

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

2. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atorvastatine Viatris 10 mg filmomhulde tabletten
Atorvastatine Viatris 20 mg filmomhulde tabletten
Atorvastatine Viatris 40 mg filmomhulde tabletten
Atorvastatine Viatris 80 mg filmomhulde tabletten

3. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Atorvastatine Viatris 10 mg. Elke tablet bevat 8,75 mg lactose.
Atorvastatine Viatris 20 mg. Elke tablet bevat 17,5 mg lactose.
Atorvastatine Viatris 40 mg. Elke tablet bevat 35 mg lactose.
Atorvastatine Viatris 80 mg. Elke tablet bevat 70 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

4. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

10 mg: Witte tot gebroken witte, ronde (5 mm in diameter), biconvexe, filmomhulde tabletten met een afgeschuinde rand, met de opdruk «10» op één zijde.

20 mg: Witte tot gebroken witte, ronde (7.1 mm in diameter), biconvexe, filmomhulde tabletten met een afgeschuinde rand, met de opdruk «20» op de ene zijde en een breukstreep op de andere zijde. De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

40 mg: Witte tot gebroken witte, ronde (8.5 mm in diameter), biconvexe, filmomhulde tabletten met een afgeschuinde rand, met de de opdruk «40» op de ene zijde en een breukstreep op de andere zijde. De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

80 mg: Witte tot gebroken witte, ronde (11 mm in diameter), biconvexe, filmomhulde tabletten met een afgeschuinde rand, met de opdruk «80» op de ene zijde en een breukstreep op de andere zijde. De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

5. KLINISCHE GEGEVENS

5.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie

Atorvastatine Viatris is geïndiceerd als adjuvans bij een dieet ter verlaging van verhoogd totaal cholesterol (totaal-C), LDL-cholesterol (LDL-C), apolipoproteïne B en triglyceriden bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 10 jaar of ouder met primaire hypercholesterolemie, waaronder familiale hypercholesterolemie (heterozygote variant) of gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie (overeenkomend met types IIa en IIb van de Fredrickson classificatie), als de reactie op dieet en andere niet-farmacologische maatregelen niet voldoende is.

Atorvastatine Viatris is ook geïndiceerd voor de verlaging van totaal-C en LDL-C bij volwassenen met homozygote familiale hypercholesterolemie als adjuvans bij andere cholesterolverlagende behandelingen (zoals LDL-afereze) of indien dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn.

Preventie van hart- en vaataandoeningen

Preventie van cardiovasculaire voorvallen bij patiënten waarvan verwacht wordt dat ze een hoge kans op een eerste cardiovasculaire gebeurtenis hebben (zie rubriek 5.1), als aanvulling op correctie van andere risicofactoren.

5.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De patiënt dient op een standaard cholesterolverlagend dieet te worden gezet alvorens atorvastatine wordt voorgeschreven. Tijdens de behandeling met Atorvastatine Viatris dient de patiënt dit dieet vol te houden.

De dosering dient individueel te worden aangepast, op basis van uitgangs-LDL-C waarden, de therapiedoelstelling en de reactie van de patiënt.

De gebruikelijke aanvangsdosering bedraagt 10 mg eenmaal daags. Aanpassingen van de dosering dienen te geschieden met tussenpozen van tenminste 4 weken. De maximale dosering bedraagt 80 mg eenmaal daags.

Primaire hypercholesterolemie en gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie

De meerderheid van de patiënten wordt gereguleerd met 10 mg Atorvastatine Viatris éénmaal daags. Een therapeutische respons is binnen 2 weken waarneembaar, terwijl een maximale therapeutische respons meestal binnen 4 weken wordt bereikt. Deze respons blijft tijdens chronische therapie gehandhaafd.

Heterozygote familiale hypercholesterolemie

De aanvangsdosering is 10 mg Atorvastatine Viatris per dag. Doseringen dienen op individuele basis, iedere 4 weken te worden aangepast tot 40 mg per dag. Daarna kan de dosis ofwel worden verhoogd tot een maximum van 80 mg per dag, of kan een galzuurbindend middel gecombineerd worden met 40 mg atorvastatine per dag.

Homozygote familiale hypercholesterolemie

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

De dosering atorvastatine bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie is 10 tot 80 mg per dag (zie rubriek 5.1). Bij deze patiënten dient Atorvastatine Viatris te worden gebruikt als adjuvans bij andere lipidenverlagende behandelingen (zoals LDL-afereze) of indien dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn.

Preventie van hart- en vaataandoeningen

In de primaire preventie-onderzoeken was de dosis 10 mg per dag. Hogere doseringen kunnen nodig zijn om (LDL)-cholesterolwaarden te verkrijgen volgens de geldende richtlijnen.

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 rubriek 4.4 en 4.5).

Het gebruik van atorvastatine wordt niet aanbevolen bij patiënten die letermovir innemen bij gelijktijdige toediening van ciclosporine (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Een aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Atorvastatine Viatris moet met voorzorg gebruikt worden bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2). Atorvastatine Viatris is tegenaangewezen bij patiënten met een actieve leveraandoening (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Bij gebruik van de aanbevolen doseringen is de werkzaamheid en veiligheid bij patiënten ouder dan 70 jaar vergelijkbaar met die waargenomen bij de algemene populatie.

Pediatrische patiënten

Hypercholesterolemie

Het gebruik bij kinderen is voorbehouden aan artsen met ervaring in de behandeling van pediatrische hyperlipidemie en patiënten moeten regelmatig geëvalueerd worden om de voortgang te beoordelen

Voor patiënten van 10 jaar en ouder met heterozygote familiale hypercholesterolemie bedraagt de aanbevolen startdosering van atorvastatine 10 mg per dag (zie rubriek 5.1). De dosis kan getitreerd worden tot 80 mg per dag, naar gelang van de individuele respons en de verdraagbaarheid.

De doses moeten per individu worden aangepast volgens het aanbevolen doel van de behandeling. Aanpassingen dienen met een interval van 4 weken of langer plaats te vinden. Titratie van de dosis tot 80 mg per dag wordt ondersteund door studiegegevens bij volwassenen en door beperkte klinische gegevens van studies bij kinderen met heterozygote familiale hypercholesterolemie (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid en de werkzaamheid bij kinderen van 6 tot 10 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie, afkomstig van open studies. Atorvastatine is niet aangewezen voor de behandeling van patiënten onder 10 jaar. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

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

Wijze van toediening

Atorvastatine Viatris is voor oraal gebruik. Elke dagelijkse dosis atorvastatine dient in één gift te geschieden en kan op elk moment van de dag worden ingenomen, met of zonder voedsel.

5.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Patiënten met een actieve leveraandoening of een onverklaarde en aanhoudende verhoging van de serumtransaminasen groter dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden,
- Gedurende zwangerschap, tijdens het geven van borstvoeding, en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen adequate anticonceptieve maatregelen treffen (zie rubriek 4.6),
- Patiënten behandeld met de antivirale middelen glecaprevir/pibrentasvir tegen hepatitis C.

5.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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 Atorvastatine Viatris moet worden stopgezet in geval van verergering van de symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

Invloed op de lever

Vóór instelling van de behandeling en vervolgens periodiek dienen leverfunctieproeven te worden uitgevoerd.

Patiënten die tekenen of symptomen wijzend op leverschade vertonen, dienen leverfunctieonderzoeken te ondergaan. Patiënten bij wie de transaminasespiegels stijgen, dienen goed gecontroleerd te worden totdat de waarden weer genormaliseerd zijn. Indien stijgingen tot waarden groter dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden (ULN) aanhouden, wordt aanbevolen de dosering van Atorvastatine Viatris te verlagen of de behandeling te staken (zie rubriek 4.8).

Atorvastatine Viatris dient met voorzichtigheid te worden gebruikt door patiënten die veel alcohol gebruiken en/of een leverziekte in de anamnese hebben.

