

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atorvastatin AB 10 mg filmomhulde tabletten
Atorvastatin AB 20 mg filmomhulde tabletten
Atorvastatin AB 40 mg filmomhulde tabletten
Atorvastatin AB 80 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg atorvastatine (als atorvastatinecalcium trihydraat).
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg atorvastatine (als atorvastatinecalcium trihydraat).
Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg atorvastatine (als atorvastatinecalcium trihydraat).
Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg atorvastatine (als atorvastatinecalcium trihydraat).

Hulpstof(fen) met bekend effect: Lactosemonohydraat en sojalecithine.

Elke 10 mg filmomhulde tablet bevat 43,750 mg lactosemonohydraat en 0,061 mg sojalecithine.
Elke 20 mg filmomhulde tablet bevat 87,500 mg lactosemonohydraat en 0,122 mg sojalecithine.
Elke 40 mg filmomhulde tablet bevat 175,000 mg lactosemonohydraat en 0,244 mg sojalecithine.
Elke 80 mg filmomhulde tablet bevat 350,000 mg lactosemonohydraat en 0,488 mg sojalecithine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Atorvastatin AB 10 mg filmomhulde tabletten:

Witte, ovale [9,8 mm x 5,2 mm] filmomhulde tabletten met de inscriptie "AS" op één kant en "10" op de andere.

Atorvastatin AB 20 mg filmomhulde tabletten:

Witte, ovale [12,3 mm x 6,5 mm] filmomhulde tabletten met de inscriptie "AS" op één kant en "20" op de andere.

Atorvastatin AB 40 mg filmomhulde tabletten:

Witte, ovale [15,5 mm x 8,1 mm] filmomhulde tabletten met de inscriptie "AS" op één kant en "40" op de andere.

Atorvastatin AB 80 mg filmomhulde tabletten:

Witte, ovale [19,4 mm x 10,4 mm] filmomhulde tabletten met de inscriptie "AS" op één kant en "80" op de andere.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie

Atorvastatin AB is geïndiceerd als aanvulling op dieet voor de verlaging van hoge spiegels van totale cholesterol, (totaal C), LDL-cholesterol (LDL-C), apolipoproteïne B en triglyceriden bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 10 jaar met primaire hypercholesterolemie, ook familiale hypercholesterolemie (heterozygote variant) of gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie (overeenkomstig met types IIa en IIb van de Fredrickson-classificatie) bij onvoldoende respons op dieet en andere niet-farmacologische maatregelen.

Atorvastatin AB is ook geïndiceerd voor de verlaging van de spiegels in totale cholesterol en LDL-cholesterol bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie als aanvulling op andere lipideverlagende behandelingen (bv. LDL-afereze) of als zulke behandelingen niet beschikbaar zijn.

Preventie van cardiovasculaire aandoeningen

Preventie van cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen van wie geacht wordt dat zij een hoog risico lopen op een eerste cardiovasculair voorval (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 gezet worden vooraleer Atorvastatin AB toegediend te krijgen, en moet dit dieet volhouden tijdens de behandeling met Atorvastatin AB. De doses moeten individueel worden aangepast naar de uitgangswaarden voor LDL-C, het streefdoel van de behandeling en de reactie van de patiënt.

De gebruikelijke begindosering is 10 mg eenmaal per dag. De dosis moet aangepast worden met tussenpozen van 4 weken of langer. De maximale dosis is 80 mg eenmaal daags.

Primaire hypercholesterolemie en gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie

De meeste patiënten zijn onder controle met Atorvastatin AB 10 mg eenmaal daags. De therapeutische respons wordt zichtbaar binnen 2 weken en de maximale therapeutische respons wordt gewoonlijk bereikt binnen 4 weken. De respons blijft behouden tijdens chronische therapie.

Heterozygote familiale hypercholesterolemie

De patiënten moeten beginnen met 10 mg per dag. De doses moeten individueel worden bepaald en om de 4 weken worden aangepast tot 40 mg per dag. Daarna kan de dosis ofwel verhoogd worden tot maximum 80 mg per dag of anders kan een galzuurbindend middel gecombineerd worden met 40 mg atorvastatine eenmaal daags.

Homozygote familiale hypercholesterolemie

Er is slechts beperkt aantal gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1).

De atorvastatinedosis voor patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie is 10 tot 80 mg per dag (zie rubriek 5.1). Atorvastatine moet gebruikt worden als aanvulling op andere lipideverlagende behandelingen (bv. LDL-afereze) bij deze patiënten of als zulke behandelingen niet beschikbaar zijn.

Preventie van cardiovasculaire aandoening

In de primaire preventieonderzoeken was de dosis 10 mg/dag. Hogere doseringen kunnen vereist zijn om een LDL-cholesterolspiegel volgens de huidige richtlijnen te bereiken.

Nieraandoeningen

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

Leverinsufficiëntie

Atorvastatine moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Atorvastatin AB is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve leveraandoening (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, mag de dosis atorvastatine niet hoger zijn dan 20 mg/dag (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Gebruik van atorvastatine wordt niet aanbevolen bij patiënten die letermovir samen met ciclosporine innemen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Ouderen

De werkzaamheid en veiligheid bij patiënten ouder dan 70 jaar zijn bij de aanbevolen doses vergelijkbaar met die waargenomen voor de algemene populatie.

Pediatrische patiënten

Hypercholesterolemie:

Pediatrisch gebruik mag alleen voorgeschreven worden door artsen met ervaring in de behandeling van pediatrische hyperlipidemie en de evolutie moet regelmatig gecontroleerd worden.

Voor patiënten met Heterozygote Familiale Hypercholesterolemie van 10 jaar en ouder is de aanbevolen startdoserings van atorvastatine 10 mg per dag (zie rubriek 5.1). De dosis kan worden verhoogd tot 80 mg per dag, afhankelijk van de respons en verdraagbaarheid. Doses moeten worden geïndividualiseerd volgens het aanbevolen doel van de therapie. Aanpassingen moeten worden aangebracht met tussenpozen van 4 weken of langer. De dosistitratie tot 80 mg per dag wordt ondersteund door onderzoeksgegevens bij volwassenen en door beperkte klinische gegevens uit onderzoeken bij kinderen met Heterozygote Familiale Hypercholesterolemie (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen met Heterozygote Familiale Hypercholesterolemie tussen 6 en 10 jaar oud, afkomstig van open-labelonderzoeken. Atorvastatine is niet geïndiceerd 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 / sterke punten kunnen geschikter zijn voor deze populatie.

Wijze van toediening

Atorvastatin AB is voor orale toediening. Elke dagdosis van atorvastatine moet in 1 keer toegediend worden en mag op om het even welk ogenblik van de dag, met of zonder voedsel toegediend worden.

4.3 Contra-indicaties

Atorvastatin AB is gecontra-indiceerd bij patiënten:

- met overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor pindanoot of soja of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- met een actieve leveraandoening of een onverklaarbare aanhoudende stijging in serumtransaminasen tot meer dan 3 keer de bovengrens van normaal.
- tijdens de zwangerschap, tijdens de periode van borstvoeding en bij vrouwen op vruchtbare leeftijd die geen geschikte contraceptie gebruiken (zie rubriek 4.6).
- behandeld met de hepatitis C-antivirale middelen glecaprevir / pibrentasvir

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverinsufficiëntie

Leverfunctietests moeten uitgevoerd worden vóór het begin van de behandeling en daarna nog regelmatig. Bij patiënten die tekenen of symptomen krijgen die wijzen op leverletsel moeten leverfunctietests uitgevoerd worden. Patiënten bij wie de transaminaseconcentratie stijgt, moeten onder toezicht gehouden worden tot de afwijking verdwijnt. Als de stijging in transaminasen tot meer dan 3 keer boven de bovengrens van normaal (ULN) aanhoudt, is een dosisverlaging of stopzetting van Atorvastatin AB aanbevolen (zie rubriek 4.8).

Atorvastatin AB moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten die aanzienlijke hoeveelheden alcohol gebruiken en/of een voorgeschiedenis van leveraandoening hebben.

