

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atorvastatine Teva Pharma 10 mg filmomhulde tabletten
Atorvastatine Teva Pharma 20 mg filmomhulde tabletten
Atorvastatine Teva Pharma 40 mg filmomhulde tabletten
Atorvastatine Teva Pharma 80 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

10 mg: Atorvastatine Teva Pharma filmomhulde tabletten zijn witte tot gebroken witte, elliptische, biconvexe en gladde filmomhulde tabletten. De afmetingen van elke tablet zijn ongeveer 9,7 mm x 5,2 mm.

20 mg: Atorvastatine Teva Pharma filmomhulde tabletten zijn witte tot gebroken witte, elliptische, biconvexe en gladde filmomhulde tabletten. De afmetingen van elke tablet zijn ongeveer 12,5 mm x 6,6 mm.

40 mg: Atorvastatine Teva Pharma filmomhulde tabletten zijn witte tot gebroken witte, elliptische, biconvexe en gladde filmomhulde tabletten. De afmetingen van elke tablet zijn ongeveer 15,6 mm x 8,3 mm.

80 mg: Atorvastatine Teva Pharma filmomhulde tabletten zijn witte tot gebroken witte, elliptische, biconvexe en gladde filmomhulde tabletten. De afmetingen van elke tablet zijn ongeveer 18,8 mm x 10,3 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie

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

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

Preventie van cardiovasculaire ziekte

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

De dosis moet individueel worden aangepast volgens de initiële LDL-C-spiegels, het doel van de behandeling en de respons van de patiënt.

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

Primaire hypercholesterolemie en gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie

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

Heterozygote familiale hypercholesterolemie

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

Homozygote familiale hypercholesterolemie

Alleen beperkte gegevens zijn beschikbaar (zie rubriek 5.1).

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

Preventie van cardiovasculaire ziekte

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

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

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

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

Nierfunctiestoornissen

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornissen

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

Oudere patiënten

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

Pediatrische patiënten

Hypercholesterolemie:

Het gebruik bij kinderen is voorbehouden aan artsen met ervaring in de behandeling van pediatrische hyperlipidemie en de patiënten moeten regelmatig opnieuw geëvalueerd worden om de evolutie 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 verhoogd worden tot dagelijks 80 mg naar gelang van de respons en de verdraagzaamheid. Doses dienen individueel te worden bepaald naar gelang van het aanbevolen doel van de therapie. Aanpassingen dienen met intervallen van 4 weken of langer te worden doorgevoerd. De dosistitratie tot dagelijks 80 mg wordt ondersteund door onderzoeksgegevens bij volwassenen en door beperkte klinische gegevens van onderzoeken bij kinderen met heterozygote familiale hypercholesterolemie (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Er zijn beperkte gegevens uit open-label onderzoeken beschikbaar met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen met heterozygote familiale hypercholesterolemie in de leeftijd van 6 tot 10 jaar. Atorvastatine is niet aangewezen voor de behandeling van patiënten onder 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/sterkten kunnen meer geschikt zijn voor deze populatie.

Wijze van toediening

Atorvastatine is bestemd voor orale toediening. Elke dagelijkse dosis van atorvastatine wordt in een keer toegediend en mag op om het even welk moment van de dag, met of zonder voedsel, toegediend worden.

4.3 Contra-indicaties

Atorvastatine is gecontra-indiceerd bij patiënten:

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverinsufficiëntie

De leverfunctietests moeten worden uitgevoerd voor de start van de behandeling en periodiek daarna. Bij patiënten die tekenen of symptomen ontwikkelen van leverbeschadiging, moeten de leverfunctietests worden aangevraagd. Patiënten die verhoogde transaminasen ontwikkelen, moeten worden gemonitord tot de afwijking(en) verdwijnt/verdwijnen. In geval van een persisterende stijging van de transaminasen tot meer dan 3-maal de bovenste limiet van het normale (BLN), wordt het aanbevolen om de dosering van atorvastatine te verlagen of de behandeling te staken (zie rubriek 4.8).

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van atorvastatine bij patiënten die aanzienlijke hoeveelheden alcohol drinken en/of een geschiedenis van leverlijden vertonen.

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

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

Effecten op de skeletspieren

Zoals andere HMG-CoA-reductaseremmers kan atorvastatine in zeldzame gevallen een invloed hebben op de skeletspieren en spierpijn, myositis en myopathie veroorzaken, met eventueel evolutie naar rhabdomyolyse, een potentieel levensbedreigende aandoening die wordt gekenmerkt door sterk verhoogde creatinekinase (CK) spiegels (> 10-maal de BLN), myoglobinemie en myoglobininurie, wat kan leiden tot nierinsufficiëntie. Er zijn zeer zeldzame meldingen gedaan van immuungemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) gedurende of na behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door persisterende proximale spierzwakte en verhoogd serumcreatinenase, die aanhouden ondanks stopzetting van de statinebehandeling, een positief anti-HMG-CoA-reductase antilichaam en verbetering door immunosuppressieve middelen.