Voorkomen van beroerte door sterke reductie van de cholesterolspiegels (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol levels – SPARCL)

In een post-hoc analyse van subtypes van beroerte bij patiënten zonder coronaire hartziekten (CHZ) die recent een beroerte of TIA hadden doorgemaakt, was er een hogere incidentie van hersenbloedingen bij patiënten die waren gestart met 80 mg atorvastatine vergeleken met placebo. Het verhoogde risico werd in het bijzonder waargenomen bij patiënten die vóór opname in de studie al een hersenbloeding of lacunair infarct hadden gehad. Bij patiënten die eerder een hersenbloeding of lacunair infarct hebben gehad is de balans tussen risico en nut van 80 mg atorvastatine onduidelijk. Het mogelijke risico op een hersenbloeding dient zorgvuldig overwogen te worden alvorens met de behandeling te beginnen (zie rubriek 5.1).

Invloed op de skeletspieren

Evenals andere HMG-CoA-reductaseremmers kan atorvastatine invloed hebben op de skeletspieren en myalgie, myositis en myopathie veroorzaken, zich zelden voortzettend in rhabdomyolyse, een mogelijk levensbedreigende aandoening gekenmerkt door duidelijk verhoogde creatine kinase spiegels (CK) (> 10 maal de bovengrens van de normaalwaarden), myoglobinemie en myoglobininurie die tot nierfalen kunnen leiden en in zeldzame gevallen fataal kunnen zijn.

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

Vóór de behandeling

Atorvastatine dient met voorzichtigheid voorgeschreven te worden aan patiënten met predispositie voor ontwikkeling van rhabdomyolyse. In de volgende situaties dient de CK spiegel bepaald te worden voordat begonnen wordt met statinebehandeling:

- Nierinsufficiëntie
- Hypothyreoïdie
- Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spierziekten
- Voorgeschiedenis van spiertoxiciteit met een statine of fibraat
- Voorgeschiedenis van leverziekte en/of aanmerkelijk alcoholgebruik
- Bij ouderen (leeftijd > 70 jaar) dient de noodzaak van dergelijke bepalingen overwogen te worden, in functie van de aanwezigheid van andere factoren die de kans op rhabdomyolyse vergroten
- Situaties waarbij een verhoging van plasmawaarden kan voorkomen, zoals interacties (zie rubriek 4.5) en speciale populaties waaronder genetische subpopulaties (zie rubriek 5.2).

In dergelijke situaties dient het risico van de behandeling afgewogen te worden tegen het mogelijk voordeel. Regelmatige controle wordt aanbevolen. Als de uitgangswaarde van de CK spiegel significant verhoogd is (meer dan 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden) dient niet met de behandeling begonnen te worden.

Creatinine kinase bepaling

Creatinine kinase (CK) dient niet bepaald te worden na zware inspanning of bij aanwezigheid van enig andere waarschijnlijke reden tot CK verhoging, aangezien dit de interpretatie van de waarden bemoeilijkt. Als de uitgangswaarde van de CK spiegel significant verhoogd is (> 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden), dient de waarde binnen 5 tot 7 dagen opnieuw bepaald te worden om de resultaten te bevestigen.

Tijdens de behandeling

- Patiënten moet gevraagd worden onmiddellijk melding te maken van spierpijn, kramp of zwakte, in het bijzonder indien er ook sprake is van malaise of koorts.
- Als dergelijke symptomen zich voordoen terwijl een patiënt behandeld wordt met atorvastatine dienen CK spiegels bepaald te worden. Indien deze waarden significant verhoogd blijken te zijn (> 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden) dient de behandeling te worden gestopt.
- Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, zelfs bij CK spiegels \leq 5 maal de bovengrens van de normaalwaarden verhoogd zijn, dient overwogen te worden om de behandeling te staken.
- Als de symptomen vanzelf verdwijnen en de CK spiegels normaliseren, kan heropstarten van atorvastatine of opstarten van een alternatief statine overwogen worden in de laagste dosering en onder strikte opvolging.

- Behandeling met atorvastatine moet gestaakt worden bij klinisch significant verhoogde CK spiegels (meer dan 10 maal de bovengrens van de normaalwaarden) of indien rhabdomyolyse wordt gediagnosticeerd of vermoed.

Gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen

Het risico op rhabdomyolyse is groter wanneer atorvastatine gelijktijdig wordt toegediend met bepaalde geneesmiddelen die de plasmaconcentratie van atorvastatine kunnen verhogen, zoals mogelijke remmers van CYP3A4 of transporteiwitten (vb. ciclosporine, telythromycine, clarithromycine, delavirdine, stiripentol, voriconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, letermovir en HIV-proteaseremmers waaronder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, enz). Het risico op myopathie kan ook toenemen bij gelijktijdig gebruik van gemfibrozil en andere fibraten, antivirale middelen voor de behandeling van hepatitis C (HCV), (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir) erythromycine, niacine of ezetimibe. Indien mogelijk dienen alternatieve therapieën (die geen interactie vertonen), overwogen te worden in plaats van deze geneesmiddelen.

In de gevallen waarbij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met atorvastatine noodzakelijk is, dienen het nut en het risico van gelijktijdige behandeling zorgvuldig te worden overwogen.

Indien patiënten geneesmiddelen krijgen die de plasmaconcentratie van atorvastatine verhogen, wordt een lagere maximumdosering van atorvastatine aanbevolen. Daarnaast dient, in geval van mogelijke CYP3A4 remmers, een lagere startdosering van atorvastatine te worden overwogen en wordt een gepaste klinische monitoring bij deze patiënten aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Atorvastatine mag niet samen met systemische formuleringen van fusidinezuur worden toegediend of binnen 7 dagen na stopzetting van een behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten bij wie het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel wordt geacht, dient de behandeling met het statine te worden stopgezet tijdens de hele duur van de behandeling met fusidinezuur. Er zijn meldingen geweest van rhabdomyolyse (waaronder enkele gevallen met dodelijke afloop) bij patiënten die fusidinezuur in combinatie met statines kregen (zie rubriek 4.5). De patiënt moet het advies krijgen om onmiddellijk medisch advies in te winnen indien hij/zij symptomen ervaart van spierzwakte, -pijn of -gevoeligheid.

De behandeling met het statine mag zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur worden hervat.

In uitzonderlijke omstandigheden waarin een langere behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, bv. voor de behandeling van ernstige infecties, mag de noodzaak voor gelijktijdige toediening van atorvastatine en fusidinezuur alleen van geval tot geval en onder strikte medische supervisie worden overwogen.

Interstitiële longziekte

Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekten werden gemeld met sommige statines, vooral met een langetermijnbehandeling (zie rubriek 4.8). De symptomen die optreden kunnen dyspneu, niet-productieve hoest en achteruitgang van de algemene gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts) zijn. Wanneer er een vermoeden is dat de patiënt interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, moet de behandeling met een statine worden gestopt.

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 ontwikkelen, een mate van hyperglykemie kunnen veroorzaken waarbij een formele diabetesbehandeling wenselijk is. Dat risico weegt echter niet op tegen de verlaging van het vasculaire risico met statines en mag dus geen reden zijn om de behandeling met statines stop te zetten.

Patiënten die een risico lopen (nuchtere glykemie 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten klinisch en biochemisch worden gevolgd conform de nationale richtlijnen.

Pediatische patiënten

In een drie jaar durende studie werd geen klinisch significant effect op de groei en de seksuele rijping waargenomen op basis van de beoordeling van de algehele rijping en ontwikkeling, de beoordeling van het Tannerstadium en de meting van lengte en gewicht (zie rubriek 4.8).

Hulpstoffen

Atorvastatine Viatris bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

5.5 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-glycoproteïne' (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). Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die remmers zijn van CYP3A4 of transporteiwitten kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van atorvastatine en een verhoogd risico op myopathie. Het risico kan ook verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening van atorvastatine met andere geneesmiddelen die potentieel myopathie kunnen induceren, zoals fibrinezuurderivaten en ezetimib (zie rubriek: "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

CYP3A4-remmers

Van krachtige CYP3A4-remmers is aangetoond dat ze leiden tot duidelijk verhoogde concentraties van atorvastatine (zie tabel 1 en specifieke informatie hieronder). Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (zoals ciclosporine, telitromycine, claritromycine, delavirdine, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, sommige antivirale middelen gebruikt bij de behandeling van HCV (zoals elbasvir/grazoprevir) en HIV-proteaseremmers waaronder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, enz.) dient indien mogelijk te worden vermeden. In gevallen waarin gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met atorvastatine niet kan worden vermeden, dienen lagere start- en maximumdoseringen van atorvastatine te worden overwogen en wordt adequate klinische controle van de patiënt aanbevolen (zie tabel 1).