Preventie van beroerte door een agressieve reductie in cholesterolspiegel (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)

In een achterafanalyse van beroertesubtypes bij patiënten zonder coronaire hartziekte (CHD) die recent een beroerte of een voorbijgaande ischemische aanval (TIA) hadden meegemaakt, was er een hogere incidentie van hemorragische beroerte bij patiënten die begonnen met atorvastatine 80 mg vergeleken met placebo. Het hogere risico was vooral waarneembaar bij patiënten met een voorafgaande hemorragische beroerte of lacunair infarct bij het begin van het onderzoek. Voor patiënten met een voorafgaande hemorragische beroerte of lacunair infarct is de balans van risico's en voordelen van atorvastatine 80 mg onzeker, en het mogelijke risico op hemorragische beroerte moet nauwlettend afgewogen worden vóór het begin van de behandeling (zie rubriek 5.1).

Effecten op de skeletspieren

Atorvastatine kan net als andere HMG-CoA-reductaseremmers in zeldzame gevallen de skeletspieren beïnvloeden en myalgie, myositis en myopathie veroorzaken, die kunnen evolueren naar rhabdomyolyse, een potentieel levensbedreigende toestand gekenmerkt door een sterke stijging in creatinekinaseconcentraties (CK) (> 10 keer ULN), myoglobinemie en myoglobulinurie, die kan leiden tot nierfalen.

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

Vóór de behandeling

Voorzichtigheid is geboden als atorvastatine wordt voorgeschreven aan patiënten met voorbestemmende factoren voor rhabdomyolyse. De creatinekinasespiegel moet gemeten worden vóór het begin van de statinebehandeling in de volgende omstandigheden:

- Nieraandoeningen.
- Hypothyreoïdie.
- Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen.
- Voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of fibraten.
- Voorgeschiedenis van leveraandoening en/of als aanzienlijke hoeveelheden alcohol worden gebruikt.
- Bij bejaarden (> 70 jaar) moet de noodzaak van een dergelijke meting afgewogen worden, aan de hand van de aanwezigheid van andere voorbestemmende factoren voor rhabdomyolyse.
- Situaties waarin de plasmaconcentraties kunnen stijgen, zoals interacties (zie rubriek 4.5) en speciale populaties, ook genetische subpopulaties (zie rubriek 5.2).

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

Als de CK-waarden in het begin sterk verhoogd zijn (> 5 keer ULN), mag de behandeling niet worden gestart.

Meting creatinekinase

Creatinekinase (CK) mag niet gemeten worden na inspannende lichaamsbeweging of in de aanwezigheid van een andere mogelijke oorzaak van een stijging in CK, omdat dit de interpretatie verstoort. Als de CK-concentraties sterk verhoogd zijn in het begin (> 5 keer ULN), moeten de concentraties binnen 5 tot 7 dagen opnieuw gemeten worden om de resultaten te bevestigen.

Tijdens de behandeling

- Patiënten moeten het advies krijgen om spierpijn, krampen of zwakte onmiddellijk te melden, vooral als deze gepaard gaan met malaise of koorts.
- Als zulke symptomen optreden tijdens de behandeling met atorvastatine, moet de CK-concentratie gemeten worden. Als deze concentratie veel te hoog is (> 5 keer ULN) moet de behandeling gestaakt worden.
- Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, zelfs als de CK-concentraties $\leq 5 \times$ ULN, moet de beëindiging van de behandeling overwogen worden.
- Als de symptomen verdwijnen en de CK-concentraties terugkeren tot normale waarden, kan worden overwogen om opnieuw te beginnen met atorvastatine of een ander statine bij de laagste dosis en onder nauwlettend toezicht.
- De behandeling met atorvastatine moet gestaakt worden bij een klinisch significante stijging in de CK-concentratie (> 10 x ULN), of als de diagnose van rabdomyolyse wordt gesteld of vermoed.

Er zijn enkele gevallen gemeld waarbij statines Myasthenia gravis of oculaire myasthenie ‘de novo’ induceerden dan wel reeds bestaande Myasthenia gravis of oculaire myasthenie verergerden (zie rubriek 4.8). Het gebruik van Atorvastatin AB moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

Gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen

Het risico op rabdomyolyse neemt toe als atorvastatine samen wordt toegediend met bepaalde geneesmiddelen die de plasmaconcentratie van atorvastatine kunnen verhogen, zoals krachtige remmers van CYP3A4 of transportproteïnen (bv. ciclosporine, telitromycine, claritromycine, delavirdine, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir en hiv-proteaseremmers, waaronder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, enz.). Het risico op myopathie kan toenemen met gelijktijdig gebruik van gemfibrozil en andere fibrinezuurderivaten, antivirale middelen voor de behandeling van hepatitis C (HCV), (bv. boceprevir, telaprevir, elbasvir/ grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erytromycine, niacine of ezetimibe of de combinatie met tipranavir/ritonavir. Zo mogelijk moeten alternatieve (niet-interagerende) therapieën overwogen worden in plaats van deze geneesmiddelen.

In gevallen waar gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met atorvastatine noodzakelijk is, moeten de voordelen en de risico's van een gelijktijdige behandeling nauwlettend worden afgewogen. Als patiënten geneesmiddelen krijgen die de plasmaconcentratie van atorvastatine verhogen, is een lagere maximumdosis van atorvastatine aanbevolen. Bovendien moet bij krachtige CYP3A4-remmers een lagere startdosering van atorvastatine overwogen worden en is de gepaste klinische opvolging 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, dient de behandeling met statines gedurende de gehele duur van de behandeling met fusidinezuur te worden stopgezet. Er zijn meldingen geweest van rabdomyolyse (waaronder enkele gevallen met dodelijke afloop) bij patiënten die een combinatie van fusidinezuur en statines kregen (zie rubriek 4.5). De patiënt dient het advies te krijgen om onmiddellijk medische hulp in te roepen 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, bijv. voor de behandeling van ernstige infecties, dient de behoefte aan gelijktijdige toediening van atorvastatine en fusidinezuur alleen op individuele basis en onder nauwlettend medisch toezicht overwogen te worden.

Pediatrische patiënten

Er werd geen klinisch significant effect op de groei en seksuele rijping waargenomen in een 3 jaar durende studie op basis van de beoordeling van de algehele rijping en ontwikkeling, beoordeling van de Tanner-fase en 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 geneesmiddelen van de statinegroep de suikerspiegel verhogen. Bij sommige patiënten met een hoog risico op ontwikkeling van suikerziekte kunnen ze hyperglycemie veroorzaken waarvoor een echte diabetesverzorging aangewezen is. De reductie in vasculair risico met statines weegt echter op tegen dit risico en mag daarom geen reden zijn om de statinebehandeling stop te zetten. Risicopatiënten (nuchtere glucosespiegel 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², stijging in triglyceridenspiegel, hypertensie) moeten zowel klinisch als biochemisch gevolgd worden volgens de nationale richtlijnen.

Hulpstoffen

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

Atorvastatin AB bevat sojalecithine, zie rubriek 4.3.

Atorvastatin AB bevat natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van gelijktijdig met atorvastatine toegediende geneesmiddelen

Atorvastatine wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en is een substraat van de levertransporters, organische anion-transporterende polypeptide 1B1 (OATP1B1) en 1B3 (OATP1B3) - transporter. Metabolieten van atorvastatine zijn substraten van OATP1B1. Atorvastatine wordt ook geïdentificeerd als een substraat van de effluxtransporters 'P-glycoproteïne' (P-gp) en borstkankerresistentie-eiwit (BCRP), dat de intestinale absorptie en de galklaring van atorvastatine kan beperken (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die CYP3A4 of transportproteïnen remmen kan de plasmaconcentratie van atorvastatine verhogen en houdt een hoger risico op myopathie in. Het risico kan ook stijgen door gelijktijdige toediening van atorvastatine met andere farmaca die myopathie kunnen induceren, zoals fibrinezuurderivaten en ezetimibe (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

CYP3A4-remmers

Krachtige CYP3A4-remmers bleken de concentratie van atorvastatine aanzienlijk te verhogen (zie tabel 1 en specifieke informatie hieronder). Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (bv. ciclosporine, telitromycine, claritromycine, delavirdine, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, sommige antivirale middelen die worden gebruikt bij de behandeling van HCV (bijv. Elbasvir / grazoprevir) en hiv-proteaseremmers zoals ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, enz.) moet zo mogelijk vermeden worden. In gevallen waar gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met atorvastatine niet vermeden kan worden, moeten lagere startdoses en maximumdoses van atorvastatine overwogen worden en wordt een geschikte klinische opvolging van de patiënt aanbevolen (zie tabel 1).

