

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atorvastatin HCS 30 mg, filmomhulde tabletten  
 Atorvastatin HCS 60 mg, filmomhulde tabletten  
 Atorvastatin HCS 80 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Atorvastatin HCS 30 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg atorvastatin als atorvastatinecalcium.

### Atorvastatin HCS 60 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 60 mg atorvastatin als atorvastatinecalcium.

### Atorvastatin HCS 80 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg atorvastatin als atorvastatinecalcium.

Hulpstof met bekend effect:

	30 mg tabletten	60 mg tabletten	80 mg tabletten
Lactose monohydraat (mg/tablet)	175 mg	350 mg	467 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

30 mg tabletten: wit tot bijna wit, rond, licht convex met schuine randen, diameter tablet 9 mm.

60 mg tabletten: wit tot bijna wit, ovaal, bol aan beide zijden, afmetingen tablet: 16 mm x 8,5 mm.

80 mg tabletten: wit tot bijna wit, capsulevormig, bol aan beide zijden, afmetingen tablet: 18 mm x 9 mm.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Hypercholesterolemie

Atorvastatin HCS is geïndiceerd als adjuvans bij dieet ter verlaging van verhoogd totaal cholesterol (totaal-C), LDL-cholesterol (LDL-C), apolipoproteïne B en triglyceriden bij patiënten, adolescenten en bij 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.

Atorvastatin HCS is ook geïndiceerd voor de verlaging van totaal-C en LDL-C bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie, als adjuvans bij andere lipidenverlagende behandelingen (zoals LDL-afereze) of indien dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn.

#### Preventie van hart- en vaatandoeningen

PI_Text048113 2	- Updated:	Page 2 of 26
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Preventie van cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen, 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.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

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

De dosering dient individueel te worden aangepast, op basis van uitgangs-LDL-cholesterolwaarden, 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 Atorvastatin HCS eenmaal 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 Atorvastatin HCS per dag. Doseringen dienen op individuele basis, iedere 4 weken, te worden aangepast tot 40 mg per dag. Daarna kan ofwel de dosis worden verhoogd tot een maximum van 80 mg per dag, of kan eenmaal daags 40 mg atorvastatine worden gecombineerd met een galzuurbindend middel.

### Homozygote familiale hypercholesterolemie

Slechts beperkte gegevens zijn beschikbaar (zie rubriek 5.1).

De dosering atorvastatine bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie bedraagt 10 tot 80 mg per dag (zie rubriek 5.1). Bij deze patiënten dient atorvastatine 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 preventieonderzoeken was de dosis 10 mg per dag. Hogere doseringen kunnen nodig zijn om (LDL-)cholesterolwaarden te verkrijgen volgens de geldende richtlijnen.

### Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

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

### Dosering bij patiënten met leverfunctiestoornissen

PI_Text048113 2	- Updated:	Page 3 of 26
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Atorvastatin HCS dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Atorvastatin HCS is gecontraïndiceerd bij patiënten met een actieve leveraandoening (zie rubriek 4.3).

#### Toepassing bij ouderen

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

#### Toepassing bij kinderen

##### *Hypercholesterolemie:*

Het gebruik bij kinderen is voorbehouden aan artsen met ervaring in de behandeling van pediatrische hyperlipidemie; patiënten dienen op regelmatige basis opnieuw geëvalueerd te worden om het verloop te beoordelen.

Bij patiënten van 10 jaar of ouder met heterozygote familiale hypercholesterolemie bedraagt de aanbevolen startdosering van atorvastatine 10 mg per dag (zie rubriek 5.1). De dosering mag worden verhoogd tot 80 mg per dag afhankelijk van de respons en de tolerantie. De dosering moet bij elke patiënt afzonderlijk worden aangepast naargelang van de therapeutische doelstelling. De dosering dient te worden aangepast na 4 weken behandeling of langer. Verhoging van de dosering tot 80 mg per dag wordt ondersteund door gegevens van studies 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 van open studies over de veiligheid en de werkzaamheid bij kinderen van 6 tot 10 jaar met heterozygote familiale hypercholesterolemie. Atorvastatine is niet geïndiceerd bij de behandeling van patiënten jonger dan 10 jaar. De thans beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2 maar er kunnen geen aanbevelingen worden geformuleerd voor de dosering.

Andere farmaceutische vormen/sterkten zijn meer geschikt voor deze patiëntenpopulatie.

#### Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

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

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

#### Wijze van toediening

Atorvastatin HCS wordt oraal toegediend. De dagelijkse dosis atorvastatine dient in één gift te geschieden en kan op elk moment van de dag worden ingenomen, met of zonder voedsel.