Matige CYP3A4-remmers (zoals erytromycine, diltiazem, verapamil en fluconazol) kunnen de plasmaconcentraties van atorvastatine verhogen (zie tabel 1). Er is een verhoogd risico op myopathie waargenomen bij het gebruik van erytromycine in combinatie met statines. Er zijn geen interactiestudies naar de effecten van amiodaron of verapamil op atorvastatine uitgevoerd. Zowel van amiodarone als verapamil is bekend dat ze de CYP3A4-activiteit remmen. Gelijktijdige toediening met atorvastatine kan resulteren in verhoogde blootstelling aan atorvastatine. Daarom dient een lagere maximale dosis van atorvastatine te worden overwogen en wordt adequate klinische controle van de patiënt aangeraden bij gelijktijdig gebruik van matige CYP3A4-remmers. Na instelling of doseringsaanpassingen van de remmer wordt adequate klinische controle aanbevolen.

CYP3A4-inductoren

Gelijktijdige toediening van atorvastatine en inductoren van cytochroom P450 3A (bijv. efavirenz, rifampine, sint-janskruid) kan leiden tot variabele afnames in de plasmaconcentraties van atorvastatine. Vanwege het tweevoudige interactiemechanisme van rifampine (inductie van cytochroom P450 3A en remming van opname in de levercel via transporter OATP1B1) wordt exact gelijktijdige toediening van atorvastatine en rifampine aanbevolen, omdat uitgestelde toediening van atorvastatine na toediening van rifampine in verband is gebracht met een significante afname van de plasmaconcentraties van atorvastatine. Het effect van rifampine op atorvastatineconcentraties in hepatocyten is echter onbekend en als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op werkzaamheid.

Transportremmers

Remmers van transporteiwitten kunnen de systemische blootstelling aan atorvastatine verhogen (zie tabel 1). 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. Het effect van remming van leveropnametransporters op atorvastatineconcentraties in hepatocyten is onbekend. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, worden een doseringsverlaging en klinische controle op werkzaamheid aangeraden (zie tabel 1).

Het gebruik van atorvastatine wordt niet aanbevolen bij patiënten die letermovir innemen bij gelijktijdige indiening met ciclosporine (zie rubriek 4.4).

Gemfibrozil / fibrinezuurderivaten

Het gebruik van fibraten alleen gaat soms gepaard met spiergerelateerde voorvallen, waaronder rhabdomyolyse. Het risico op deze voorvallen kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van fibrinezuurderivaten en atorvastatine. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dient de laagste dosis atorvastatine om het therapeutische doel te bereiken te worden gebruikt en dienen de patiënten adequaat te worden gecontroleerd (zie rubriek: "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Ezetimibe

Het gebruik van ezetimib alleen is in verband gebracht met spiergerelateerde voorvallen, waaronder rhabdomyolyse. Het risico op deze voorvallen kan daarom verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van ezetimib en atorvastatine. Bij deze patiënten wordt adequate klinische controle aanbevolen.

Colestipol

Bij gelijktijdige toediening van atorvastatine en colestipol waren de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten daarvan lager (verhouding van de atorvastatineconcentratie 0,74). De effecten op de lipiden waren echter groter wanneer atorvastatine en colestipol tegelijk werden toegediend dan wanneer de geneesmiddelen afzonderlijk werden toegediend.

Fusidinezuur

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

Als een behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, dient de behandeling met atorvastatine te worden stopgezet tijdens de hele duur van de behandeling met fusidinezuur (zie rubriek 4.4).

Colchicine

Hoewel er geen interactiestudies zijn uitgevoerd met atorvastatine en colchicine, zijn er gevallen van myopathie gemeld bij gelijktijdige toediening van atorvastatine en colchicine, en voorzichtigheid is geboden wanneer atorvastatine samen met colchicine wordt voorgeschreven.

Effect van atorvastatine op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Digoxine

Bij gelijktijdige toediening van meerdere doses digoxine en 10 mg atorvastatine stegen de steady-state digoxineconcentraties licht. Patiënten die digoxine gebruiken dienen adequaat te worden gecontroleerd.

Orale anticonceptiva

Gelijktijdige toediening van atorvastatine met een oraal anticonceptivum leidde tot toename van de plasmaconcentraties van norethindron en ethinylestradiol.

Warfarine

In een klinisch onderzoek onder patiënten die chronisch met warfarine werden behandeld, veroorzaakte gelijktijdige toediening van 80 mg atorvastatine per dag en warfarine een geringe afname van ongeveer 1,7 seconde in de protrombinetijd tijdens de eerste 4 dagen van toediening, welke binnen 15 dagen tijdens de atorvastatinebehandeling weer genormaliseerd werd. Hoewel slechts in zeer zeldzame gevallen melding van klinisch significante interacties met anticoagulantia is gemaakt, dient de protrombinetijd te worden bepaald voordat met atorvastatine wordt begonnen bij patiënten die cumarineanticoagulantia gebruiken. Dit dient in het begin van de therapie vaak genoeg te gebeuren om te verzekeren dat er geen significante verandering in de protrombinetijd optreedt. Wanneer eenmaal een stabiele protrombinetijd is gedocumenteerd, kunnen protrombinetijden worden gecontroleerd met de tussenpozen die doorgaans worden aanbevolen voor patiënten die worden behandeld met cumarineanticoagulantia. Als de dosis atorvastatine wordt veranderd of de toediening wordt stopgezet, dient dezelfde procedure te worden herhaald. Atorvastatinetherapie is niet gepaard gegaan met bloedingen of met veranderingen in de protrombinetijd bij patiënten die geen anticoagulantia gebruikten.

Pediatrische populatie

De geneesmiddeleninteractiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd. De mate van interacties bij de pediatriese populatie is niet bekend. Bij de pediatriese populatie moet met

de bovenstaande interacties voor volwassenen en de waarschuwingen in rubriek 4.4 rekening gehouden worden.

Medicamenteuze interacties

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

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel en doseringsregime	Atorvastatine		Klinische aanbeveling#.
	Dosering (mg)	Verhouding AUC ^{&}	
Tipranavir 500 mg tweemaal daags/ Ritonavir 200 mg tweemaal daags, 8 dagen (dag 14 t/m 21)	40 mg op dag 1, 10 mg op dag 20	9,4	In gevallen waarin gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, niet meer dan 10 mg atorvastatine per dag geven. Bij deze patiënten wordt klinische controle aanbevolen.
Telaprevir 750 mg om de 8 uur, 10 dagen	20 mg, enkele dosering	7,9	
Ciclosporine 5,2 mg/kg/dag, stabiele dosis	10 mg eenmaal daags gedurende 28 dagen	8,7	
Glecaprevir 400 mg eenmaal daags/ Pibrentasvir 120 mg eenmaal daags, 7 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen	8,3	Gelijktijdige toediening met producten die glecaprevir of pibrentasvir bevatten, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Lopinavir 400 mg tweemaal daags/ Ritonavir 100 mg tweemaal daags, 14 dagen	20 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	5,9	In gevallen waarin gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, worden lagere onderhoudsdoses van atorvastatine aanbevolen. Bij atorvastatinedoses van meer dan 20 mg wordt klinische controle van deze patiënten aanbevolen.
Clarithromycine 500 mg tweemaal daags, 9 dagen	80 mg eenmaal daags gedurende 8 dagen	4,5	
Saquinavir 400 mg tweemaal daags/ Ritonavir (300 mg tweemaal daags van dag 5-7, verhoogd tot 400 mg tweemaal daags op dag 8), dag 4-18, 30 min. na atorvastatinetoediening	40 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	3,9	
Darunavir 300 mg tweemaal daags / Ritonavir 100 mg tweemaal daags, 9 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	3,4	In gevallen waarin gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, worden lagere onderhoudsdoses van atorvastatine aanbevolen. Bij atorvastatinedoses van meer dan 40 mg wordt klinische controle van deze patiënten aanbevolen.
Itraconazol 200 mg eenmaal daags, 4 dagen	40 mg, enkele dosis	3,3	
Fosamprenavir 700 mg tweemaal daags / Ritonavir 100 mg	10 mg eenmaal daags	2,5	