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

Voor behandeling

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

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

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

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

Meting van het creatinekinase

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

Tijdens de behandeling

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

Gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen

Het risico op rhabdomyolyse is verhoogd als atorvastatine wordt toegediend samen met bepaalde geneesmiddelen die de plasmaconcentratie van atorvastatine kunnen verhogen zoals krachtige remmers van CYP3A4 of transportproteïnen (bijv. ciclosporine, telithromycine, clarithromycine, delavirdine, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir en HIV-proteaseremmers waaronder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, enz.). Het risico op myopathie kan ook verhoogd zijn bij het gelijktijdig gebruik van gemfibrozil en andere fibrinezuurderivaten, antivirale middelen voor de behandeling van hepatitis C (HCV) (bijv. boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erythromycine, niacine of ezetimibe. Indien mogelijk, moeten alternatieve behandelingen (die geen interactie vertonen) overwogen worden in plaats van deze geneesmiddelen.

In gevallen waarbij de gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen en atorvastatine noodzakelijk is, moeten het voordeel en het risico van de gelijktijdige behandeling zorgvuldig afgewogen worden. Als patiënten geneesmiddelen krijgen die de plasmaconcentratie van atorvastatine verhogen, wordt een lagere maximale dosis van atorvastatine aanbevolen. Bovendien, in geval van krachtige CAP3A4-remmers, moet een lagere startdosering van atorvastatine overwogen worden en een geschikte klinische controle van deze patiënten wordt aanbevolen (zie rubriek 4.5).

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

Atorvastatine mag niet gelijktijdig worden toegediend met systemisch fusidinezuur of binnen 7 dagen na de stopzetting van de fusidinezuurbehandeling. Bij patiënten voor wie het gebruik van systemisch fusidinezuur noodzakelijk wordt geacht, dient de behandeling met statinen te worden gestaakt voor de duur van de fusidinezuurbehandeling. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (waaronder enkele gevallen met dodelijke afloop) bij patiënten die deze combinatie kregen (zie rubriek 4.5). De patiënt moet worden geadviseerd om onmiddellijk medisch advies in te winnen indien hij of zij spierzwakte, spierpijn of spiergevoeligheid ervaart.

De statinetherapie kan zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur worden hervat.

In uitzonderlijke omstandigheden, waarin langduriger gebruik van systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, bijv. voor de behandeling van ernstige infecties, moet de noodzaak van gelijktijdige toediening van atorvastatine en fusidinezuur uitsluitend worden overwogen per individueel geval en onder strikt medisch toezicht.

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

Sommige gegevens suggereren dat statines als klasse de glycemie verhogen en bij sommige patiënten met een hoog risico op de latere ontwikkeling van diabetes een niveau van hyperglycemie kunnen induceren waarvoor een formele diabetesbehandeling aangewezen is. Dit risico wordt echter gecompenseerd door de reductie van het vasculair risico met statines en mag bijgevolg geen reden zijn om de behandeling met statines te stoppen. Risicopatiënten (nuchtere glycemie 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI>30kg/m², verhoogde triglyceriden, hypertensie) moeten zowel klinisch als biochemisch opgevolgd worden in overeenstemming met de nationale richtlijnen.

Pediatrische patiënten

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

Hulpstof

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op atorvastatine

Atorvastatine wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en is een substraat van de levertransporters, de organisch anion-transporterend polypeptide 1B1 (OATP1B1) en 1B3 (OATP1B3) -transporter. Metabolieten van atorvastatine zijn substraten van OATP1B1. Atorvastatine is ook geïdentificeerd als substraat van de effluxtransporters 'P-glycoprotein' (P-gp) en 'breast cancer resistance protein' (BCRP), waardoor de intestinale absorptie in de darmen en de biliaire klaring van atorvastatine beperkt kan worden (zie rubriek 5.2). De gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die remmers van CYP3A4 of transportproteïnen zijn, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van atorvastatine en een verhoogd risico op myopathie. Het risico kan ook verhoogd zijn bij de gelijktijdige toediening van atorvastatine met andere geneesmiddelen die een vermogen hebben om myopathie te induceren, zoals fibrinezuurderivaten en ezetimibe (zie rubriek 4.4).

CYP3A4-remmers

Er werd aangetoond dat krachtige CYP3A4-remmers leiden tot uitgesproken gestegen concentraties van atorvastatine (zie Tabel 1 en specifieke informatie hieronder). De gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers (bijv. ciclosporine, telithromycine, clarithromycine, 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.) moet vermeden worden indien mogelijk. In gevallen waarbij de gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met atorvastatine niet kan vermeden worden, moeten lagere startdoseringen en maximale dosissen van atorvastatine overwogen worden en een geschikte klinische controle van de patiënten wordt aanbevolen (zie Tabel 1).

Matige CYP3A4-remmers (bijv. erythromycine, diltiazem, verapamil en fluconazol) kunnen de plasmaconcentraties van atorvastatine verhogen (zie Tabel 1). Een verhoogd risico op myopathie werd waargenomen bij het gebruik van erythromycine in combinatie met statines. Interactiestudies die de effecten

van amiodaron of verapamil op atorvastatine evalueerden, werden niet uitgevoerd. Het is bekend dat zowel amiodaron als verapamil de CYP3A4-activiteit remmen en de gelijktijdige toediening met atorvastatine kan leiden tot een toegenomen blootstelling aan atorvastatine. Bijgevolg moet een lagere maximale dosis van atorvastatine overwogen worden en een geschikte klinische controle van de patiënten wordt aanbevolen bij het gelijktijdig gebruik met matige CYP3A4-remmers. Een geschikte klinische controle wordt aanbevolen na het instellen of na dosisaanpassingen van de remmer.