Matige CYP3A4-remmers (bv. erytromycine, diltiazem, verapamil en fluconazol) kunnen de plasmaconcentratie van atorvastatine verhogen (zie tabel 1). Er werd een hoger risico op myopathie waargenomen met erytromycine in combinatie met statines. Interactiestudies die de effecten evalueren van amiodaron of verapamil op atorvastatine werden niet verricht. Zowel amiodaron als verapamil blijken de activiteit van CYP3A4 te inhiberen en gelijktijdige toediening met atorvastatine kan de blootstelling aan atorvastatine verhogen. Daarom moet een lagere maximumdosis van atorvastatine overwogen worden en is geschikte klinische opvolging van de patiënt aanbevolen bij gelijktijdige toediening met matige CYP3A4-remmers. Geschikt klinisch toezicht is aanbevolen na het begin van de behandeling of de volgende dosisaanpassing van de remmer.

CYP3A4-inductoren

Gelijktijdige toediening van atorvastatine met inductoren van cytochroom P450 3A (bv. efavirenz, rifampicine, sint-janskruid) kan leiden tot variabele afnames in de plasmaconcentratie van atorvastatine. Vanwege het dubbele interactiemechanisme van rifampicine, (inductie van cytochroom P450 3A en inhibitie van het transporteiwit OATP1B1 voor opname in de lever), is toediening van atorvastatine met rifampicine op hetzelfde tijdstip aanbevolen, omdat uitstel van toediening van atorvastatine na toediening van rifampicine in verband werd gebracht met een aanzienlijke daling in de plasmaconcentratie van atorvastatine. Het effect van rifampicine op de atorvastatineconcentratie in hepatocyten is echter onbekend en als gelijktijdige toediening niet vermeden kan worden, moeten de patiënten onder nauwlettend toezicht gehouden worden voor de werkzaamheid.

Transportremmers

Remmers van transporteiwitten kunnen de systemische blootstelling aan atorvastatine versterken. 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 de remming van leveropnametransporters op de blootstelling aan atorvastatine in hepatocyten is onbekend. Als gelijktijdige toediening niet vermeden kan worden, is een dosisverlaging en klinische opvolging voor werkzaamheid aanbevolen (zie tabel 1).

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

Gemfibrozil / fibrinezuurderivaten

Het gebruik van fibraten alleen gaat soms gepaard met effecten op de spieren, ook rhabdomyolyse. Het risico op deze effecten kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van fibrinezuurderivaten en atorvastatine. Als gelijktijdige toediening niet vermeden kan worden, moet de laagste dosis van atorvastatine om de therapeutische streefwaarden te bereiken gebruikt worden en de patiënten moeten op de gepaste wijze onder observatie gehouden worden (zie rubriek 4.4).

Ezetimibe

Het gebruik van ezetimibe alleen gaat soms gepaard met effecten op de spieren, ook rhabdomyolyse. Het risico op deze effecten kan daarom toenemen bij gelijktijdig gebruik van ezetimibe en atorvastatine. De geschikte klinische opvolging van deze patiënten is aanbevolen.

Colestipol

De plasmaconcentratie van atorvastatine en de actieve metabolieten was lager (ratio van atorvastatine concentratie: 0,74) wanneer colestipol samen met atorvastatine werd toegediend. De effecten op de lipidespiegel waren echter sterker als atorvastatine en colestipol gelijktijdig werden toegediend dan wanneer elke geneesmiddel alleen werd gegeven.

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 niet bekend. 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, dient de behandeling met atorvastatine tijdens de gehele duur van de behandeling met fusidinezuur te 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 gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Digoxine

Als meervoudige doses digoxine en 10 mg atorvastatine gelijktijdig werden toegediend, steeg de evenwichtsconcentratie van digoxine licht. Patiënten die digoxine gebruiken, moeten onder de gepaste observatie gehouden worden.

Orale anticonceptie

Gelijktijdige toediening van Atorvastatin AB met orale contraceptie veroorzaakt een stijging in de plasmaconcentraties van norethindron en ethinyloestradiol.

Warfarine

In een klinisch onderzoek bij patiënten die chronisch behandeld werden met warfarine, veroorzaakte gelijktijdige toediening van atorvastatine 80 mg per dag met warfarine een kleine verkorting met ongeveer 1,7 seconden in de protrombinetijd tijdens de eerste 4 dagen van de toediening. De waarden normaliseerden binnen 15 dagen tijdens de atorvastatinebehandeling. Hoewel slechts zeer zeldzame gevallen van klinisch significante anticoagulatie-interacties werden gemeld, moet de protrombinetijd bepaald worden vóór de aanvang met atorvastatine bij patiënten die cumarine-anticoagulantia gebruiken en vaak genoeg tijdens de beginfase van de behandeling om er zeker van te zijn dat de protrombinetijd niet te sterk verandert. Als er eenmaal een stabiele protrombinetijd werd vastgesteld, kunnen de protrombinetijden gevolgd worden volgens de tijdsintervallen die normaliter aanbevolen worden voor patiënten op cumarine. Als de atorvastatinedosis veranderd of de behandeling beëindigd wordt, moet dezelfde procedure herhaald worden. De atorvastatinetherapie werd niet geassocieerd met bloedingen of met veranderingen in de protrombinetijd bij patiënten die geen anticoagulantia gebruikten.

Pediatrische patiënten

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.

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

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel en doseringsschema	Atorvastatine		
	Dosis (mg)	Verandering in AUC ^{&}	Klinische aanbeveling [#]
Tipranavir 500 mg b.i.d./ ritonavir 200 mg b.i.d., 8 dagen (dagen 14 tot 21)	40 mg op dag 1, 10 mg op dag 20	↑9,4 maal	In gevallen waar gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, mag niet meer gegeven worden dan 10 mg atorvastatine per dag. Klinische opvolging van deze patiënten is aanbevolen
Telaprevir 750 mg elke 8 uur, 10 dagen	20 mg, 10 dagen	↑7,9 maal	
Ciclosporine 5,2 mg/kg/dag, stabiele dosis	10 mg m.i.d., 28 dagen	↑8,7 maal	
Glecaprevir 400 mg m.i.d./ Pibrentasvir 120 mg m.i.d., 7 dagen	10 mg m.i.d., 7 dagen	↑8,3 maal	Gelijktijdige toediening met producten die glecaprevir of pibrentasvir bevatten, is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).
Lopinavir 400 mg b.i.d./ ritonavir 100 mg b.i.d., 14 dagen	20 mg m.i.d. 4 dagen	↑5,9 maal	Als gelijktijdige toediening met atorvastatine vereist is, zijn lagere onderhoudsdoses atorvastatine aanbevolen. Bij atorvastatinedoses boven 20 mg is klinische opvolging voor deze patiënten aanbevolen.
Claritromycine 500 mg b.i.d., 9 dagen	80 mg m.i.d. 8 dagen	↑4,5 maal	Als gelijktijdige toediening met atorvastatine vereist is, zijn lagere onderhoudsdoses atorvastatine aanbevolen. Bij atorvastatinedoses boven 40 mg is klinische opvolging voor deze patiënten aanbevolen.
Saquinavir 400 mg b.i.d./ ritonavir 300 mg b.i.d. van dagen 5-7, verhoogd tot 400 mg b.i.d. op dag 8), dagen 5-18, 30 min na toediening van atorvastatine	40 mg m.i.d. voor 4 dagen	↑3,9 maal	
Darunavir 300 mg b.i.d./ ritonavir 100 mg b.i.d., 9 dagen	10 mg m.i.d.4 dagen	↑3,4 maal	
Itraconazol 200 mg m.i.d, 4 dagen	40 mg SD	↑3,3 maal	
Fosamprenavir 700 mg b.i.d./ ritonavir 100 mg b.i.d., 14 dagen	10 mg m.i.d., 4 dagen	↑2,5 maal	