Samenvatting van de Productkenmerken

tweemaal daags, 14 dagen	gedurende 4 dagen		
Fosamprenavir 1400 mg tweemaal daags, 14 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	2,3	
Boceprevir 800 mg driemaal daags, 7 dagen	40 mg, enkele dosering	2,3	Lagere startdosering en klinische monitoring van deze patiënten wordt aanbevolen. De dosering van atorvastatine mag niet hoger zijn dan 20 mg per dag gedurende de gelijktijdige toediening met boceprevir.
Elbasvir 50 mg eenmaal daags/ grazoprevir 200 mg eenmaal daags, 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 letermovir bevatten.
Nelfinavir 1250 mg tweemaal daags, 14 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 28 dagen	1,74	Geen specifieke aanbeveling.
Diltiazem 240 mg eenmaal daags, 28 dagen	40 mg, enkele dosering	1,51	Na instelling of dosisaanpassingen van diltiazem wordt adequate controle van deze patiënten aanbevolen.
Grapefruitsap (pompelmoes-sap), 240 ml eenmaal daags*	40 mg, enkele dosering	1,37	Gelijktijdige inname van grote hoeveelheden grapefruitsap en atorvastatine wordt niet aangeraden.
Gemfibrozil 600 mg tweemaal daags, 7 dagen	40 mg, enkele dosering	1,35	Bij deze patiënten wordt een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen.
Erythromycine 500 mg viermaal daags, 7 dagen	10 mg, enkele dosering	1,33	Bij deze patiënten worden een lagere maximumdosis en klinische controle aanbevolen.
Amlodipine 10 mg, enkele dosis	80 mg, enkele dosering	1,18	Geen specifieke aanbeveling.
Rifampine 600 mg eenmaal daags, 7 dagen (gelijktijdig toegediend)	40 mg, enkele dosering	1,12	Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, wordt exact gelijktijdige toediening van atorvastatine en rifampine aanbevolen, met klinische controle.
Rifampine 600 mg eenmaal daags, 5 dagen (in gescheiden doses)	40 mg, enkele dosering	0,20	Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, wordt exact gelijktijdige toediening van atorvastatine en rifampine aanbevolen, met klinische controle.
Fenofibraat 160 mg eenmaal daags, 7 dagen	40 mg, enkele dosering	1,03	Bij deze patiënten wordt een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen.
Cimetidine 300 mg viermaal daags, 2 weken	10 mg eenmaal daags gedurende 2	1,00	Geen specifieke aanbeveling.

	weken		
Colestipol 10 g, tweemaal daags, 24 weken	40 mg eenmaal daags gedurende 8 weken	0,74**	Geen specifieke aanbeveling
Antacidesuspensie van magnesium en aluminiumhydroxyden, 30 ml viermaal daags, 17 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 15 dagen	0,66	Geen specifieke aanbeveling.
Efivarenc 600 mg eenmaal daags, 14 dagen	10 mg gedurende 3 dagen	0,59	Geen specifieke aanbeveling.

& geeft de verhouding van de behandelingen weer (gelijktijdig toegediend geneesmiddel plus atorvastatine versus atorvastatine alleen).

Zie rubrieken: "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik" en "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie" voor klinische significantie.

* Bevat één of meer bestanddelen die CYP3A4 remmen en kan plasmaconcentraties verhogen van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4. Het drinken van één glas grapefruitsap van 240 ml resulteerde ook in een verlaagde AUC van 20,4% voor de actieve orthohydroxymetaboliët. Grote hoeveelheden grapefruitsap (meer dan 1,2 l per dag gedurende 5 dagen) verhoogden de AUC van atorvastatine 2,5 maal en de AUC van werkzame atorvastatine en metaboliëten. HMG-CoA reductaseremmers 1,3-maal.

** Verhouding gebaseerd op een enkel staal dat 8-16 uur na toediening werd afgenomen.

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

Atorvastatine en doseringsregime	Gelijktijdig toegediend geneesmiddel		
	Geneesmiddel/dosis (mg)	Verhouding AUC ^{&}	Klinische aanbeveling.
80 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen	Digoxine 0,25 mg eenmaal daags, 20 dagen	1,15	Patiënten die digoxine gebruiken dienen adequaat te worden gecontroleerd.
40 mg eenmaal daags gedurende 22 dagen	Orale contraceptie eenmaal daags, 2 maanden: - norethisteron 1 mg - ethinylestradiol 35µg	1,28 1,19	Geen specifieke aanbeveling
80 mg eenmaal daags gedurende 15 dagen	* Fenazon, 600 mg, enkele dosis	1,03	Geen specifieke aanbeveling
10 mg, enkele dosering	Tipranavir 500 mg tweemaal daags/ritonavir 200 mg tweemaal daags, 7 dagen	1,08	Geen specifieke aanbeveling
10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	Fosamprenavir 1.400 mg tweemaal daags, 14 dagen	0,73	Geen specifieke aanbeveling
10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	Fosamprenavir 700 mg	0,99	Geen specifieke aanbeveling

	tweemaal daags/ritonavir 100 mg tweemaal daags, 14 dagen		
--	---	--	--

& geeft de verhouding van de behandelingen weer (gelijktijdig toegediend geneesmiddel plus atorvastatine versus atorvastatine alleen).

* Gelijktijdige toediening van meerdere doses atorvastatine en fenazon leidde tot een gering of niet waarneembaar effect in de klaring van fenazon.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Atorvastatine Viatris is gecontraïndiceerd tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.3). De veiligheid bij zwangere vrouwen is nog niet aangetoond. Er zijn geen gecontroleerde klinische onderzoeken met atorvastatine uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Er is in zeldzame gevallen melding gemaakt van aangeboren afwijkingen na intra-uteriene blootstelling aan HMG-CoA reductaseremmers. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Behandeling van de moeder met atorvastatine kan de foetale spiegels verlagen van mevalonaat, een precursor van cholesterolbiosynthese. Atherosclerose is een chronisch proces en normaal gesproken heeft stopzetting van het gebruik van lipidenverlagende geneesmiddelen tijdens zwangerschap weinig invloed op het langetermijnrisico in verband met primaire hypercholesterolemie.

Om deze redenen dient Atorvastatine Viatris niet te worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn, proberen zwanger te worden of vermoeden dat ze zwanger zijn. Behandeling met Atorvastatine Viatris dient te worden opgeschort gedurende de gehele zwangerschap of totdat is vastgesteld dat de vrouw niet zwanger is (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of atorvastatine of metabolieten daarvan bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden. Bij ratten komen de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten daarvan overeen met de concentraties in melk (zie rubriek: "Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek"). Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen dienen vrouwen die Atorvastatine Viatris gebruiken geen borstvoeding te geven (zie rubriek: 4.3). Atorvastatine is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

In dierexperimentele studies had atorvastatine geen effect op de mannelijke of vrouwelijke fertiliteit (zie rubriek 5.3).

Vruchtbare vrouwen

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

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

Atorvastatine heeft een verwaarloosbaar kleine invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In de database van de placebogecontroleerde klinische onderzoeken met atorvastatine van 16 066 patiënten (8755 atorvastatine vs. 7311 placebo) die gedurende een gemiddelde periode van 53 weken werden behandeld, stopte 5,2% van de patiënten die atorvastatine gebruikten vanwege bijwerkingen in vergelijking met 4,0% van de patiënten die placebo kregen.

Op basis van gegevens uit klinische studies en uitgebreide postmarketingervaring wordt in de volgende tabel het bijwerkingenprofiel van atorvastatine gepresenteerd.