CYP3A4-inductoren

De gelijktijdige toediening van atorvastatine en cytochroom P450 3A-inductoren (bijv. efavirenz, rifampicine, Sint-Janskruid) kan leiden tot variabele afnamen van de plasmaconcentraties van atorvastatine. Omwille van het dubbele interactiemechanisme van rifampicine (inductie van cytochroom P450 3A en remming van opname in de hepatocyten via transporter OATP1B1), wordt de simultane gelijktijdige toediening van atorvastatine en rifampicine aanbevolen, omdat de uitgestelde toediening van atorvastatine na de toediening van rifampicine in verband werd gebracht met een significante afname van de plasmaconcentraties van atorvastatine. Het effect van rifampicine op de atorvastatine concentraties in de hepatocyten is echter onbekend en als de gelijktijdige toediening niet kan vermeden worden, moeten de patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd voor werkzaamheid.

Transportremmers

Remmers van transporteiwitten kunnen de systemische blootstelling aan atorvastatine verhogen. Ciclosporine en letermovir zijn beide transportremmers die betrokken zijn bij de verwijdering van atorvastatine, d.w.z. OATP1B1/1B3, P-gp, en BCRP, wat leidt tot een verhoogde systemische blootstelling aan atorvastatine (zie tabel 1). Het effect van remming van leveropnametransporters op de blootstelling aan atorvastatine in hepatocyten is onbekend. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, worden een doseringsverlaging en klinische controle op werkzaamheid aangeraden (zie tabel 1). Gebruik van atorvastatine wordt niet aanbevolen bij patiënten die letermovir innemen bij gelijktijdige toediening met ciclosporine (zie rubriek 4.4).

Gemfibrozil / fibrinezuurderivaten

Het gebruik van fibraten alleen wordt occasioneel in verband gebracht met spierproblemen, waaronder rhabdomyolyse. Het risico op deze problemen kan verhoogd zijn bij het gelijktijdig gebruik van fibrinezuurderivaten en atorvastatine. Als de gelijktijdige toediening niet kan vermeden worden, moet de laagste dosis van atorvastatine gebruikt worden om het therapeutisch doel te bereiken en de patiënten moeten op geschikte wijze gecontroleerd worden (zie rubriek 4.4).

Ezetimibe

Het gebruik van ezetimibe alleen wordt in verband gebracht met spierproblemen, waaronder rhabdomyolyse. Het risico op deze problemen kan bijgevolg verhoogd zijn bij het gelijktijdig gebruik van ezetimibe en atorvastatine. Geschikte klinische controle van deze patiënten wordt aanbevolen.

Colestipol

Bij de gelijktijdige toediening van colestipol en atorvastatine waren de plasmaconcentraties van atorvastatine en zijn actieve metabolieten lager (ratio van de concentratie: 0,74). De effecten op de lipiden waren echter groter bij de gelijktijdige toediening van atorvastatine en colestipol dan wanneer de geneesmiddelen afzonderlijk werden toegediend.

Fusidinezuur

Het risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse, kan verhoogd zijn door de gelijktijdige toediening van systemisch fusinezuur en statinen. Het mechanisme van deze interactie (farmacodynamisch, farmacokinetisch of beide) is nog niet bekend. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (waaronder enkele gevallen met dodelijke afloop) bij patiënten die deze combinatie kregen. Bij patiënten voor wie het gebruik van systemisch fusidinezuur noodzakelijk wordt geacht, dient de behandeling met atorvastatine te worden gestaakt voor de duur van de fusidinezuurbehandeling (zie rubriek 4.4).

Colchicine

Hoewel er geen studies naar de interactie tussen atorvastatine en colchicine zijn uitgevoerd, werden er gevallen van myopathie gemeld met atorvastatine wanneer het samen met colchicine wordt toegediend. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van atorvastatine in combinatie met colchicine.

Daptomycine

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

Effect van atorvastatine op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Digoxine

Bij gelijktijdige toediening van meerdere dosissen van digoxine en 10 mg atorvastatine stegen de steady-state concentraties van digoxine lichtjes. Patiënten die digoxine innemen, moeten op geschikte wijze gecontroleerd worden.

Orale anticonceptiva

De gelijktijdige toediening van atorvastatine en een oraal anticonceptivum leidde tot verhogingen van de plasmaconcentraties van norethindron en ethinylestradiol.