Fosamprenavir 1.400 mg b.i.d., 14 dagen	10 mg m.i.d., 4 dagen	↑2,3 maal	
Nelfinavir 1.250 mg b.i.d., 14 dagen	10 mg m.i.d., 28 dagen	↑1,7 maal [^]	Geen speciale aanbeveling
Elbasvir 50 mg m.i.d./ Grazoprevir 200 mg m.i.d. 13 dagen	10 mg SD	↑1,95 maal	De dosis atorvastatine mag niet hoger zijn dan een dagelijkse dosis van 20 mg bij gelijktijdige toediening met producten die elbasvir of grazoprevir bevatten
Letemovir 480 mg m.i.d., 10 dagen	20 mg SD	3,29	De dosis van atorvastatine mag niet hoger zijn dan een dagelijkse dosis van 20 mg tijdens gelijktijdige toediening met producten die letermovir bevatten.
Pompelmoessap, 240 ml m.i.d *	40 mg, SD	↑37%	Gelijktijdige inname van grote hoeveelheden pompelmoessap en atorvastatine is niet aanbevolen.
Diltiazem 240 mg m.i.d., 28 dagen	40 mg, SD	↑51%	Na het begin van de behandeling of na dosisaanpassingen van diltiazem, is een geschikte klinische opvolging van deze patiënten aanbevolen.
Erytromycine 500 mg q.i.d., 7 dagen	10 mg, SD	↑33% [^]	Een lagere maximumdosis en klinische opvolging van deze patiënten is aanbevolen.
Amlodipine 10 mg, eenmalige dosis	80 mg, SD	↑18%	Geen speciale aanbeveling.
Cimetidine 300 mg q.i.d., 2 weken	10 mg eenmaal daags gedurende 2 weken	↓minder dan 1% [^]	Geen speciale aanbeveling.
Colestipol 10 g BID, 24 weken	40 mg eenmaal daags gedurende 8 weken	0,74	Geen speciale aanbeveling.
Antacidesuspensie van magnesium- en aluminiumhydroxiden, 30 ml q.i.d., 17 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 15 dagen	↓35% [^]	Geen speciale aanbeveling.
Efavirenz 600 mg m.i.d., 14 dagen	10 mg, 3 dagen	↓41%	Geen speciale aanbeveling.
Rifampine 600 mg m.i.d., 7 dagen (samen toegediend)	40 mg SD	↑30%	Als gelijktijdige toediening niet vermeden kan worden, is toediening van atorvastatine met rifampine op hetzelfde moment aanbevolen, met klinische opvolging.
Rifampin 600 mg m.i.d., 5 dagen (gescheiden toediening)	40 mg SD	↓80%	

Gemfibrozil 600 mg b.i.d., 7 dagen	40 mg SD	↑35%	Een lagere startdosis en klinische opvolging van deze patiënten is aanbevolen.
Fenofibraat 160 mg m.i.d., 7 dagen	40 mg SD	↑3%	Een lagere startdosis en klinische opvolging van deze patiënten is aanbevolen.
Boceprevir 800 mg, t.i.d., 7 dagen	40 mg SD	↑2,3 maal	Bij deze patiënten wordt een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen. De atorvastatinedosis mag een dagelijkse dosis van 20 mg niet overschrijden bij gelijktijdige behandeling met boceprevir.

& De gegevens gepresenteerd als x-voudige verandering stellen een eenvoudige verhouding voor tussen gelijktijdige toediening en atorvastatine alleen (dus 1 = geen verandering). De gegevens gepresenteerd als procentuele verandering stellen een procentueel verschil voor ten opzichte van atorvastatine alleen (dus 0% = geen verandering).

zie rubrieken 4.4 en 4.5 voor klinische significantie.

* Bevat één of meer componenten die CYP3A4 remmen en de plasmaconcentraties van geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP3A4 kunnen verhogen. Inname van één glas van 240 ml pompelmoessap verkleinde de AUC ook met 20,4% voor de actieve orthohydroxymetabooliet. Grote hoeveelheden pompelmoessap (meer dan 1,2 l per dag gedurende 5 dagen) vergroten de AUC van atorvastatine 2,5 maal en de AUC van actieve (atorvastatine en metaboolieten) HMG-CoA-reductaseremmers 1.3 maal.

^ Totale equivalente activiteit van atorvastatine.

Een stijging is aangegeven met “↑”, een daling met “↓”.

m.i.d. = eenmaal daags; SD = eenmalige dosis; b.i.d. = tweemaal daags; t.i.d. = driemaal daags; q.i.d. = viermaal daags.

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

Atorvastatine en toedieningsschema	Gelijktijdig toegediend geneesmiddel		
	Geneesmiddel/dosis (mg)	Verandering in AUC ^{&}	Klinische aanbeveling
80 mg m.i.d., 10 dagen	Digoxine 0,25 mg m.i.d., 20 dagen	↑15%	Patiënten die digoxine gebruiken, moeten onder de gepaste observatie gehouden worden.
40 mg m.i.d., 22 dagen	Oraal contraceptivum m.i.d., 2 maanden - norethindron 1 mg - ethinyloestradiol 35 µg	↑28% ↑19%	Geen speciale aanbeveling
80 mg m.i.d., 15 dagen	* Fenazon, 600 mg SD	↑3%	Geen speciale aanbeveling
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg b.i.d./ ritonavir 200 mg b.i.d., 7 dagen	Geen wijziging	Geen speciale aanbeveling
10 mg, m.i.d, 4 dagen	Fosamprenavir 1400 mg b.i.d., 14 dagen	↓ 27%	Geen speciale aanbeveling

10 mg, m.i.d, 4 dagen	Fosamprenavir 700 mg b.i.d./ ritonavir 100 mg BID, 14 dagen	Geen wijziging	Geen speciale aanbeveling
-----------------------	---	----------------	---------------------------

& De gegevens gepresenteerd als procentuele verandering stellen een procentueel verschil voor ten opzichte van atorvastatine alleen (dus 0% = geen verandering).

* Gelijktijdige toediening van meervoudige doses atorvastatine en fenazon vertoonde weinig of geen detecteerbaar effect op de klaring van fenazon.

Een stijging is aangegeven met “↑”, een daling met “↓”.

m.i.d. = eenmaal daags; SD = eenmalige dosis.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Vruchtbare vrouwen dienen adequate anticonceptiemaatregelen te treffen tijdens de behandeling (zie rubriek 4.3).

Zwangerschap

Atorvastatine is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). De veiligheid bij zwangere vrouwen werd nog niet bepaald. Er werd geen gecontroleerd klinisch onderzoek uitgevoerd met atorvastatine bij zwangere vrouwen. Er zijn zeldzame meldingen van congenitale afwijkingen na intra-uteriene blootstelling aan HMG-CoA-reductaseremmers. Experimenteel onderzoek bij dieren heeft reproductietoxiciteit uitgewezen (zie rubriek 5.3).

Behandeling van de moeder met atorvastatine kan de foetale concentraties van mevalonaat verlagen, een precursor in de biosynthese van cholesterol. Atherosclerose is een chronisch proces, en normaliter zou het beëindigen van het gebruik van lipideverlagende farmaceutische producten tijdens de zwangerschap weinig weerslag moeten hebben op het risico op lange termijn in verband met primaire hypercholesterolemie.

Om deze redenen mag atorvastatine niet gebruikt worden door vrouwen die zwanger zijn, of proberen om het te worden of vermoeden dat ze het zijn. De behandeling met Atorvastatin AB moet onderbroken worden voor de duur van de zwangerschap of tot werd bepaald dat de vrouw niet zwanger is (zie rubriek 4.3.).

Borstvoeding

Het is niet bekend of atorvastatine of zijn metabolieten in de menselijke moedermelk worden uitgescheiden. Bij ratten zijn de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten vergelijkbaar met die in melk (zie rubriek 5.3). Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen, mogen vrouwen die Atorvastatin AB gebruiken geen borstvoeding geven (zie rubriek 4.3). Atorvastatine is gecontra-indiceerd tijdens de 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

Atorvastatin AB heeft geen of een verwaarloosbare invloed op het vermogen voertuigen te besturen of machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

In de database van placebogecontroleerde klinische onderzoeken met atorvastatine bij 16.066 patiënten (8.755 atorvastatine t.o.v. 7.311 placebo) die gemiddeld 53 weken werden behandeld, stopte 5,2% van de patiënten op atorvastatine vanwege bijwerkingen vergeleken met 4,0% van de patiënten op placebo.

De volgende tabel geeft het bijwerkingenprofiel voor atorvastatine op basis van gegevens uit klinisch onderzoek en uitgebreide ervaring na het in de handel brengen.

De geschatte frequenties van reacties worden gerangschikt naar de volgende conventie: vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (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: hyperglykemie.

Soms: hypoglykemie, gewichtstoename, anorexie

Psychische stoornissen

Soms: nachtmerries, slapeloosheid.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn.

Soms: duizeligheid, paresthesie, hypo-esthesie, dysgeusie, amnesie.

Zelden: perifere neuropathie.