De geschatte frequenties van bijwerkingen zijn aangegeven 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 ($\leq 1/10.000$), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA systeem/orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie	Zelden
Immuunsysteemaandoeningen	Allergische reacties.	Vaak
	Anafylaxie	Zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperglykemie	Vaak
	Hypoglykemie, Gewichtstoename, Anorexie	Soms
Psychische stoornissen	Nachtmerrie, Slapeloosheid	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
	Duizeligheid, Paresthesie, Hypesthesie, Dysgeusie, Amnesie	Soms
	Perifere neuropathie	Zelden
	Myasthenia gravis	Niet bekend
Oogaandoeningen	Wazig zicht	Soms
	Visusstoornis	Zelden
	Oculaire myasthenie	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	Soms
	Gehoordaling	Zeer zelden
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Faryngolaryngeale pijn, Epistaxis	Vaak
Maag- darmstelselaandoeningen	Constipatie, Flatulentie, Dyspepsie, Nausea, Diarree	Vaak
	Braken, Pijn in de bovenbuik en onderbuik, Eructatie, Pancreatitis	Soms
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis	Soms
	Cholestase	Zelden
	Leverfalen	Zeer zelden

Huid- en onderhuidaandoeningen	Urticaria, Huiduitslag, Pruritus, Alopecie	<u>Soms</u>
	Angio-oedeem, Bulleuze dermatitis met inbegrip van erythema multiforme, Stevens-johnsonsyndroom Toxische epidermale necrolyse	Zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Myalgie, Artralgie, Pijn in extremiteit, Spierspasmen, Zwelling van gewrichten, Rugpijn	Vaak
	Nekpijn, Spiermoeheid	Soms
	Myopathie, Myositis, Rabdomyolyse Spierscheur Tendinopathie, soms gecompliceerd door ruptuur	Zelden
	Lupus-achtig syndroom	Zeer zelden
	Immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4)	Niet bekend
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Gynaecomastie	Zeer zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Malaise, Asthenie, Pijn op de borst, Perifeer oedeem, Vermoeidheid, Pyrexie	Soms
Onderzoeken	Leverfunctietest abnormaal, Bloedcreatinenkinase verhoogd	Vaak
	Urine positief voor witte bloedcellen	Soms

Zoals met andere HMG-CoA-reductaseremmers zijn verhoogde serumtransaminasen gerapporteerd bij patiënten die met atorvastatine behandeld werden. Deze veranderingen waren meestal mild en voorbijgaand van aard en onderbreking van de behandeling was niet noodzakelijk. Klinisch belangrijke stijgingen (≥ 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden) van serumtransaminasen traden op bij 0,8% van de patiënten die met atorvastatine werden behandeld. Deze stijgingen waren dosisafhankelijk en reversibel bij alle patiënten.

Verhoogde creatinine kinase (CK) spiegels, groter dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden, traden op bij 2,5% van de patiënten die met atorvastatine werden behandeld, vergelijkbaar met andere HMG-CoA-reductaseremmers in klinische studies. Concentraties hoger dan 10 maal de bovengrens van de normaalwaarden, traden op bij 0,4% van de met atorvastatine behandelde patiënten (zie rubriek 4.4).

Klasse effecten

De volgende bijwerkingen werden gemeld bij gebruik van sommige statinen:

- seksuele disfunctie
- depressie
- uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, vooral bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.4).
- Diabetes Mellitus: de frequentie zal afhangen van het al dan niet bestaan van risicofactoren (nuchtere glykemie $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, voorgeschiedenis van hypertensie).

Pediatrische populatie

Bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 10 tot 17 jaar die behandeld werden met atorvastatine was het bijwerkingenprofiel in het algemeen vergelijkbaar met dat van patiënten die met placebo werden behandeld. De vaakst voorkomende bijwerkingen die in beide groepen werden waargenomen, ongeacht de beoordeling van hun oorzaak, waren infecties. In een 3 jaar durende studie werd geen klinisch significant effect waargenomen op de groei en de seksuele rijping op basis van de beoordeling van de algehele rijping en ontwikkeling, de beoordeling van het Tannerstadium en de meting van lengte en gewicht. Het profiel van de veiligheid en de verdraagbaarheid was bij pediatrische patiënten vergelijkbaar met het bekende veiligheidsprofiel van atorvastatine bij volwassen patiënten.

De klinische veiligheidsdatabase bevat veiligheidsgegevens van 520 pediatrische patiënten die atorvastatine kregen, waaronder 7 patiënten die jonger dan 6 jaar waren, 121 patiënten van 6 tot 9 jaar en 392 patiënten van 10 tot 17 jaar. Op basis van de beschikbare gegevens zijn de frequentie, de aard en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen vergelijkbaar met die bij volwassenen.

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 voor een overdosering met atorvastatine. Indien een overdosering zou optreden, dient de patiënt symptomatisch behandeld te worden met, al naar gelang de situatie, ondersteunende maatregelen. Leverfunctietesten en bepaling van serum CK concentraties dienen te worden verricht. Vanwege de sterke plasma-eiwitbinding van atorvastatine is een vergroting van de klaring van atorvastatine door hemodialyse niet waarschijnlijk.

6. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

6.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Lipidenverlagende middelen, HMG-CoA-reductaseremmers.
ATC-code: C10AA05.

Werkingsmechanisme

Atorvastatine is een selectieve, competitieve remmer van HMG-CoA-reductase, het enzym dat de snelheidsbepalende stap vormt bij de omzetting van 3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzym A naar mevalonaat, een voorganger van sterolen, zoals cholesterol. In de lever worden triglyceriden en cholesterol opgenomen in very low-density lipoproteïns (VLDL) en uitgescheiden in het plasma voor transport naar perifere weefsels. Low-density lipoproteïne (LDL) wordt gevormd uit VLDL en wordt voornamelijk gekataboliseerd met hoge affiniteit voor LDL (LDL receptor).

Atorvastatine verlaagt de concentratie plasmacholesterol en serumlipoproteïne doordat het HMG-CoA-reductase en vervolgens de cholesterolbiosynthese in de lever remt. Het aantal LDL receptoren op het leverceloppervlak neemt toe en is zo verantwoordelijk voor een verhoogde opname en afbraak van LDL.

Farmacodynamische effecten

Atorvastatine vermindert de LDL aanmaak en het aantal LDL deeltjes. Atorvastatine veroorzaakt een sterke en blijvende toename van LDL receptor activiteit, gekoppeld aan een gunstige verandering in de samenstelling van circulerende LDL deeltjes. Atorvastatine verlaagt het LDL-C bij een beperkt aantal patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie, een populatie die gewoonlijk niet reageert op lipidenverlagende geneesmiddelen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Voor atorvastatine is aangetoond dat het de concentraties van totaal-C (met 30% - 46%), LDL-C (met 41% - 61%), apolipoproteïne B (met 34% - 50%) en triglyceriden (met 14% - 33%) kan verlagen terwijl de concentraties van HDL-C en apolipoproteïne A1, in wisselende mate, stegen in een dosis-respons-studie. Deze resultaten zijn consistent bij patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie, niet-familiaire vormen van hypercholesterolemie en gemengde hyperlipidemie, waaronder patiënten met niet-insuline-afhankelijke diabetes mellitus.

Verlagingen van totaal-C, LDL-C en apolipoproteïne B hebben bewezen de kans op cardiovasculaire gebeurtenissen en cardiovasculaire mortaliteit te verlagen.

Homozygote familiale hypercholesterolemie

In een multicenter 8 weken durende open-label 'compassionate use'-onderzoek met een optionele verlengingsfase van variabele lengte, werden 335 patiënten ingeschreven, waarvan bij 89 patiënten homozygote familiale hypercholesterolemie was vastgesteld. Bij deze 89 patiënten was het gemiddelde percentage afname in LDL-C ongeveer 20%. Atorvastatine werd toegediend in doses van maximaal 80 mg/dag.