Warfarine

In een klinische studie bij patiënten die chronisch behandeld werden met warfarine, leidde de gelijktijdige toediening van atorvastatine 80 mg per dag met warfarine tot een lichte afname van de protrombinetijd van ongeveer 1,7 seconden tijdens de eerste 4 dagen van de toediening, die binnen de 15 dagen van de behandeling met atorvastatine normaliseerde. Hoewel er slechts zeer zeldzame gevallen van klinisch significante anticoagulerende interacties werden gerapporteerd, moet de protrombinetijd bepaald worden voor het begin van de behandeling met atorvastatine bij patiënten die coumarine anticoagulantia innemen en voldoende vaak in het begin van de behandeling om te verzekeren dat er geen significante verstoring van de protrombinetijd optreedt. Eens een stabiele protrombinetijd werd gedocumenteerd, kunnen de protrombinetijden gecontroleerd worden volgens de intervallen die gewoonlijk worden aanbevolen voor patiënten onder coumarine anticoagulantia. Als de dosis van atorvastatine gewijzigd of stopgezet wordt, moet dezelfde procedure herhaald worden. De behandeling met atorvastatine werd niet geassocieerd met bloedingen of met veranderingen van de protrombinetijd bij patiënten die geen anticoagulantia innamen.

Pediatrische patiënten

Er werden alleen geneesmiddeleninteractiestudies uitgevoerd bij volwassenen. De mate van interacties in de pediatrische populatie is niet bekend. Voor de pediatrische populatie moeten de hoger vermelde interacties voor volwassenen en de waarschuwingen in rubriek 4.4 in acht worden genomen.

Geneesmiddeleninteracties

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

| Gelijktijdig toegediend geneesmiddel en doseringsregime | Atorvastatine | | |
|---|---------------------------------------|--------------------------------|--|
| | Dosering (mg) | Ratio van AUC ^{&} | Klinische aanbeveling [#] |
| 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). |
| 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 |

| | | | |
|---|--|------|---|
| Telaprevir 750 mg elke 8 uur, 10 dagen | 20 mg, enkele dosis | 7,9 | controle aanbevolen. |
| Ciclosporine 5,2 mg/kg/dag, stabiele dosis | 10 mg eenmaal daags gedurende 28 dagen | 8,7 | |
| 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. |
| Claritromycine 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), dagen 4-18, 30 min. na atorvastatinetoediening | 40 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen | 3,9 | 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. |
| Darunavir 300 mg tweemaal daags/Ritonavir 100 mg tweemaal daags, 9 dagen | 10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen | 3,4 | |
| Itraconazol 200 mg eenmaal daags, 4 dagen | 40 mg, enkele dosis | 3,3 | |
| Fosamprenavir 700 mg tweemaal daags/Ritonavir 100 mg tweemaal daags, 14 dagen | 10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen | 2,5 | |
| Fosamprenavir 1400 mg tweemaal daags, 14 dagen | 10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen | 2,3 | |
| 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 letemovir bevatten. |
| Nelfinavir 1250 mg tweemaal daags, 14 dagen | 10 mg eenmaal daags gedurende 28 dagen | 1,74 | Geen specifieke aanbeveling |
| Grapefruitsap (pompelmoessap), 240 ml eenmaal daags* | 40 mg, enkele dosis | 1,37 | Gelijktijdige inname van grote hoeveelheden grapefruitsap en atorvastatine wordt niet aangeraden. |
| 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. |
| Erytromycine 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. |
| Cimetidine 300 mg viermaal daags, 2 weken | 10 mg eenmaal daags gedurende 2 weken | 1,00 | Geen specifieke aanbeveling. |

| | | | |
|--|--|--------|--|
| Colestipol 10 g tweemaal daags, 24 weken | 40 mg eenmaal daags gedurende 8 weken | 0,74** | Geen specifieke aanbeveling. |
| Antacidesuspensie van magnesium en aluminiumhydroxiden, 30 ml viermaal daags, 17 dagen | 10 mg eenmaal daags gedurende 15 dagen | 0,66 | Geen specifieke aanbeveling. |
| Efavirenz 600 mg eenmaal daags, 14 dagen | 10 mg gedurende 3 dagen | 0,59 | 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 | |
| Gemfibrozil 600 mg tweemaal daags, 7 dagen | 40 mg, enkele dosering | 1,35 | Bij deze patiënten wordt een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen. |
| Fenofibraat 160 mg eenmaal daags, 7 dagen | 40 mg, enkele dosering | 1,03 | Bij deze patiënten wordt een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen. |
| Boceprevir 800 mg driemaal daags, 7 dagen | 40 mg, enkele dosering | 2,3 | 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. |

& Geeft de ratio van behandelingen weer (gelijktijdig toegediend geneesmiddel plus atorvastatine versus alleen atorvastatine).

Zie rubrieken 4.4 en 4.5 voor klinische significantie.

* Bevat een of meer bestanddelen die CYP3A4 remmen en kan plasmaconcentraties verhogen van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4. Het drinken van een glas grapefruitsap van 240 ml resulteerde ook in een verlaagde AUC van 20,4% voor de actieve orthohydroxymetabooliet. 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 metaboolieten) HMG-CoA-reductaseremmers 1,3-voudig.