Niet bekend: Myasthenia gravis

Oogaandoeningen

Soms: troebel zicht.

Zelden: visusstoornissen.

Niet bekend: Oculaire myasthenie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: oorsuizen.

Zeer zelden: gehoorverlies.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Vaak: faryngolaryngeale pijn, epistaxis.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: constipatie, winderigheid, dyspepsie, misselijkheid, diarree.

Soms: braken, pijn in de boven- en onderbuik, oprispingen, pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen

Soms: hepatitis.

Zelden: cholestasis.
Zeer zelden: leverfalen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: netelroos, huiduitslag, jeuk, alopecia.

Zelden: angio-oedeem, bulleuze dermatitis, inclusief erythema multiforme, Stevens-johnsonsyndroom en syndroom van Lyell.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: myalgie, gewrichtspijn, pijn in extremiteiten, spierspasmen, zwelling van de gewrichten, rugpijn.

Soms: nekpijn, spierversmoeding.

Zelden: myopathie, myositis, rhabdomyolyse, spierscheuring, tendinopathie, soms gecompliceerd door ruptuur.

Zeer zelden: lupusachtig syndroom.

Niet bekend: immuun gemedieerde 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 leverfunctie, stijging in bloedcreatinekinasespiegel.

Soms: witte bloedcellen in urine positief.

Net als voor andere HMG-CoA-reductaseremmers werden verhoogde serumspiegels voor transaminasen gemeld bij patiënten op atorvastatine. Deze veranderingen waren gewoonlijk licht en voorbijgaand van aard, en vereisten geen onderbreking van de behandeling. Klinisch ernstige (> 3 keer bovengrens van normaal) stijgingen in de serumspiegel voor transaminasen traden op bij 0,8% van de patiënten op atorvastatine. Deze stijgingen waren evenredig met de dosis en omkeerbaar voor alle patiënten.

Grotere stijgingen van de serumspiegel voor creatinekinase (CK) dan 3 keer de bovengrens van normaal kwamen voor bij 2,5% van de patiënten op atorvastatine, vergelijkbaar met andere HMG-CoA-reductaseremmers in klinisch onderzoek. Concentraties boven 10 keer de bovengrens van normaal traden op bij 0,4% van de patiënten behandeld met atorvastatine (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten in de leeftijd van 10 tot 17 jaar die werden behandeld met atorvastatine hadden een profiel van bijwerkingen dat in het algemeen vergelijkbaar was met dat van patiënten die werden behandeld met placebo, de meest voorkomende nadelige ervaringen die in beide groepen werden waargenomen, ongeacht de causaliteitsbeoordeling, waren infecties. Er werd geen klinisch significant effect op de groei en seksuele rijping waargenomen in een studie van 3 jaar op basis van de beoordeling van de algehele rijping en ontwikkeling, beoordeling van de Tanner-fase en meting van lengte en gewicht. Het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel bij pediatrische patiënten was vergelijkbaar met het bekende veiligheidsprofiel van atorvastatine bij volwassen patiënten.

De klinische veiligheidsdatabase bevat veiligheidsgegevens voor 520 pediatrische patiënten die atorvastatine kregen, waaronder 7 patiënten <6 jaar oud, 121 patiënten in het leeftijdsbereik van 6 tot 9 en 392 patiënten in de leeftijdscategorie van 10 tot 17. Op basis van de beschikbare gegevens is de frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen vergelijkbaar met volwassenen.

De volgende bijwerkingen werden ook gemeld met sommige statines:

- Seksuele dysfunctie.
- Depressie.
- Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longaandoening, vooral bij langdurig gebruik (zie rubriek 4.4).
- Diabetes mellitus: de frequentie hangt af van de aanwezigheid of afwezigheid van risicofactoren (nuchtere suikerspiegel $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceridenspiegel, voorgeschiedenis 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 :

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 BRUSSEL Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling beschikbaar voor overdosering met Atorvastatin AB. In geval van overdosering moet de patiënt symptomatisch behandeld worden en moeten zo nodig ondersteunende maatregelen worden ingesteld. De leverfunctie moet getest worden en de serumspiegel voor CK moet opgevolgd worden.

Door de sterke binding van atorvastatine aan plasmaproteïnen wordt er niet verwacht dat hemodialyse de klaring van atorvastatine aanzienlijk zou versnellen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: lipidemodificerende stoffen, HMG-CoA-reductaseremmers, ATC-code: C10AA05.

Atorvastatine is een selectieve, competitieve inhibitor van HMG-CoA-reductase, het snelheidsbepalende enzym verantwoordelijk voor de omzetting van 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-co-enzym A in mevalonaat, een precursor van steroïden, waaronder cholesterol. De triglyceriden en cholesterol in de lever worden opgenomen in VLDL-partikels (lipoproteïnen met zeer lage dichtheid) en afgegeven in het bloed voor aflevering aan perifere weefsels. LDL wordt gevormd uit VLDL en hoofdzakelijk ontmanteld via de LDL-receptor met hoge affiniteit.

Atorvastatine verlaagt de plasmaspiegel van cholesterol en de serumconcentratie van lipoproteïnen door HMG-CoA reductase te remmen en zo ook de biosynthese van cholesterol in de lever. Hierdoor neemt het aantal LDL-receptoren aan de oppervlakte van levercellen toe om de opname en afbraak van LDL te versnellen.

Atorvastatine vermindert de productie van LDL en het aantal LDL-partikels. Atorvastatine produceert een sterke en aanhoudende stijging in de LDL-receptoractiviteit gekoppeld aan een gunstige verandering in de kwaliteit van de circulerende LDL-partikels. Atorvastatine is doeltreffend voor verlaging van de LDL-C-spiegel bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie, een populatie die meestal niet heeft gereageerd op lipideverlagende medicatie.

In een dosisresponsonderzoek werd aangetoond dat atorvastatine de concentratie verlaagt van totaal C (30% - 46%), LDL C (41% - 61%), apolipoproteïne B (34%-50%), en triglyceriden (14%-33%), en een variabele verhoging veroorzaakt in HDL C en apolipoproteïne A1. Deze resultaten zijn consistent bij patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie, niet-familiale vormen van hypercholesterolemie en gemengde hyperlipidemie, ook bij patiënten met niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus.

De daling in totaal cholesterol, LDL-cholesterol en apolipoproteïne B bleek het risico op cardiovasculaire voorvallen en cardiovasculaire mortaliteit te verlagen.

Homozygote familiale hypercholesterolemie

In een 8 weken durend open onderzoek in verschillende centra naar gebruik voor schrijnende gevallen met een optionele vervolgfase van variabele duur werden er 335 patiënten gerekruteerd, van wie er 89 homozygote familiale hypercholesterolemie bleken te hebben. Bij deze 89 patiënten was de gemiddelde procentuele afname in LDL-C ongeveer 20%. Atorvastatine werd toegediend in doses tot 80 mg/dag.

Atherosclerose

In het REVERSAL-onderzoek (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) werd het effect van zeer sterke lipideverlaging met atorvastatine 80 mg en standaard lipideverlaging met pravastatine 40 mg op coronaire atherosclerose geëvalueerd door intravasculaire echografie (IVUS), tijdens angiografie, bij patiënten met een coronaire hartziekte. In dit gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische, gecontroleerde klinische onderzoek werd de intravasculaire echografie uitgevoerd in het begin en na 18 maanden bij 502 patiënten. In de atorvastatinegroep (n=253) was er geen progressie van atherosclerose.

De mediane procentuele verandering t.o.v. het begin in totaal atheroomvolume (het primaire onderzoekscriterium) bedroeg -0,4% (p=0,98) in de atorvastatinegroep en +2,7% (p=0,001) in de pravastatinegroep (n=249). Vergeleken met pravastatine waren de effecten van atorvastatine statistisch significant (p=0,02). Het effect van intensieve lipideverlaging op de cardiovasculaire eindpunten (bv. de noodzaak van revascularisatie, niet-fataal myocardinfarct, coronaire dood) werd niet onderzocht in dit onderzoek.