Atherosclerose

In de 'Reversing Artherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering' (REVERSAL) studie is bij patiënten met coronaire hartziekte het effect onderzocht van intensieve lipidenverlaging met 80 mg atorvastatine en van de standaard mate van lipidenverlaging met 40 mg pravastatine op coronaire atherosclerose door middel van intravasculaire ultrasound (IVUS), gedurende angiografie. In dit gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde klinisch onderzoek in meerdere centra, is IVUS bij 502 patiënten uitgevoerd op uitgangsniveau en na 18 maanden behandeling. In de atorvastatinegroep (n= 253) was er geen progressie van de atherosclerose.

De mediane verandering in percentage van totaal atheroomvolume (het primaire criterium van de studie) ten opzichte van het uitgangsniveau was -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 lipidenverlaging op cardiovasculaire eindpunten (bijv. de noodzaak van revascularisatie, een nietfataal myocardinfarct, sterfte ten gevolge van coronaire hartziekten) werd bij dit onderzoek niet onderzocht.

In de atorvastatinegroep werd het LDL-C gereduceerd tot een gemiddelde van 2,04 mmol/l \pm 0,8 (78,9 mg/dl \pm 30) vanaf het uitgangsniveau 3,89 mmol/l \pm 0,7 (150mg/dl \pm 28) en in de pravastatinegroep werd LDL-C gereduceerd tot een gemiddelde van 2,85 mmol/l \pm 0,7 (110 mg/dl \pm 26) vanaf het uitgangsniveau 3,89 mmol/l \pm 0,7 (150mg/dl \pm 26) (p<0,0001). Atorvastatine reduceerde ook het gemiddelde totaal cholesterol (TC) significant met 34,1% (pravastatine: -18,4%, p<0,0001), de gemiddelde triglyceridenspiegels met 20% (pravastatine: -6,8%, p<0,0009) en het gemiddelde apolipoproteïne B met 39,1% (pravastatine: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatine verhoogde het gemiddelde HDL-C met 2,9% (pravastatine: +5,6%, p=NS). Er was een gemiddelde reductie van CRP (C-reactief proteïne) van 36,4% in de atorvastatinegroep vergeleken met een reductie van 5,2% in de pravastatinegroep (p<0,0001).

De studieresultaten zijn verkregen met de 80 mg dosering. Zij kunnen daarom niet geëxtrapoleerd worden naar de lagere doseringen.

De veiligheids- en verdraagbaarheidsprofielen van de twee behandelgroepen waren vergelijkbaar.

Het effect van intensieve lipidenverlaging op belangrijke cardiovasculaire eindpunten werd bij dit onderzoek niet onderzocht. Daarom is de klinische significantie van deze beeldvormingsresultaten met betrekking tot de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire voorvallen onbekend.

Acuut coronair syndroom

In het MIRACL-onderzoek is atorvastatine 80 mg geëvalueerd bij 3.086 patiënten (atorvastatine n=1.538, placebo n=1.548) met een acuut coronair syndroom (non Q-wave MI of instabiele angina). De behandeling werd gestart tijdens de acute fase na ziekenhuisopname en duurde 16 weken. Behandeling met 80 mg atorvastatine per dag verlengde de tijd tot het optreden van het gecombineerde primaire eindpunt, gedefinieerd als sterfte door alle oorzaken, niet-fataal MI, reanimatie na hartstilstand, of angina pectoris met aanwijzingen van myocardischemie die ziekenhuisopname vereist, wat wees op een risicoverlaging van 16% (p=0,048). Dit was voornamelijk te danken aan een reductie van 26% van hernieuwde ziekenhuisopname voor angina pectoris met aanwijzingen van myocardischemie (p=0,018). De andere secundaire eindpunten bereikten op zichzelf geen statistische significantie (overall: 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 hart- en vaataandoeningen

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, de Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA), werd het effect bepaald van atorvastatine op fatale en niet-fatale coronaire hartaandoeningen. De patiënten hadden hypertensie, waren 40 tot 79 jaar oud, hadden niet eerder een myocardinfarct gehad, waren niet eerder behandeld voor angina pectoris en hadden een TC-spiegels $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Alle patiënten hadden tenminste 3 van de vooraf gedefinieerde cardiovasculaire risicofactoren: mannelijk geslacht, ≥ 55 jaar, roker, diabetes, voorgeschiedenis van coronaire hartziekten bij familie in de eerste graad, TC:HDL-C > 6 , perifere bloevataandoening, linkerventrikelhypertrofie, eerder doorgemaakt cerebrovasculair voorval, specifieke afwijking in het ECG, proteïnurie/albuminurie. Van niet alle betrokken patiënten was verwacht dat ze een hoge kans op een eerste cardiovasculair voorval zouden hebben.

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

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

Voorval	Relatieve risico reductie (%)	Aantal voorvallen (atorvastatine vs placebo)	Absolute risico reductie ¹ (%)	p-waarde
Fatale CHD plus niet-fataal MI	36%	100 vs 154	1,1%	0,0005
Totaal aantal cardiovasculaire voorvallen en revascularisatie procedures	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Totaal coronaire voorvallen	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

¹Gebaseerd op de verschillen in ongecorrigeerde verhoudingen van voorvallen, die optraden gedurende een mediane follow-up periode van 3,3 jaar.

CHD = coronaire hartziekte □ MI = myocardinfarct

De totale mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit namen niet significant af (185 vs. 212 voorvallen, $p=0,17$ en 74 vs. 82 voorvallen, $p=0,51$). In de geslachtsgebonden subgroepanalyse (81% mannen, 19% vrouwen) werd een gunstig effect van atorvastatine geconstateerd bij mannen maar kon niet bevestigd worden bij vrouwen, mogelijk door het lage aantal voorvallen in de vrouwelijke subgroep. De algemene en cardiovasculaire mortaliteit waren numeriek hoger bij de vrouwelijke patiënten (38 vs. 30 en 17 vs. 12), maar dit was niet statistisch significant. Er was een significante behandelingsinteractie door de antihypertensieve basistherapie. Het primair eindpunt (fataal CHD plus niet-fataal MI) was significant verminderd door atorvastatine bij patiënten die met amlodipine waren behandeld (HR 0,47 (0,32-0,69) $p=0,00008$), maar niet bij patiënten die met atenolol werden behandeld (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Het effect van atorvastatine op fatale en niet-fatale cardiovasculaire aandoeningen is ook onderzocht bij patiënten met type 2 diabetes, 40 tot 75 jaar oud, zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen en met LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) en triglyceriden $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl), in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek in meerdere centra, de Collaborative Atorvastatine Diabetes Study (CARDS). Alle

patiënten hadden tenminste 1 van de volgende risicofactoren: hypertensie, huidig roker, retinopathie, micro-albuminurie of macro-albuminurie.

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

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

Voorval	Relatieve risico reductie (%)	Aantal voorvallen (atorvastatine vs Placebo)	Absolute risico reductie ¹ (%)	p-waarde
Belangrijke cardiovasculaire voorvallen (fataal en niet-fataal AMI, stil MI, acute dood door CHD, instabiele angina pectoris, CABG, PTCA, revascularisatie, beroerte)	37%	83 vs 127	3,2%	0,0010
MI (fataal en niet-fataal, AMI, stil MI)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Beroertes (fataal en niet-fataal)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

¹Gebaseerd op de verschillen in ongecorrigeerde verhoudingen van voorvallen, die plaatsvonden gedurende een mediane follow-up periode van 3,9 jaar.

AMI= acuut myocardinfarct □ CABG= coronaire arterie bypass operatie □ CHD = coronaire hartziekte □ MI= myocardinfarct □ PTCA= percutane transluminale coronair angioplastiek.

Er was geen bewijs van een verschil in effect van de behandeling met betrekking tot het geslacht van de patiënt, leeftijd of uitgangswaarde van de LDL-C spiegel. Een gunstige trend werd waargenomen betreffende de mortaliteitsratio (82 doden in de placebogroep vs. 61 doden in de atorvastatinegroep, p=0,0592).