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

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

| Atorvastatine en doseringsregime | Gelijktijdig toegediend geneesmiddel | | |
|--|---|----------------|---|
| | Geneesmiddel/dosis (mg) | Ratio van 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 35 µg | 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 dosis | Tipranavir 500 mg tweemaal daags/Ritonavir 200 mg tweemaal daags, 7 dagen | 1,08 | Geen specifieke aanbeveling. |
| 10 mg, eenmaal | Fosamprenavir 1400 mg tweemaal | 0,73 | Geen specifieke aanbeveling. |

| | | | |
|---------------------------------------|---|------|------------------------------|
| daags gedurende 4 dagen | daags, 14 dagen | | |
| 10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen | Fosamprenavir 700 mg tweemaal daags/Ritonavir 100 mg tweemaal daags, 14 dagen | 0,99 | Geen specifieke aanbeveling. |

& Geeft de ratio van behandelingen weer (gelijktijdig toegediend geneesmiddel plus atorvastatine versus alleen atorvastatine).

* 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

Vruchtbare vrouwen

Vruchtbare vrouwen moeten aangepaste anticonceptieve maatregelen nemen 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 niet aangetoond. Er werden geen gecontroleerde klinische studies met atorvastatine uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Er werden zeldzame rapporten ontvangen van congenitale afwijkingen na intra-uteriene blootstelling aan HMG-CoA-reductaseremmers. Studies bij dieren toonden reproductieve toxiciteit (zie rubriek 5.3).

De maternale behandeling met atorvastatine kan de foetale spiegels verlagen van mevalonaat, een precursor van de biosynthese van cholesterol. Atherosclerose is een chronisch proces, en de stopzetting van lipidenverlagende geneesmiddelen tijdens de zwangerschap zou doorgaans een geringe impact hebben op het lange-termijnrisico geassocieerd met primaire hypercholesterolemie.

Om deze redenen mag Atorvastatine Teva Pharma niet gebruikt worden bij vrouwen die zwanger zijn, proberen om zwanger te worden of vermoeden dat ze zwanger zijn. De behandeling met Atorvastatine Teva Pharma moet gestaakt worden tijdens de duur van de zwangerschap of totdat bepaald werd dat de vrouw niet zwanger is (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of atorvastatine of zijn metaboliëten worden uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Bij de rat zijn de plasmaconcentraties van atorvastatine en zijn actieve metaboliëten vergelijkbaar met deze in de moedermelk (zie rubriek 5.3). Omwille van het vermogen op ernstige bijwerkingen, mogen vrouwen die Atorvastatine Teva Pharma innemen, 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 de vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

In de database van placebogecontroleerde klinische studies met atorvastatine bij 16.066 (8755 Lipitor vs. 7311 placebo) patiënten die gedurende gemiddeld 53 weken werden behandeld, zette 5,2% van de patiënten onder atorvastatine de behandelingsstop omwille van bijwerkingen in vergelijking met 4,0% van de patiënten onder placebo.

Op grond van de gegevens van klinische studies en een uitgebreide postmarketingervaring geeft de volgende lijst het profiel van de bijwerkingen van Atorvastatine Teva Pharma weer.

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

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: nasopharyngitis.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: allergische reacties

Zeer zelden: anafylaxie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak: hyperglykemie

Soms: hypoglykemie, gewichtstoename, anorexia

Psychische stoornissen

Soms: nachtmerries, slapeloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn

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

Zelden: perifere neuropathie

Niet bekend: myasthenia gravis

Oogaandoeningen

Soms: wazig zicht

Zelden: gezichtsstoornissen

Niet bekend: oculaire myasthenie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: tinnitus

Zeer zelden: afname van het hoorvermogen

Bloedvataandoeningen

Zelden: vasculitis

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: faryngolaryngeale pijn, neusbloeding

en verdraagbaarheidsprofiel was bij pediatrie patiënten ongeveer gelijk aan het bekende veiligheidsprofiel van atorvastatine bij volwassen patiënten.

De klinische veiligheidsdatabase bevat veiligheidsgegevens van 520 pediatrie 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. Volgens de beschikbare gegevens zijn de frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen ongeveer gelijk aan die bij volwassenen.

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd met sommige statines:

- Seksuele disfunctie,
- Depressie
- Uitzonderlijke gevallen van interstitieel longlijden, vooral bij een langetermijnbehandeling (zie rubriek 4.4).
- Diabetes mellitus: De frequentie zal afhangen van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchtere glycemie $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², verhoogde triglyceriden, 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 het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – Afdeling Vigilantie - Website:

www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Lipiden-beïnvloedende middelen, HMG-CoA-reductaseremmers

ATC-code: C10AA05

Werkingsmechanisme

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

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

Farmacodynamische effecten

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Atorvastatine verlaagde de totale cholesterolconcentratie (30% - 46%) en de concentraties van LDL-C (41% - 61%), apolipoproteïne B (34% - 50%) en triglyceriden (14% - 33%) en verhoogde de HDL-C en de apolipoproteïne A1-spiegel in wisselende mate in een dosis-responsstudie. Die resultaten zijn consistent bij patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie, niet-familiale vormen van hypercholesterolemie en gemengde hyperlipidemie, met inbegrip van patiënten met niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus.

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

Homozygote familiale hypercholesterolemie

In een multicentrische open compassionate-use studie gedurende 8 weken met een optionele extensiefase van variabele duur, werden 335 patiënten ingesloten, waarvan 89 geïdentificeerd werden als patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie. Bij deze 89 patiënten bedroeg de gemiddelde procentuele reductie van LDL-C ongeveer 20%. Atorvastatine werd toegediend in dosissen tot 80 mg/dag.