### **4.3 Contra-indicaties**

Atorvastatin HCS is gecontra-indiceerd bij patiënten:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen),

PI_Text048113 2	- Updated:	Page 4 of 26
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

- 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),
- die behandeld worden met hepatitis C antivirale geneesmiddelen glecaprevir/pibrentasvir.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Leverinsufficiëntie

Vóór instelling van de behandeling en vervolgens periodiek tijdens de behandeling dienen leverfunctieproeven te worden uitgevoerd. Patiënten die symptomen wijzend op leverschade vertonen, dienen leverfunctieproeven te ondergaan. Patiënten bij wie de serumtransaminasen 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 aanhouden, wordt aanbevolen de dosering van Atorvastatin HCS te verlagen of de behandeling te staken (zie rubriek 4.8).

Atorvastatin HCS dient met terughoudendheid 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-hocanalyse van subtypes van beroerte bij patiënten zonder coronaire hartziekten 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. De mogelijke kans 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 in zeldzame gevallen invloed hebben op de skeletspieren en myalgie, myositis en myopathie veroorzaken, zich voortzettend in rhabdomyolyse, een potentieel levensbedreigende aandoening die gekenmerkt wordt door duidelijk verhoogde CK-spiegels (groter dan 10 maal de bovengrens van de normaalwaarden), myoglobinemie en myoglobulinurie die tot nierfalen kunnen leiden.

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

PI_Text048113 2	- Updated:	Page 5 of 26
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

### Vóór de behandeling

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

- Nierinsufficiëntie
- Hypothyreoïdie
- Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spierziekte
- 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 samenhang met andere factoren die de kans op rabdomyolyse vergroten
- Situaties waarbij een verhoogde plasmaspiegel kan optreden, zoals interacties (zie rubriek 4.5) en bijzondere populaties waaronder genetische subpopulaties (zie rubriek 5.2).

In dergelijke situaties dient het risico van de behandeling afgewogen te worden tegen het mogelijk voordeel; een 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.

### Creatinekinase bepaling

Creatinekinasespiegels (CK-spiegels) dienen niet bepaald te worden na zware inspanning of bij aanwezigheid van enige andere plausibele reden tot CK verhoging, aangezien dit de interpretatie van de waarden bemoeilijkt. Als de uitgangswaarde van de CK-spiegel significant verhoogd is (meer dan 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 terstond melding te maken van spierpijn, kramp of spierzwakte, 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 (meer dan 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 die minder dan 5 maal of tot 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 hertoediening van atorvastatine of toediening van een alternatief statine overwogen worden in de laagste dosering en onder strikte begeleiding.
- Behandeling met atorvastatine moet gestaakt worden bij klinisch significant verhoogde CK-spiegels (groter dan 10 maal de bovengrens van de normaalwaarden) of indien rabdomyolyse wordt vermoed of gediagnosticeerd.

### Gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen

Het risico op rabdomyolyse is groter wanneer atorvastatine gelijktijdig wordt toegediend met bepaalde geneesmiddelen die de plasmaconcentratie van atorvastatine kunnen verhogen, zoals sterke CYP3A4-

PI_Text048113 2	- Updated:	Page 6 of 26
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

remmers of transportproteïnen (bijv. ciclosporine, telithromycine, clarithromycine, delavirdine, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir en HIV-proteaseremmers zoals ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc). De kans op myopathie kan ook worden verhoogd bij gelijktijdig gebruik van gemfibrozil en andere fibraten, antivirale geneesmiddelen voor de behandeling van hepatitis C (HCV) (bijv. 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 maximale dosis van atorvastatine aanbevolen. Bovendien, in het geval van sterke CYP3A4-remmers, dient een lagere startdoserings van atorvastatine te worden overwogen. Een geschikte klinische controle van deze patiënten wordt aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Atorvastatin HCS mag niet concomitant gebruikt worden met systemische fusidinezuur formuleringen of wanneer de laatste dosis van een behandeling met fusidinezuur minder dan 7 dagen geleden is. Bij patiënten waar de systemische toediening van fusidinezuur essentieel wordt geacht, moet de behandeling met statines worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. Er zijn rapporteringen van rhabdomyolyse (ook fatale gevallen) bij patiënten die fusidinezuur en statines innemen (zie sectie 4.5). De patiënt moet aangeraden worden onmiddellijk medische hulp te zoeken wanneer symptomen als spierzwakte, spierpijn of spiergevoeligheid wordt ervaren.

Therapie met statines mag hervat worden 7 dagen na de laatste dosis van fusidinezuur.