Terugkerende beroerte

In de Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol levels (SPARCL) studie, werd het effect van 80 mg atorvastatine per dag of placebo op beroerte geëvalueerd bij 4.731 patiënten die een beroerte of een transiënte ischemische aanval (TIA) hadden in de 6 voorafgaande maanden en die geen voorgeschiedenis van coronaire hartziekten (CHD) hadden. Van de patiënten was 60% man, 21-92 jaar oud (gemiddelde leeftijd 63 jaar) en was het gemiddelde LDL-uitgangsniveau 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Het gemiddelde LDL-C was 73 mg/dl (1,9 mmol/l) gedurende de behandeling met atorvastatine en 129 mg/dl (3,3 mmol/l) gedurende de behandeling met placebo. De mediane follow-up was 4,9 jaar.

Atorvastatine 80 mg verminderde de kans op het primaire eindpunt van fatale of niet-fatale beroerte met 15% (HR 0,85 [95% CI, 0,72-1,00] $p=0,05$ of 0,84 [95% CI, 0,71-0,99] $p=0,03$ na aanpassing voor uitgangsfactoren) vergeleken met placebo. De totale mortaliteit was 9,1% (216/2365) voor atorvastatine versus 8,9% (211/2366) voor placebo.

In een post-hoc analyse reduceerde 80 mg atorvastatine de incidentie van ischemische beroerte (218/2365, 9,2% versus 274/2366, 11,6%, $p=0,01$) en verhoogde de incidentie van hersenbloeding (55/2365, 2,3% versus 33/2366, 1,4%, $p=0,02$) vergeleken met placebo.

- De kans op hersenbloeding was verhoogd bij patiënten, die bij opname in de studie al een hersenbloeding gehad hadden (7/45 voor atorvastatine versus 2/48 voor placebo [HR 4,06 [95% CI, 0,84-19,57]). De kans op ischemische beroerte was gelijk tussen de groepen (3/45 voor atorvastatine versus 2/48 voor placebo [HR 1,64 [95% CI, 0,27-9,82]).
- Het risico op hersenbloeding was verhoogd bij patiënten die bij opname in de studie al een lacunair infarct hadden meegemaakt (20/708 voor atorvastatine versus 4/701 voor placebo [HR 4,99 [95% CI, 1,71-14,61]), maar het risico op ischemische beroerte was ook afgenomen bij deze patiënten (79/708 voor atorvastatine versus 102/701 voor placebo [HR 0,76 [95% CI, 0,57-1,02]). Het is mogelijk dat de netto kans op hersenbloeding is verhoogd bij patiënten met een eerder doorgemaakt lacunair infarct, die 80 mg atorvastatine/dag krijgen.

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

Pediatrische patiënten

Heterozygote familiale hypercholesterolemie bij pediatrische patiënten van 6 tot 17 jaar

In een open-label onderzoek van 8 weken werden de farmacokinetische, farmacodynamische parameters, de veiligheid en de verdraagzaamheid van atorvastatine geëvalueerd bij kinderen en adolescenten met een genetisch bevestigde heterozygote familiale hypercholesterolemie en een LDL-C uitgangswaarde van ≥ 4 mmol/l. Een totaal van 39 kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar werden geïncludeerd. Cohort A omvatte 15 kinderen van 6 tot 12 jaar met Tanner stadium 1. Cohort B omvatte 24 kinderen van 10 tot 17 jaar met Tanner stadium ≥ 2 .

De dagelijkse begindosering van atorvastatine was 5 mg in een kauwtablet in Cohort A en 10 mg dagelijks in de tabletformule in Cohort B. De dosis atorvastatine mocht verdubbeld worden als de patiënt de LDL-C-streefwaarde van $<3,35$ mmol/l in week 4 niet bereikte en als atorvastatine goed werd verdragen.

De gemiddelde waarden voor LDL-C, TC, VLDL-C en Apo B verminderden in week 2 bij alle patiënten. Bij de patiënten van wie de dosis was verdubbeld werden al na 2 weken, bij de eerste beoordeling, na de dosisverhoging, bijkomende verminderingen opgemerkt. De gemiddelde procentuele lipidenparameters waren identiek voor beide cohorten ongeacht of de patiënten bij hun begindosis bleven of hun begindosis werd verdubbeld. In week 8 was de gemiddelde procentuele verandering tegenover uitgangswaarde voor LDL-C en TC respectievelijk ongeveer 40% en 30% over het doseringsbereik.

In een tweede studie met één behandelingsgroep werden 271 jongens en meisjes van 6-15 jaar met HeFH opgenomen en behandeld met atorvastatine gedurende maximaal drie jaar. Voor inclusie in de studie waren een bevestigde HeFH en een LDL-C uitgangswaarde ≥ 4 mmol/l (ongeveer 152 mg/dl) vereist. In de studie werden 139 kinderen opgenomen met ontwikkelingsstadium 1 van Tanner (in het algemeen met een leeftijd van 6 tot 10 jaar).

De begin dosering van atorvastatine (eenmaal per dag) bedroeg 5 mg (kauwtablet) bij kinderen jonger dan 10 jaar. Kinderen van 10 jaar en ouder kregen een begin dosering van 10 mg atorvastatine (eenmaal per dag). Bij alle kinderen kon de dosering getitreerd worden naar een hogere dosering om de streefwaarde LDL-C $< 3,35$ mmol/l te bereiken. Het gewogen gemiddelde van de dosis voor kinderen van 6 tot 9 jaar oud was 19,6 mg en het gewogen gemiddelde van de dosis voor kinderen van 10 jaar en ouder was 23,9 mg.

De gemiddelde (\pm SD) LDL-C uitgangswaarde was 6,12 (1,26) mmol/l en dit was ongeveer 233 (48) mg/dl. Zie tabel 3 hieronder voor de eindresultaten.

Uit de gegevens bleek dat het geneesmiddel geen effect had op de parameters van de groei en de ontwikkeling (d.w.z. lengte, gewicht, BMI, Tanner stadium, beoordeling door de onderzoeker van de algehele rijping en ontwikkeling) bij pediatrische en adolescente proefpersonen met HeFH die een behandeling met atorvastatine kregen gedurende de drie jaar durende studie. Er werd geen door de onderzoeker geconstateerd effect van het geneesmiddel waargenomen op de lengte, het gewicht of de BMI volgens leeftijd, geslacht of bezoek.

Tijdpunt	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; HDL-C= 'high-density lipoprotein'-cholesterol; TG = triglyceriden; Apo-B = apolipoproteïne B; "Maand 36/ET" omvat zowel de gegevens van het laatste bezoek van proefpersonen die hun deelname hebben beëindigd voordat de volledige geplande 36 maanden waren verstreken als de complete gegevens van proefpersonen die de deelname van 36 maanden voltooid hebben; "**"= Maand 30, N bedroeg voor deze parameter 207; "***"= Uitgangswaarde, N bedroeg voor deze parameter 270; "****" = Maand 36/ET, N bedroeg voor deze parameter 243; "#"=g/l voor Apo-B.

Heterozygote familiale hypercholesterolemie bij pediatrische patiënten van 10 tot 17 jaar

In een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek gevolgd door een open-label fase, werden 187 jongens en postmenarchale meisjes van 10 tot 17 jaar oud (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 en daarna kregen ze allemaal atorvastatine gedurende 26 weken. De dosering van atorvastatine (eenmaal daags) was 10 mg gedurende de eerste 4 weken en werd verhoogd tot 20 mg wanneer de LDL-C-spiegel $>3,36$ mmol/l was. Atorvastatine verlaagde de plasmaspiegels van totaal-C, LDL-C, triglyceriden en apolipoproteïne B aanzienlijk tijdens de dubbelblinde fase van 26 weken. De gemiddelde bereikte LDL-C-waarde was 3,38 mmol/l (bereik: 1,81-6,26 mmol/l) in de atorvastatinegroep in vergelijking met 5,91 mmol/l (bereik: 3,93-9,96 mmol/l) in de placebogroep tijdens de dubbelblinde fase van 26 weken.

Additioneel pediatrisch onderzoek van atorvastatine versus colestipol bij patiënten van 10 tot 18 jaar met hypercholesterolemie toonde dat atorvastatine (n=25) een aanzienlijke verlaging van de LDL-C liet zien in week 26 ($p < 0,05$) vergeleken met colestipol (n=31).

