eerstepassagemetabolisme door de lever.

### Distributie

Het gemiddelde distributievolume van atorvastatine is ongeveer 318 l. Atorvastatine is  $\geq 98\%$  gebonden aan plasmaproteïnen.

### Biotransformatie

Atorvastatine wordt door cytochroom P450 3A4 gemetaboliseerd tot ortho- en parahydroxylderivaten en allerhande 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 parahydroxylmetabolieten equivalent aan de remming door atorvastatine. Ongeveer 70% van de circulerende HMG-coA-reductaseremmende activiteit wordt toegeschreven aan actieve metabolieten.

### Eliminatie

Atorvastatine wordt vooral in de gal geëlimineerd na hepatisch en/of extrahepatisch metabolisme. Atorvastatine 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 'P-glycoprotein' (P-gp) 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 jonge volwassenen, terwijl de effecten op de lipiden vergelijkbaar waren met wat werd gezien in populaties van jongere patiënten.

#### Pediatriesch patiënten

In een open studie van 8 weken werden pediatriesche patiënten in Tannerstadium 1 (n = 15) en in Tannerstadium  $\geq 2$  (n = 24) (in de leeftijdsgroep van 6-17 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie en een initiële LDL-C  $\geq 4$  mmol/l behandeld met respectievelijk 5 of 10 mg van een kauwtablet of 10 of 20 mg van filmomhulde atorvastatinetabletten éénmaal per dag. Het lichaamsgewicht was de enige significante covariaat in het populatiefarmacokinetische model. De ogenschijnlijke orale klaring van atorvastatine bij pediatriesche patiënten bleek vergelijkbaar te zijn met die bij volwassenen, gecorrigeerd voor het lichaamsgewicht. 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 resulteerden niet in klinisch significante verschillen in de effecten op de lipiden tussen mannen en vrouwen.

#### Nierstoornis

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

#### Leverstoornis

De plasmaconcentraties van atorvastatine en zijn actieve metabolieten stijgen sterk ( $C_{\max}$  ongeveer maal 16 en AUC ongeveer maal 11) 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 rhabdomyolyse (zie rubriek 4.4). Polymorfisme van het gen dat codeert voor OATP1B1 (SLC1B1 c.521CC), ging gepaard met een 2,4-maal hogere blootstelling aan atorvastatine (AUC) dan bij individuen zonder die variant van het genotype (c.521TT). Een genetisch gestoorde opname van atorvastatine door de lever is ook mogelijk bij deze patiënten. Mogelijke gevolgen wat de doeltreffendheid betreft zijn niet bekend.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Atorvastatine had geen mutageen of clastogeen potentieel in een batterij van 4 in-vitrotests en 1 in-vivotest. Atorvastatine is niet carcinogeen gebleken bij ratten, maar hoge doses bij muizen (die resulteerden in 6-11 keer de AUC<sub>0-24 uur</sub> die bij de mens wordt bereikt bij gebruik van 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, maar bij toediening van doses die toxisch waren voor de moederdieren, werd foetale toxiciteit waargenomen bij ratten en konijnen. De ontwikkeling van de jongen van ratten verliep trager en de postnatale overleving was korter tijds

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 en 40 mg filmomhulde tabletten*

*Kern:*

Microkristallijne cellulose

Calciumcarbonaat

Lactose (als monohydraat)

Croscarmellose-natrium

Hydroxypropylcellulose

Polysorbaat 80

Magnesiumstearaat

*Filmomhulling:*

Hypromellose

Macrogol 6000

Titaandioxide (E171)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Blisterverpakking: 2 jaar.

HDPE-flessen: 2 jaar.

Houdbaarheid na de 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 en 40 mg filmomhulde tabletten*

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in aluminium/aluminium blisters of PVC/PE/PVDC/aluminium blisters en ingebracht in een doos of verpakt in HDPE-flessen afgesloten met een dop met droogmiddel.

*10 mg & 20 mg filmomhulde tabletten*

Verpakkingsgrootten:

*Aluminium/aluminium blisterverpakking:*

7, 10, 15, 20, 28, 30, 50, 90, 98, 100 filmomhulde tabletten

*PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakking:*

7, 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 filmomhulde tabletten

*Flessen:*

100, 250 filmomhulde tabletten

*40 mg filmomhulde tabletten*

Verpakkingsgrootten:

*Aluminium/aluminium blisterverpakking:*

10, 15, 20, 28, 30, 50, 90, 98, 100 filmomhulde tabletten

*PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakking:*

10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 filmomhulde tabletten

*Flessen:*

100, 250 filmomhulde tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Atorvastatin Sandoz 10 mg (alu/alu blisterverpakking):	BE381001
Atorvastatin Sandoz 10 mg (fles):	BE381017
Atorvastatin Sandoz 10 mg (PVC/PE/PVDC/alu blisterverpakking):	BE577253
Atorvastatin Sandoz 20 mg (alu/alu blisterverpakking):	BE381026
Atorvastatin Sandoz 20 mg (fles):	BE381035
Atorvastatin Sandoz 20 mg (PVC/PE/PVDC/alu blisterverpakking):	BE577262
Atorvastatin Sandoz 40 mg (alu/alu blisterverpakking):	BE381062
Atorvastatin Sandoz 40 mg (fles):	BE381071
Atorvastatin Sandoz 40 mg (PVC/PE/PVDC/alu blisterverpakking):	BE577271

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 2010

Datum van verlenging van de vergunning: 18 juni 2014

## **10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Datum van de herziening van de tekst: 09/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2025