In uitzonderlijke gevallen, wanneer fusidinezuur gedurende lange tijd systemisch moet ingenomen worden, bijvoorbeeld voor het behandelen van ernstige infecties, zal de nood voor concomitant gebruik geval per geval moeten beoordeeld worden en onder strikt medisch toezicht.

#### Pediatriesch gebruik

In een studie van 3 jaar werd geen klinisch significant effect op de groei en de seksuele rijping waargenomen bij evaluatie van de algehele rijping en ontwikkeling, evaluatie van het tannerstadium en meting van de lichaamslengte en het gewicht (zie rubriek 4.8).

#### Interstitiële longaandoening

Er zijn uitzonderlijke gevallen van interstitiële longaandoeningen gemeld met enkele statines, vooral bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.8). De kenmerken kunnen o.a. bestaan uit: dyspneu, niet-productieve hoest en achteruitgang van de algemene gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Als er vermoedt wordt dat een patiënt een interstitiële longaandoening heeft gekregen, moet de behandeling met statines worden gestaakt.

#### Diabetes Mellitus

Er zijn aanwijzingen dat statines het glucosegehalte in het bloed verhogen en dat bij sommige patiënten, met een hoog risico op toekomstige diabetes, een hyperglykemie kan optreden, waardoor formele diabeteszorg vereist is. Dit risico weegt niet op tegen een vermindering op vasculaire risicofactoren met statines en dient daarom niet als reden aangewend te worden om een behandeling met statines stop te zetten.

PI_Text048113 2	- Updated:	Page 7 of 26
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Risicopatiënten (nuchtere bloedglucosewaarden van 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI>30 kg/m<sup>2</sup>, verhoogd triglyceridegehalte, hypertensie) dienen zowel klinisch als biochemisch, volgens de nationaal geldende richtlijnen, te worden opgevolgd.

#### Hulpstoffen

##### *Lactose*

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

##### *Natrium*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis en is dus essentieel 'natriumvrij'.

## **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 voor levertransporters, organische anion-transporterende polypeptide 1B1 (OATP1B1) and 1B3 (OATP1B3) transporter. Metabolieten van atorvastatine zijn substraten voor OATP1B1. Atorvastatine is ook een substraat van de effluxtransporters 'P-glycoprotein' (P-gp) en borstkanker resistent proteïne (BCRP), wat kan leiden tot gelimiteerde intestinale absorptie en biliaire klaring van atorvastatine (zie sectie 5.2.). Het gelijktijdig toedienen van geneesmiddelen die CYP3A4-remmers of transportproteïnen zijn, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van atorvastatine en tot een verhoogd risico op myopathie. Het risico kan ook verhoogd zijn bij het gelijktijdig toedienen van atorvastatine met geneesmiddelen die een potentieel hebben om myopathie te induceren, zoals fibraten en ezetimibe (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

### CYP3A4-remmers

Er is aangetoond dat sterke CYP3A4-remmers leiden tot sterk verhoogde atorvastatineplasmaconcentraties (zie tabel 1 en specifieke informatie hieronder). Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-remmers (bijv. ciclosporine, telitromycine, claritromycine, delavirdine, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, sommige antivirale middelen gebruikt in de behandeling van HCV (bv. Elbasvir/grazoprevir) en HIV proteaseremmers waaronder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) moet worden vermeden, indien mogelijk. In gevallen waarin gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met atorvastatine noodzakelijk is, dient een lagere start- en maximale dosering van atorvastatine in overweging genomen te worden. Een geschikte klinische controle van de patiënt wordt aanbevolen (zie tabel 1).

Matige CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld erythromycine, diltiazem, verapamil en fluconazol) kunnen de plasmaconcentraties van atorvastatine verhogen (zie tabel 1). Een verhoogd risico op myopathie is geobserveerd bij het gebruik van erythromycine in combinatie met statines. Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd die de effecten van amiodarone en verapamil op atorvastatine evalueerden. Zowel verapamil als amiodarone remmen de CYP3A4-activiteit en gelijktijdige toediening met atorvastatine kan resulteren in een toegenomen blootstelling aan atorvastatine. Hierdoor dient een lagere maximale startdosering van atorvastatine overwogen te worden en wordt een geschikte klinische controle van de patiënt aanbevolen wanneer gelijktijdig matige CYP3A4-remmers worden gebruikt. Een geschikte klinische controle wordt aanbevolen na de start of na dosisaanpassing van de remmer.