In de atorvastatinegroep daalde de LDL-cholesterolspiegel tot een gemiddelde waarde van 2,04 mmol/l \pm 0,8 (78,9 mg/dl \pm 30) van de beginwaarde van 3,98 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dl \pm 28). In de pravastatinegroep daalde de LDL-cholesterolspiegel tot een gemiddelde waarde van 2,85 mmol/l \pm 0,7 (110 mg/dl \pm 26) van de beginwaarde van 3,89 mmol/l \pm 0,7 (150 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 concentraties met 20% (pravastatine: -6,8%, p<0,0009), en de gemiddelde apolipoproteïne B-concentratie met 39,1% (pravastatine: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatine verhoogde de gemiddelde HDL-cholesterolspiegel met 2,9% (pravastatine: +5,6%, p=NS). Er was een gemiddelde daling van 36,4% in c-reactief proteïne (CRP) in de atorvastatinegroep vergeleken met een daling van 5,2% in de pravastatinegroep (p<0,0001).

Deze onderzoeksresultaten werden verkregen met de sterkte van 80 mg. Daarom kunnen ze niet geëxtrapoleerd worden naar een lagere dosissterkte.

Het profiel van de veiligheid en verdraagbaarheid in beide groepen was vergelijkbaar.

Het effect van een sterke lipideverlaging op de belangrijkste cardiovasculaire eindpunten werd niet onderzocht in deze studie. Daarom is de klinische relevantie van deze beeldvormingsresultaten met betrekking tot de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire voorvallen niet bekend.

Acuut coronair syndroom

In het MIRACL-onderzoek werd atorvastatine 80 mg geëvalueerd bij 3.086 patiënten (atorvastatine n=1.538; placebo n=1.548) met een acuut coronaair syndroom (niet-Q-golf MI of onstabiele angina pectoris). De behandeling werd opgestart tijdens de acute fase na de opname in het ziekenhuis en duurde 16 weken. De behandeling met atorvastatine 80 mg/dag verlengde de tijd tot het optreden van het gecombineerde primaire eindpunt, gedefinieerd als overlijden door alle oorzaken, niet-fataal MI, geresusciteerde hartstilstand of angina pectoris met tekenen van myocardischemie die ziekenhuisopname vereist, wat wijst op een risicoreductie van 16% (p=0,048). Dit was voornamelijk toe te schrijven aan een daling met 26% in hernieuwde ziekenhuisopname voor angina pectoris met tekenen van myocardischemie (p=0,018). De andere secundaire eindpunten alleen bereikten geen statistische significantie (algemeen: placebo: 22,2%, atorvastatine: 22,4%).

Het veiligheidsprofiel van atorvastatine in het MIRACL-onderzoek was consistent met wat is beschreven in rubriek 4.8.

Preventie van cardiovasculaire aandoeningen

Het effect van atorvastatine op fatale en niet-fatale coronaire hartziekte werd geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)). De deelnemers waren patiënten met hypertensie, van 40-79 jaar, zonder eerder myocardinfarct of behandelingen voor angina pectoris, en met TC-concentraties $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Alle patiënten hadden ten minste 3 van de vooraf bepaalde cardiovasculaire risicofactoren: mannelijk geslacht, leeftijd ≥ 55 jaar, roken, suikerziekte, voorgeschiedenis van CHD in een familielid van de eerste graad, TC:HDL-C >6 , perifere vasculaire aandoening, linker ventrikelhypertrofie, eerder cerebrovasculair voorval, specifieke afwijking op het ecg, proteïnurie/albuminurie. Niet van alle opgenomen patiënten werd geschat dat zij een hoog risico hadden op een eerste cardiovasculair voorval.

De patiënten werden behandeld met anti-hypertensieve therapie (ofwel amlodipine of op atenolol gebaseerd behandelingschema) en ofwel atorvastatine 10 mg per dag (n=5168) of placebo (n=5137).

Het absolute en relatieve risicoreducerende effect van atorvastatine was als volgt:

Voorvallen	Relatieve risicoreductie (%)	Aantal voorvallen (atorvastatine t.o.v. placebo)	Absolute risicoreductie ¹ (%)	p-waarde
Fataal CHD en niet-fataal MI	36%	100 t.o.v. 154	1,1%	0,0005
Totaal cardiovasculaire voorvallen en revascularisatieprocedures	20%	389 t.o.v. 483	1,9%	0,0008
Totaal coronaire voorvallen	29%	178 t.o.v. 247	1,4%	0,0006

¹Gebaseerd op het verschil in ruwe schattingen van voorvallen over een mediane opvolging van 3,3 jaar. CHD = coronaire hartziekte; MI = myocardinfarct.

De totale mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit waren niet significant verminderd (185 t.o.v. 212 voorvallen, p=0,17 en 74 t.o.v. 82 voorvallen, p=0,51). In de subgroep analyses per geslacht (81% mannen, 19% vrouwen) werd er een gunstig effect van atorvastatine waargenomen voor mannen, maar dit kon niet vastgesteld worden voor vrouwen, mogelijk door het lage percentage voorvallen in de vrouwelijke subgroep. De totale mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit waren numeriek hoger bij de vrouwelijke patiënten (38 t.o.v. 30 en 17 t.o.v. 12), maar dit was niet statistisch significant. Er was een significante interactie door de antihypertensieve therapie. Het primaire eindpunt (fatale CHD en niet-fataal MI) werd significant verlaagd door atorvastatine bij patiënten behandeld met amlodipine (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), maar niet bij de patiënten behandeld met atenolol. (HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287).

Het effect van atorvastatine op fatale en niet-fatale cardiovasculaire aandoeningen werd ook geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, placebogecontroleerd onderzoek, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) bij patiënten met type 2 diabetes, van 40-75 jaar, zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen, en met een LDL-cholesterolspiegel $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) en TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Alle patiënten hadden ten minste 1 van de volgende vooraf bepaalde cardiovasculaire risicofactoren: hypertensie, roken, retinopathie, microalbuminurie of macroalbuminurie.

De patiënten werden behandeld met atorvastatine 10 mg per dag (n=1428) of placebo (n=1410) voor een mediane periode van 3,9 jaar.

Het absolute en relatieve risicoreducerende effect van atorvastatine was als volgt:

Voorvallen	Relatieve risicoreductie (%)	Aantal voorvallen (atorvastatine t.o.v. placebo)	Absolute risicoreductie ¹ (%)	p-waarde
Ernstige cardiovasculaire voorvallen (fataal en niet-fataal AMI, onopgemerkt MI, overlijden door acuut CHD, onstabiele angina pectoris, CABG, PTCA, revascularisatie, beroerte)	37%	83 t.o.v. 127	3,2%	0,0010
MI (fataal en niet-fataal, AMI, stil MI)	42%	38 t.o.v. 64	1,9%	0,0070
Beroertes (fataal en niet-fataal)	48%	21 t.o.v. 39	1,3%	0,0163

¹Gebaseerd op het verschil in ruwe schattingen van voorvallen over een mediane opvolging van 3,9 jaar. AMI = acuut myocardinfarct; CABG= coronary artery bypass graft; CHD = coronaire hartziekte; MI = myocardinfarct; PTCA = percutane transluminale coronaire angioplastiek.

Er waren geen tekenen van verschillen in behandelingseffect die te maken hadden met het geslacht, de leeftijd of aanvankelijke LDL-cholesterolspiegel. Er werd een gunstige trend waargenomen voor de mortaliteit (82 overlijdens in de placebogroep t.o.v. 61 overlijdens in de atorvastatinegroep, p=0,0592).

Recidief beroerte

In het SPARCL-onderzoek (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) werd het effect van atorvastatine 80 mg per dag of placebo op beroerte geëvalueerd bij 4.731 patiënten die een beroerte of voorbijgaande ischemische aanval (TIA) hadden gehad in de afgelopen 6 maanden zonder voorgeschiedenis van coronaire hartziekte (CHD). De patiënten waren voor 60% mannen, van 21-92 jaar (gemiddelde leeftijd 63 jaar), en met een gemiddelde begin-LDL-spiegel van 133 mg/dl (3,4 mmol/l). De gemiddelde spiegel voor 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 placebo. De mediane follow-up-tijd was 4,9 jaar.

Atorvastatine 80 mg verlaagde het risico op het primaire eindpunt van fatale of niet-fatale beroerte 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 aanpassing voor beginfactoren) vergeleken met placebo. De mortaliteit door alle oorzaken bedroeg 9,1% (216/2.365) voor atorvastatine t.o.v. 8,9% (211/2.366) voor placebo.

In een achterafanalyse verlaagde atorvastatine 80 mg de incidentie van ischemische beroerte (218/2365, 9,2% t.o.v. 274/2366, 11,6%, $p=0,01$) en een toegenomen incidentie van hemorragische beroerte (55/2365, 2,3% t.o.v. 33/2366, 1,4%, $p=0,02$) vergeleken met placebo.