Atherosclerose

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

De mediane procentuele verandering, ten opzichte van de beginwaarde, van het totaal atheroomvolume (het primair criterium van de studie) bedroeg -0,4% (p=0,98) in de atorvastatine groep en +2,7% (p=0,001) in de pravastatine groep (n=249). In vergelijking met pravastatine waren de effecten van atorvastatine statistisch significant (p=0,02). Het effect van intensieve lipidenverlaging op de cardiovasculaire eindpunten (bijv. de noodzaak tot revascularisatie, niet-fataal myocardinfarct, coronair overlijden) werd niet onderzocht in deze studie.

In de atorvastatine groep was LDL-C gedaald tot een gemiddelde van 2,04 mmol/L \pm 0,8 (78,9 mg/dl \pm 30) ten opzichte van de beginwaarde 3,89 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dl \pm 28) en in de pravastatine groep was de LDL-C gedaald tot een gemiddelde van 2,85 mmol/l \pm 0,7 (110 mg/dl \pm 26) ten opzichte van de beginwaarde 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 spiegels met 20% (pravastatine: -6,8%, p<0,0009), en de gemiddelde apolipoproteïne B met 39,1% (pravastatine: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatine verhoogde de gemiddelde HDL-C met 2,9% (pravastatine: +5,6%, p=NS). Er was een gemiddelde reductie van 36,4% van CRP in de atorvastatine groep in vergelijking met een reductie van 5,2% in de pravastatine groep (p<0,0001).

De studieresultaten werden verkregen met de dosissterkte van 80 mg. Ze kunnen bijgevolg niet geëxtrapoleerd worden naar lagere dosissterkten.

De veiligheids- en tolerantieprofielen van de twee behandelingsgroepen waren vergelijkbaar.

Het effect van intensieve lipidenverlaging op majeure cardiovasculaire eindpunten werd niet onderzocht in deze studie. Bijgevolg is de klinische betekenis van deze beeldresultaten met betrekking tot de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire voorvallen onbekend.

Acuut coronair syndroom

In de MIRACL studie werd atorvastatine 80 mg geëvalueerd bij 3086 patiënten (atorvastatine n=1538; placebo n=1548) met acuut coronair syndroom (MI zonder Q-golf of instabiele angina pectoris). De behandeling werd gestart in de acute fase na opname in het ziekenhuis en duurde 16 weken. De behandeling met atorvastatine 80 mg/dag verlengde de tijd tot het optreden van het gecombineerd primair eindpunt, gedefinieerd als overlijden door om het even welke oorzaak, niet-fataal MI, reanimatie na hartstilstand, of angina pectoris met bewijs van myocardischemie waarvoor hospitalisatie vereist was. Dit wijst op een risicoreductie van 16% (p=0,048). Dit was voornamelijk te wijten aan een reductie met 26% van heropname voor angina pectoris met bewijs van myocardischemie (p=0,018). De andere secundaire eindpunten bereikten op zichzelf geen statistische significantie (globaal: Placebo: 22,2%, Atorvastatine: 22,4%).

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

Preventie van cardiovasculaire ziekte

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

De patiënten werden behandeld met een antihypertensieve therapie (een behandeling met amlodipine of atenolol) en hetzij atorvastatine 10 mg per dag (n = 5,168) hetzij een placebo (n=5,137).

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

| <i>Evenement</i> | <i>Daling van het relatieve risico (%)</i> | <i>Aantal evenementen (atorvastatine vs. placebo)</i> | <i>Daling van het absolute risico¹ (%)</i> | <i>p-waarde</i> |
|---|--|---|---|-----------------|
| Fataal CHL plus niet-fataal MI | 36% | 100 vs. 154 | 1,1% | 0,0005 |
| Totaal cardiovasculaire evenementen en revascularisatieprocedures | 20% | 389 vs. 483 | 1,9% | 0,0008 |
| Totaal coronaire evenementen | 29% | 178 vs. 247 | 1,4% | 0,0006 |

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

CHL = coronair hartlijden; MI = myocardinfarct.

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

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

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

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

| <i>Evenement</i> | <i>Daling van het relatieve risico (%)</i> | <i>Aantal evenementen (atorvastatine vs. placebo)</i> | <i>Daling van het absolute risico¹ (%)</i> | <i>p-waarde</i> |
|---|--|---|---|-----------------|
| Ernstige cardiovasculaire evenementen (fataal en niet-fataal AMI, stil MI, acute sterfte aan CHL, instabiele angina, CABG, PTCA, revascularisatie, CVA) | 37% | 83 vs. 127 | 3,2% | 0,0010 |
| MI (fataal en niet-fataal AMI, stil MI) | 42% | 38 vs. 64 | 1,9% | 0,0070 |
| CVA (fataal en niet-fataal) | 48% | 21 vs. 39 | 1,3% | 0,0163 |

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

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

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

Recidief-CVA

In de SPARCL-studie (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) werd het effect van atorvastatine 80 mg per dag of een placebo op CVA geëvalueerd bij 4.731 patiënten die de afgelopen 6 maanden een CVA of transient ischaemic attack (TIA) hadden vertoond en geen voorgeschiedenis hadden van coronair hartlijden (CHL). 60% van de patiënten waren mannen. De patiënten waren 21-92 jaar oud (gemiddelde leeftijd 63 jaar) en hadden een gemiddelde initiële LDL van 133 mg/dl (3,4 mmol/l). De gemiddelde LDL-C was 73 mg/dl (1,9 mmol/l) tijdens behandeling met atorvastatine en 129 mg/dl (3,3 mmol/l) tijdens behandeling met de placebo. De mediane follow-up was 4,9 jaar.