Een 'compassionate use' onderzoek bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie (met inbegrip van homozygote hypercholesterolemie) omvatte 46 pediatrische patiënten die behandeld werden met atorvastatine en die volgens de respons werd getitreerd (sommige patiënten kregen 80 mg atorvastatine per dag). Het onderzoek duurde 3 jaar: LDL-cholesterol werd met 36% verlaagd.

De lange termijn werkzaamheid van het gebruik van atorvastatine tijdens de kinderjaren, om de morbiditeit en mortaliteit als volwassenen te verminderen, is niet aangetoond.

De Europees Geneesmiddelenbureau heeft afgezien van de verplichting om de resultaten van de onderzoeken in te dienen bij kinderen van 0 tot minder dan 6 jaar voor de behandeling van heterozygote hypercholesterolemie en bij kinderen van 0 tot minder dan 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 het gebruik bij kinderen).

6.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Atorvastatine wordt na orale toediening snel geabsorbeerd, met maximum plasmaconcentraties (C_{max}) die binnen 1 tot 2 uur bereikt worden. De mate van absorptie neemt toe met de toegediende dosis atorvastatine. Na orale toediening hebben atorvastatine filmomhulde tabletten een relatieve biologische beschikbaarheid van 95-99% ten opzichte van een oplossing. De absolute biologische beschikbaarheid van atorvastatine bedraagt ongeveer 12% en de systemische beschikbaarheid van de HMG-CoA-reductaseremmende activiteit is ongeveer 30%. De lage systemische beschikbaarheid wordt toegeschreven aan pre-systemische klaring in de gastro-intestinale mucosa en/of first-pass metabolisme in de lever.

Distributie

Het distributievolume van atorvastatine bedraagt ongeveer 381 l. Atorvastatine is \geq 98% gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Atorvastatine wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 tot ortho- en paragehydroxyleerde derivaten en diverse bèta-oxidatie producten. Op andere routes na worden deze producten verder gemetaboliseerd via glucuronidering. *In vitro* is de remming van HMG-CoA-reductase door de ortho- en paragehydroxyleerde metabolieten equivalent aan die van atorvastatine. Ongeveer 70% van de circulerende remmende activiteit voor HMG-CoA-reductase wordt toegeschreven aan de actieve metabolieten.

Eliminatie

Atorvastatine wordt voornamelijk uitgescheiden in de gal na hepatisch en/of extrahepatisch metabolisatie. Echter, atorvastatine lijkt geen significante enterohepatische hercirculatie te ondergaan.

De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd van atorvastatine bij de mens bedraagt ongeveer 14 uur. De halfwaardetijd voor remmende activiteit voor HMG-CoA-reductase bedraagt ongeveer 20 tot 30 uur, vanwege de bijdrage van de 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-glycoproteïne' (P-gp) en 'breast cancer resistance protein' (BCRP), waardoor de intestinale absorptie en biliaire klaring van atorvastatine beperkt kan worden.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten zijn bij gezonde ouderen hoger dan bij jonge volwassenen, maar de lipidenregulerende effecten zijn vergelijkbaar met die bij jongere patiënten.

Pediatrische patiënten

In een open-label onderzoek van 8 weken werden Tanner stadium 1 (n=15) en Tanner stadium ≥ 2 (n=24) pediatrische patiënten (leeftijd 6-17 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie en een LDL-C uitgangswaarde van ≥ 4 mmol/l eenmaal daags behandeld met respectievelijk 5 of 10 mg van de atorvastatine kauwtabletten of met 10 of 20 mg van de atorvastatine filmomhulde tabletten. Het lichaamsgewicht was de enige significante covariabele in het atorvastatine populatie PK model. De schijnbare orale klaring van atorvastatine bij pediatrische patiënten bleek identiek aan die van volwassenen wanneer allometrisch via lichaamsgewicht bepaald. Consistente verminderingen van LDL-C en TC werden opgemerkt in het bereik van de atorvastatine en o-hydroxyatorvastatine blootstellingen.

Geslacht

Concentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten bij vrouwen verschillen van die bij mannen (vrouwen: ongeveer 20% hoger voor de C_{max} en 10% lager voor de AUC). Deze verschillen waren klinisch niet significant en leidden niet tot klinisch significante verschillen in lipidenregulerende effecten tussen mannen en vrouwen.

Verminderde nierfunctie

Nierziekten hebben geen invloed op de plasmaconcentraties of lipidenregulerende effecten van atorvastatine en de actieve metabolieten.

Verminderde leverfunctie

De plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten zijn aanmerkelijk verhoogd (16 maal voor C_{max} en 11 maal voor AUC) bij patiënten met chronische alcoholische leverziekte (Child-Pugh stadium B).

SLCO1B1-polymorfisme:

Bij leveropname van alle HMG-CoA-reductaseremmers, inclusief atorvastatine, speelt de OATP1B1-transporter een rol. Bij patiënten met SLCO1B1-polymorfisme bestaat er een risico op verhoogde blootstelling aan atorvastatine, wat kan leiden tot een verhoogd risico op rabdomyolyse (zie rubriek 4.4). Polymorfisme in het gen dat OATP1B1 codeert (SLCO1B1 c.521CC) is in verband gebracht met een 2,4 maal hogere atorvastatineblootstelling (AUC) dan bij personen zonder deze genotypevariant (c.521TT). Bij deze patiënten is ook een genetisch bepaalde belemmerde leveropname van atorvastatine mogelijk. Mogelijke consequenties voor de werkzaamheid zijn onbekend.

6.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Atorvastatine had geen mutageen en clastogeen potentieel in een batterij van 4 *in vitro*-testen en 1 *in vivo*-assay. Atorvastatine bleek niet carcinogeen te zijn bij ratten maar hoge doses bij muizen (resultierend in 6-11 maal de AUC_{0-24uur} die bij mensen met de hoogste aanbevolen dosering was bereikt) gingen bij mannelijke dieren met hepatocellulaire adenomen en bij vrouwelijke dieren met hepatocellulaire carcinomen gepaard.

Er zijn aanwijzingen uit dierexperimentele studies dat HMG-CoA-reductaseremmers de ontwikkeling van embryo's of foetussen kunnen beïnvloeden. Bij ratten, konijnen en honden had atorvastatine geen effect op de vruchtbaarheid en het middel niet teratogeen. Bij voor het moederdier toxische doses werd echter foetale toxiciteit waargenomen bij ratten en konijnen. Tijdens blootstelling van de moederdieren aan hoge doses atorvastatine was de ontwikkeling van de nakomelingen van ratten vertraagd en de postnatale overleving gereduceerd. Bij ratten zijn aanwijzingen gevonden voor overdracht via de placenta. Bij ratten komen de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten overeen met deze in melk. Het is niet bekend of atorvastatine of de metabolieten worden uitgescheiden in menselijke melk.

7. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

7.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Natriumcarbonaat
Microkristallijne cellulose
L-arginine
Lactose
Croscarmellose-natrium
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Polyvinylalcohol
Titaandioxide (E171)
Talk
Macrogol

7.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

7.3 Houdbaarheid

3 jaar

7.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

7.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ondoorzichtige HDPE tablettencontainer en PP-schroefdop met 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 200, 250 en 500 tabletten.

oPA/Alu/PVC/Alu blisterverpakkingen met 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 en 100 tabletten, kalenderverpakkingen met 28 tabletten of multiverpakkingen met 98 (2 dozen van 49) tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

7.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

10 mg:
BE383695 (tablettencontainer)
BE432923 (oPA/Alu/PVC/Alu blisterverpakking)

20 mg:
BE383704 (tablettencontainer)
BE432932 (oPA/Alu/PVC/Alu blisterverpakking)

40 mg:
BE383713 (tablettencontainer)
BE432941 (oPA/Alu/PVC/Alu blisterverpakking)

80 mg:
BE383722 (tablettencontainer)
BE432957 (oPA/Alu/PVC/Alu blisterverpakking)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19/01/2011
Datum van laatsteverlenging: 06/08/2015

11. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2023
Datum van goedkeuring: 05/2024