- Het risico op hemorragische beroerte was toegenomen bij patiënten die het onderzoek begonnen met voorafgaande hemorragische beroerte (7/45 voor atorvastatine t.o.v. 2/48 voor placebo; HR 4,06; 95% BI; 0,84-19,57), en het risico op ischemische beroerte was vergelijkbaar voor beide groepen (3/45 voor atorvastatine t.o.v. 2/48 voor placebo; HR 1,64; 95% BI, 0,27 - 9,82).
- Het risico op hemorragische beroerte was toegenomen bij patiënten die het onderzoek begonnen met een voorafgaand lacunair infarct (20/708 voor atorvastatine t.o.v. 4/701 voor placebo; HR 4,99; 95% BI, 1,71-14,61), maar het risico op ischemische beroerte was ook verminderd bij deze patiënten (79/708 voor atorvastatine t.o.v. 102/701 voor placebo; HR 0,76; 95% BI, 0,57 - 1,02). Het kan zijn dat het netto risico op beroerte hoger is bij patiënten met een voorafgaand lacunair infarct die atorvastatine 80 mg/dag krijgen.

De mortaliteit door alle oorzaken was 15,6% (7/45) voor atorvastatine t.o.v. 10,4% (5/48) in de subgroep van patiënten met een voorafgaande hemorragische beroerte. De mortaliteit door alle oorzaken was 10,9% (77/708) voor atorvastatine t.o.v. 9,1% (64/701) voor placebo in de subgroep van patiënten met een voorafgaand lacunair infarct.

Pediatrische patiënten

Heterozygote familiale hypercholesterolemie bij pediatrische patiënten van 6-17 jaar

Een open onderzoek over 8 weken voor de evaluatie van de farmacokinetiek, farmacodynamiek, en veiligheid en verdraagbaarheid van atorvastatine werd verricht bij kinderen en adolescenten met genetisch bevestigde heterozygote familiale hypercholesterolemie en een beginwaarde voor LDL-C van ≥ 4 mmol/l. In totaal werden 39 kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar gerekruteerd. Cohort A omvatte 15 kinderen van 6 tot 12 jaar in tanner-stadium 1. Cohort B omvatte 24 kinderen van 10 tot 17 jaar in tanner-stadium ≥ 2 .

De startdosis van atorvastatine was 5 mg per dag als kauwtablet in cohort A en 10 mg per dag als tablet in cohort B. De atorvastatinedosis kon verdubbeld worden als een patiënt de streefwaarde van LDL-C $< 3,35$ mmol/l niet had bereikt in week 4 en als atorvastatine goed werd verdragen.

De gemiddelde waarden voor LDL-C, TC, VLDL-C, en Apo B daalden tegen week 2 voor alle patiënten. Voor patiënten bij wie de dosis werd verdubbeld, werden verdere dalingen al waargenomen vanaf 2 weken, bij de eerste evaluatie, na de dosisopbouw. De gemiddelde procentuele daling in de lipideparameters was vergelijkbaar voor beide cohorten, ongeacht of de patiënten bij hun begin dosis bleven of deze verdubbelden. Na week 8 waren de gemiddelde procentuele veranderingen t.o.v. de uitgangswaarden voor LDL-C en TC respectievelijk ongeveer 40% en 30%, over de spreiding van blootstellingen.

In een tweede open label, onderzoek met een enkele arm, werden 271 mannelijke en vrouwelijke HeFH-kinderen van 6-15 jaar oud geïnccludeerd en behandeld met atorvastatine gedurende maximaal drie jaar. Opname in het onderzoek vereiste bevestigde HeFH en een basis LDL-C-spiegel ≥ 4 mmol / L (ongeveer 152 mg / dL). De studie omvatte 139 kinderen in de ontwikkelingsfase van Tanner 1 (in het algemeen van 6 tot 10 jaar oud). De dosering van atorvastatine (eenmaal daags) werd gestart bij 5 mg (kauwtablet) bij kinderen jonger dan 10 jaar. Kinderen van 10 jaar en ouder werden geïnitieerd met 10 mg atorvastatine (eenmaal daags). Alle kinderen konden titreren naar hogere doses om een doelwit van $< 3,35$ mmol / l LDL-C te bereiken. De gemiddelde gewogen dosis voor kinderen van 6 tot 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) basislijn-LDL-C-waarde was 6,12 (1,26) mmol / L, wat ongeveer 233 (48) mg / dL was. Zie tabel 3 hieronder voor de eindresultaten.

De gegevens waren consistent met geen geneesmiddel effect op een van de parameters van groei en ontwikkeling (dat wil zeggen hoogte, gewicht, BMI, Tanner fase, Onderzoeker beoordeling van algemene rijping en ontwikkeling) bij pediatrie en adolescentie onderwerpen met HeFH ontvangen van atorvastatinebehandeling gedurende de 3 jaarstudie. Er was geen door onderzoekers gerapporteerd geneesmiddeleffect genoteerd in lengte, gewicht, BMI naar leeftijd of geslacht per bezoek.

TABEL 3 Lipide verlagende effecten van atorvastatine bij adolescentie jongens en meisjes met heterozygote familiale hypercholesterolemie (mmol / L)						
Tijdpunt	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.) #
Baseline	271	7.86(1.30)	6.12(1.26)	1.314(0.2663)	0.93(0.47)	1.42(0.28)**
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 = lage dichtheid lipoproteïne cholesterol-C; HDL-C = hoge dichtheid lipoproteïne cholesterol-C; TG = triglyceriden; Apo B = apolipoproteïne B; "Maand 36 / ET" omvatte definitieve bezoekgegevens voor proefpersonen die deelname beëindigden voorafgaand aan het geplande tijdsplan van 36 maanden evenals volledige 36 maanden gegevens voor proefpersonen die de 36 maanden durende deelname voltooiden; "*" = Maand 30 N voor deze parameter was 207; "***" = Basislijn N voor deze parameter was 270; "* **" = maand 36 / ET N voor deze parameter was 243; " # " = g / L voor Apo B.

Heterozygote familiale hypercholesterolemie bij pediatrie patiënten van 10-17 jaar

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek gevolgd door een open fase, werden 187 jongens en postmenarchale meisjes van 10-17 jaar (gemiddelde leeftijd 14,1 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (FH) of ernstige hypercholesterolemie gerandomiseerd op atorvastatine (n=140) of placebo (n=47) gedurende 26 weken. Daarna kreeg iedereen atorvastatine gedurende 26 weken. De dosering van atorvastatine (eenmaal daags) was 10 mg voor de eerste 4 weken, opgetitreerd tot 20 mg als het LDL-C-niveau >3,36 mmol/l was. Atorvastatine verlaagde de plasmaconcentraties van totaal C, LDL-C, triglyceriden en apolipoproteïne B significant tijdens de dubbelblinde fase van 26 weken. De gemiddelde bereikte waarde voor LDL-C was 3,38 mmol/l (spreiding: 1,81-6,26 mmol/l) in de atorvastatinegroep vergeleken met 5,91 mmol/l (spreiding: 3,93-9,96 mmol/l) in de placebogroep tijdens de dubbelblinde fase van 26 weken.

Een aanvullend pediatrie onderzoek met atorvastatine t.o.v. colestipol bij patiënten met hypercholesterolemie van 10-18 jaar heeft aangetoond dat atorvastatine (n=25) een significante daling in LDL-C teweegbracht in week 26 (p<0,05) vergeleken met colestipol (n=31).

Een onderzoek naar gebruik in schrijvende gevallen bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie (ook homozygote hypercholesterolemie) omvatte 46 pediatrie patiënten behandeld met atorvastatine getitreerd volgens de respons (sommige patiënten kregen 80 mg atorvastatine per dag). Het onderzoek duurde 3 jaar; de spiegel van LDL-cholesterol daalde met 36%.

De werkzaamheid op lange termijn van atorvastatinetherapie tijdens de jeugd om de morbiditeit en mortaliteit op volwassen leeftijd te verminderen werd niet vastgesteld.