Atorvastatine 80 mg verlaagde het risico op het primaire eindpunt van fataal of niet-fataal CVA met 15% (HR 0,85; 95% BI, 0,72-1,00; $p=0,05$ of 0,84; 95% BI, 0,71-0,99; $p=0,03$ na correctie voor de initiële factoren)

in vergelijking met de placebo. De totale mortaliteit was 9,1% (216/2.365) met atorvastatine versus 8,9% (211/2.366) met de placebo.

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

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

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

Pediatrijsche patiënten

Heterozygote familiale hypercholesterolemie bij pediatrijsche patiënten van 6-17 jaar

Een open studie gedurende 8 weken om de farmacokinetiek, de farmacodynamiek, en de veiligheid en de tolerantie van atorvastatine te evalueren, werd uitgevoerd bij kinderen en adolescenten met genetisch bevestigde heterozygote familiale hypercholesterolemie en LDL-C beginwaarde ≥ 4 mmol/L. In totaal werden 39 kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar ingesloten. 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 startdosering van atorvastatine was 5 mg per dag in een kauwtablet in Cohort A en 10 mg per dag in een tabletformulering in Cohort B. De dosis van atorvastatine mocht verdubbeld worden als de persoon de LDL-C streefwaarde van $< 3,35$ mmol/L niet had bereikt in week 4 en indien atorvastatine goed werd verdragen.

De gemiddelde waarden voor LDL-C, TC, VLDL-C, en Apo B waren bij alle personen gedaald in week 2. Bij de personen waarbij de dosis werd verdubbeld, werden reeds na 2 weken, bij de eerste evaluatie, na de dosisverhoging, bijkomende dalingen waargenomen. De gemiddelde procentuele dalingen van de lipidenparameters waren vergelijkbaar voor beide cohorten, ongeacht het feit of de patiënten hun startdosering bleven innemen of hun startdosering hadden verdubbeld. In week 8 bedroeg de gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van de beginwaarden voor LDL-C en TC respectievelijk ongeveer 40% en 30% over het doseringsbereik.

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

De gemiddelde (+/- SD) uitgangswaarde van LDL-C was 6,12 (1,26) mmol/l; dit was ongeveer 233 (48) mg/dl. Zie voor de uiteindelijke resultaten tabel 3 hieronder.

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

Tabel 3: Lipidenverlagende effecten van atorvastatine bij adolescente jongens en meisjes met heterozygote familiale hypercholesterolemie (mmol/l)

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

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

Heterozygote familiale hypercholesterolemie bij pediatrische patiënten van 10 tot 17 jaar

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie 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 voor atorvastatine (n=140) of placebo (n=47) gedurende 26 weken en daarna kregen ze allemaal atorvastatine gedurende 26 weken. De dosering van atorvastatine (eenmaal per dag) was 10 mg tijdens de eerste 4 weken en werd verhoogd tot 20 mg indien de LDL-C spiegel > 3,36 mmol/l bedroeg. Atorvastatine verlaagde significant de plasmaspiegels van totaal-C, LDL-C, triglyceriden en apolipoproteïne B tijdens de 26 weken durende dubbelblinde fase. De gemiddelde bereikte LDL-C waarde was 3,38 mmol/l (bereik: 1,81-6,26 mmol/l) in de atorvastatine groep in vergelijking met 5,91 mmol/l (bereik: 3,93-9,96 mmol/l) in de placebogroep tijdens de 26 weken durende dubbelblinde fase.

Een bijkomende pediatrische studie van atorvastatine versus colestipol bij patiënten van 10-18 jaar met hypercholesterolemie toonde aan dat atorvastatine (N=25) een significante verlaging van LDL-C veroorzaakte in week 26 ($p < 0,05$) in vergelijking met colestipol (N=31).

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

De langetermijnwerkzaamheid van het gebruik van atorvastatine tijdens de kinderjaren om de morbiditeit en de mortaliteit op volwassen leeftijd te verlagen, werd niet vastgesteld.

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoeken met Atorvastatine Teva Pharma 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 pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie

Atorvastatine wordt door cytochroom P450 3A4 gemetaboliseerd tot ortho- en parahydroxyderivaten en verschillende bètaoxidatieproducten. Naast andere wegen worden die producten verder gemetaboliseerd door conjugatie met glucuronzuur. *In vitro* is de remming van het HMG-coA-reductase door ortho- en parahydroxylmetabolieten equivalent aan de remming door atorvastatine. Ongeveer 70% van de circulerende HMG-coA-reductaseremmende activiteit wordt toegeschreven aan actieve metabolieten.

Eliminatie

Atorvastatine wordt vooral via de gal geëlimineerd na hepatisch en/of extrahepatisch metabolisme. Atorvastatine blijkt echter geen significante enterohepatische recirculatie te ondergaan. De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd van atorvastatine bij de mens is ongeveer 14 uur. De halfwaardetijd van de HMG-coA-reductaseremmende activiteit is ongeveer 20 tot 30 uur door de bijdrage van actieve metabolieten. Atorvastatine is een substraat van de levertransporters, de organisch anion-transporterend polypeptide 1B1 (OATP1B1) en 1B3 (OATP1B3) -transporter. Metabolieten van atorvastatine zijn substraten van OATP1B1. Atorvastatine is ook geïdentificeerd als substraat van de effluxtransporters 'P-glycoprotein' (P-gp) en 'breast cancer resistance protein' (BCRP), waardoor de intestinale absorptie en biliaire klaring van atorvastatine beperkt kan worden.

Andere speciale populaties

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

Pediatrische patiënten: In een open studie gedurende 8 weken werden pediatrische patiënten (6-17 jaar) met Tanner Stadium 1 (N=15) en Tanner Stadium ≥ 2 (N=24) met heterozygote familiale hypercholesterolemie en LDL-C beginwaarde ≥ 4 mmol/L eenmaal per dag behandeld met respectievelijk 5 of 10 mg van de kauwtabletten of 10 of 20 mg van de filmomhulde tabletten van atorvastatine. Het lichaamsgewicht was de enige significante covariabele in het atorvastatine populatie PK model. De apparente orale klaring van atorvastatine bij pediatrische personen bleek vergelijkbaar te zijn met volwassenen wanneer allometrisch bepaald via het lichaamsgewicht. Consistente dalingen van LDL-C en TC werden waargenomen binnen het bereik van de atorvastatine en o-hydroxyatorvastatine blootstellingen.

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

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

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

SLCO1B1 polymorfisme: De hepatische opname van alle HMG-CoA-reductaseremmers met inbegrip van atorvastatine, omvat de OATP1B1 transporter. Bij patiënten met SLCO1B1 polymorfisme bestaat er een risico op een verhoogde blootstelling aan atorvastatine, die kan leiden tot een verhoogd risico op rhabdomyolyse (zie rubriek 4.4). Polymorfisme in het gen dat codeert voor OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) is geassocieerd met een 2,4-maal hogere blootstelling aan atorvastatine (AUC) dan bij personen zonder deze genotypevariant (c.521TT). Een genetische verstoorde hepatische opname van atorvastatine is ook mogelijk bij deze patiënten. De mogelijke gevolgen voor de werkzaamheid zijn onbekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Atorvastatine vertoonde geen mutageen en clastogeen vermogen in een batterij van 4 *in vitro* testen en 1 *in vivo* test. Atorvastatine bleek niet carcinogeen te zijn bij de rat, maar hoge dosissen bij de muis (die leidden tot 6-11 maal de AUC_{0-24u} die bereikt wordt bij de mens in de hoogste aanbevolen dosis) toonden hepatocellulaire adenomen bij mannetjes en hepatocellulaire carcinomen bij wijfjes.

Er zijn aanwijzingen uit dierexperimentele studies dat HMG-CoA-reductaseremmers een invloed kunnen hebben op de ontwikkeling van embryo's of foetussen. Bij de rat, het konijn en de hond had atorvastatine geen effect op de fertiliteit en het was niet teratogeen; in materneel toxische dosissen werd echter foetale toxiciteit waargenomen bij de rat en het konijn. De ontwikkeling van de rattenjongen was vertraagd en de postnatale overleving nam af indien de moederdieren werden blootgesteld aan hoge dosissen atorvastatine. Bij de rat waren er aanwijzingen van placentaire transfer. Bij de rat zijn de plasmaconcentraties van atorvastatine vergelijkbaar met deze in de moedermelk. Het is niet bekend of atorvastatine of zijn metabolieten uitgescheiden worden in de moedermelk bij de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Microkristallijne cellulose

Natriumcarbonaat

Maltose

Natriumcroscarmellose

Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose (E464)

Hydroxypropylcellulose

Triethylcitraat (E1505)

Polysorbaat 80

Titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium-aluminiumblisterverpakkingen

Atorvastatine Teva Pharma is beschikbaar in verpakkingsgrootten van 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 of 200 tabletten.

Hogedichtheidspolyethyleenfles met polypropyleendop met droogmiddelcompartiment.

Atorvastatine Teva Pharma is beschikbaar in verpakkingsgrootten van 50, 100 tabletten en als multiverpakking met 100 tabletten (2 flessen van 50 tabletten).

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale vereisten.

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

Teva Pharma Belgium N.V.

Laarstraat 16

B-2610 Wilrijk

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

10 mg (blisterverpakking): BE374753

10 mg (fles): BE489271

20 mg (blisterverpakking): BE374762

20 mg (fles): BE489280

40 mg (blisterverpakking): BE374771

40 mg (fles): BE489297

80 mg (blisterverpakking): BE374787

80 mg (fles): BE489306

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3/8/2010

Datum van verlenging van de vergunning: 12/12/2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2024