Het Europese Geneesmiddelenbureau heeft een vrijstelling gegeven van de verplichting om de resultaten voor te leggen van onderzoeken met atorvastatine bij kinderen van 0 tot 6 jaar voor de behandeling van heterozygote hypercholesterolemie en bij kinderen van 0 tot 18 jaar voor de behandeling van homozygote familiale

hypercholesterolemie, gecombineerde (gemengde) hypercholesterolemie, primaire hypercholesterolemie en voor 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 plasmaconcentratie (C_{max}) werd verkregen binnen 1-2 uur. De mate van absorptie stijgt evenredig met de atorvastatinedosis. Na orale toediening is atorvastatine uit filmomhulde tabletten voor 95% tot 99% biobeschikbaar vergeleken met de orale oplossing. De absolute biobeschikbaarheid van atorvastatine is ongeveer 12% en de systemische beschikbaarheid van de HMGCoA-reductaseremmende activiteit is ongeveer 30%. De lage systemische biobeschikbaarheid is toe te schrijven aan de presystemische klaring in de gastro-intestinale mucosa en/of aan het firstpassmetabolisme in de lever.

Distributie

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

Biotransformatie

Atorvastatine wordt afgebroken door cytochroom P450 3A4 tot ortho- en paragehydroxyeerde derivaten en verschillende bètaoxidatieproducten. Behalve andere reactiewegen worden deze verbindingen verder gemetaboliseerd door glucuronidatie. *In vitro* inhibitie van HMG-CoA-reductase door ortho- en paragehydroxyeerde metabolieten is equivalent aan die van atorvastatine. Ongeveer 70% van de inhiberende activiteit voor HMG-CoA-reductase is toe te schrijven aan actieve metabolieten.

Eliminatie

Atorvastatine wordt voornamelijk geëlimineerd in de gal na afbraak door de lever en/of buiten de lever. Atorvastatine lijkt echter geen aanzienlijke enterohepatische recirculatie te ondergaan. De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd van atorvastatine bij mensen is ongeveer 14 uur. De halfwaardetijd van de remmende activiteit op HMG-CoA-reductase is ongeveer 20 tot 30 uur door de bijdrage van actieve metabolieten.

Atorvastatine is een substraat van de transportmiddelen voor de lever, organische anion-transporterende polypeptide 1B1 (OATP1B1) en 1B3 (OATP1B3). Metabolieten van atorvastatine zijn substraten van OATP1B1. Atorvastatine wordt ook geïdentificeerd als een substraat van de effluxtransporters 'P-glycoprotein' (P-gp) en borstkankerresistentie-eiwit (BCRP), die de intestinale absorptie en de galklaring van atorvastatine kunnen beperken.

Speciale populaties

Oudere patiënten:

De plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten zijn hoger bij gezonde bejaarde patiënten dan bij jonge volwassenen, hoewel de effecten op de lipiden vergelijkbaar zijn met die waargenomen bij jongere patiëntenpopulaties.

Pediatrische patiënten:

In een open onderzoek over 8 weken, met pediatrische patiënten in tanner-stadium 1 (n=15) en tanner-stadium ≥ 2 (n=24) (6-17 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie en een beginwaarde voor LDL-C ≥ 4 van mmol/l die behandeld werden met respectievelijk 5 of 10 mg kauwtabletten of 10 of 20 mg van filmomhulde atorvastatinetabletten eenmaal daags. Het lichaamsgewicht was de enige significante covariaat in het PK model van de atorvastatinepopulatie. De schijnbare orale klaring van atorvastatine bij pediatrische patiënten leek vergelijkbaar met die bij volwassenen na allometrische schaal aanpassing voor lichaamsgewicht. Consistente

dalingen in LDL-C en TC werden waargenomen over de spreiding van blootstellingen aan atorvastatine en o-hydroxyatorvastatine.

Geslacht:

De concentratie van atorvastatine en de actieve metabolieten bij vrouwen verschillen van die bij mannen (vrouwen ong. 20% hoger voor de C_{max} en ong. 10% lager voor de AUC). Deze verschillen waren niet klinisch relevant, en leverden geen klinisch relevante verschillen op in het effect op de lipiden tussen mannen en vrouwen.

Nierinsufficiëntie:

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

Leverinsufficiëntie:

De plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten zijn veel hoger (ongeveer 16 keer voor de C_{max} en ong. 11 keer voor de AUC) bij patiënten met chronische alcoholische leveraandoening (ChildPugh B).

Polymorfisme in SLCO1B1:

De opname van alle HMG CoA-reductaseremmers, waaronder atorvastatine, verloopt via de OATP1B1 transporter. Bij patiënten met polymorfisme in SLCO1B1 is er een risico op sterkere blootstelling aan atorvastatine, wat kan leiden tot een hoger risico op rabdomyolyse (zie rubriek 4.4). Het polymorfisme in het gen dat codeert voor OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) wordt in verband gebracht met een 2,4 keer hogere blootstelling aan atorvastatine (AUC) dan bij personen zonder deze genotypevariant (c.521TT). Een genetisch verstoorde leveropname van atorvastatine is ook mogelijk bij deze patiënten. De mogelijke gevolgen voor de werkzaamheid zijn onbekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De tests waren negatief voor mutageen en clastogeen potentieel in een batterij van 4 in-vitrotests en 1 in-vivoproef. Atorvastatine bleek niet carcinogeen te zijn bij ratten, maar bij muizen leverden hoge doses (die 6-11 keer de AUC_{0-24u} opleverden die bereikt wordt bij mensen op de hoogste aanbevolen dosis) hepatocellulaire adenomen op bij mannetjes en hepatocellulaire carcinomen bij wijfjes.

Er zijn aanwijzingen uit experimenteel onderzoek bij dieren dat HMG-CoA-reductaseremmers de ontwikkeling van embryo's of foetussen kan beïnvloeden. Bij ratten, konijnen en honden had atorvastatine geen effect op de vruchtbaarheid en was het niet teratogeen, maar bij toxische doses voor de moeder werd foetale toxiciteit waargenomen bij ratten en konijnen. De ontwikkeling van de nakomelingen van ratten was vertraagd en de postnatale overleving verminderd tijdens de blootstelling van de moederdieren aan hoge doses atorvastatine. Bij ratten zijn er bewijzen van placentale transfer. Bij ratten zijn de plasmaconcentraties van atorvastatine vergelijkbaar met die in de melk. Het is niet bekend of atorvastatine of zijn metabolieten in de menselijke moedermelk worden uitgescheiden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Mannitol

Crospovidone

Natriumcarbonaat

Natriumcroscarmellose
Gesilificeerd microkristallijne cellulose (bevat watervrij colloïdaal siliciumdioxide en microkristallijne cellulose)
Lactosemonohydraat
Natriumlaurylsulfaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Buitenlaag:

Polyvinylalcohol (deels gehydrolyseerd)
Titaandioxide (E 171)
Talk
Lecithine (soja)
Xanthaangom

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor 10 mg, 20 mg, 40 mg en 80 mg (PA/Al/PVC/Al):
Dit geneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarcondities

Voor 10 mg en 20 mg (PVC/PE/PVdC/Al):
Dit geneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarcondities

Voor 40 mg en 80 mg (PVC/PE/PVdC/Al):
Bewaren beneden 30 °C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Atorvastatin AB filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in polyamide / aluminium/PVC-aluminium blisterverpakkingen.

PVC/PE/PVdC – Aluminium blisterfolie als alternatieve blisterverpakking

Verpakkingsgrootten:
Blisterverpakking: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 en 100 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten 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

Aurobindo N.V.
E. Demunterlaan 5 box 8
1090 Brussel

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

Atorvastatin AB 10 mg filmomhulde tabletten: BE511315 (PA/Al/PVC/Al)
Atorvastatin AB 10 mg filmomhulde tabletten: BE550302 (PVC/PE/PVdC/Al)
Atorvastatin AB 20 mg filmomhulde tabletten: BE511324 (PA/Al/PVC/Al)
Atorvastatin AB 20 mg filmomhulde tabletten: BE550311 (PVC/PE/PVdC/Al)
Atorvastatin AB 40 mg filmomhulde tabletten: BE511333 (PA/Al/PVC/Al)
Atorvastatin AB 40 mg filmomhulde tabletten: BE526373 (PVC/PE/PVdC/Al)
Atorvastatin AB 80 mg filmomhulde tabletten: BE511342 (PA/Al/PVC/Al)
Atorvastatin AB 80 mg filmomhulde tabletten: BE526382 (PVC/PE/PVdC/Al)

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 08/06/2017.
B. Datum van laatste verlenging: 14/09/2021.

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 05/2023.
Datum van goedkeuring van de tekst: 07/2023.