PI_Text048113 2	- Updated:	Page 8 of 26
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

### CYP3A4-inductoren

Gelijktijdig gebruik van atorvastatine en cytochroom P450 3A4-inductoren (bijvoorbeeld efavirenz, rifampicine, sint-janskruid) kan leiden tot variabele dalingen in de plasmaconcentraties van atorvastatine. Vanwege het tweevoudige interactiemechanisme van rifampicine (inductie van cytochroom P450 3A en remming van opname in de levercel via transporter OATP1B1) wordt gelijktijdige toediening van atorvastatine en rifampicine aanbevolen, omdat uitgestelde toediening van atorvastatine na toediening van rifampicine in verband wordt gebracht met een significante daling van de atorvastatineplasmaconcentraties. Nochtans is het effect van rifampicine op de atorvastatineconcentraties in de levercellen onbekend en, wanneer gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dienen patiënten zorgvuldig gecontroleerd te worden op de werkzaamheid van atorvastatine.

### Transport-remmers

Remmers van transportproteïnen kunnen de systemische blootstelling aan atorvastatine verhogen. Ciclosporine en letermovir zijn beide transportremmers die betrokken zijn bij de verwijdering van atorvastatine, d.w.z. OATP1B1/1B3, P-gp, en BCRP, wat leidt tot een verhoogde systemische blootstelling aan atorvastatine (zie tabel 1). Het effect van de remming van de blootstelling in de levercel door transporters op de atorvastatineconcentraties in de levercel is niet bekend. Wanneer gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, worden een dosisverlaging en klinische opvolging op de werkzaamheid van atorvastatine aanbevolen (zie tabel 1).

Gebruik van atorvastatine wordt niet aanbevolen bij patiënten die letermovir gebruiken in combinatie met ciclosporine (zie rubriek 4.4).

### Gemfibrozil/fibraten

Het gebruik van fibraten alleen wordt soms in verband gebracht met myopathie, met inbegrip van rabdomyolyse. Het risico op deze voorvallen kan verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van fibraten en atorvastatine. Wanneer gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dient de laagste dosis atorvastatine te worden aangewend om therapeutisch doel te bereiken en de patiënten dienen adequaat gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.4).

### Ezetimibe

Het gebruik van ezetimibe alleen wordt in verband gebracht met spierproblemen, met inbegrip van rabdomyolyse. Het risico op deze voorvallen kan daardoor verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van ezetimibe en atorvastatine. Een geschikte klinische opvolging van deze patiënten wordt aanbevolen.

### Colestipol

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

### Fusidinezuur

Het risico op myopathie, rabdomyolyse inclusief, kan toenemen bij het concomitant gebruik van systemisch fusidinezuur en statines. Het mechanisme van deze interactie (of het nu

PI_Text048113 2	- Updated:	Page 9 of 26
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

pharmacodynamisch of pharmacokinetisch, of beiden) is nog steeds onbekend. Er zijn rapporteringen van rhabdomyolyse (inclusief enkele fatale gevallen) bij patiënten die deze combinatie ontvingen. Indien behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk is, zou de toediening van atorvastatine gestaakt moeten worden gedurende de fusidinezuur behandeling. Zie ook sectie 4.4.

#### Colchicine

Ook al zijn er nog geen interactiestudies uitgevoerd met colchicine en atorvastatine, gevallen van myopathie zijn vastgesteld met atorvastatine bij concomitant gebruik met colchicine, en voorzichtigheid is aangewezen wanneer atorvastatine met colchicine wordt voorgeschreven.

#### Effect van atorvastatine op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

##### Digoxine

Bij gelijktijdige toediening van meerdere doseringen digoxine en 10 mg atorvastatine, waren de steady-state plasmaconcentraties van digoxine licht gestegen. Patiënten die digoxine gebruiken, dienen derhalve goed gecontroleerd te worden.

##### Orale contraceptiva

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

##### Warfarine

In een klinische studie bij patiënten met een langdurige warfarine therapie, veroorzaakte gelijktijdige toediening van 80 mg atorvastatine met warfarine een geringe afname van ongeveer 1,7 seconden in de protrombinetijd gedurende de eerste 4 dagen van toediening, welke binnen 15 dagen tijdens de behandeling met atorvastatine weer genormaliseerd werd.

Hoewel slechts in zeer zeldzame gevallen klinisch significante interacties met anticoagulantia zijn gerapporteerd, dient de protrombinetijd bepaald te worden voor de start met atorvastatine bij patiënten die coumarine-anticoagulantia innemen en dit vaak genoeg tijdens de beginfase van de therapie om te verzekeren dat geen significante wijzigingen in de protrombinetijd optreden.

Zodra een stabiele protrombinetijd is gedocumenteerd, kunnen de protrombinetijden opgevolgd worden volgens de gebruikelijke aanbevolen intervallen bij patiënten die coumarine-anticoagulantia gebruiken. Als de atorvastatine dosis wordt aangepast of stopgezet, dient dezelfde procedure toegepast te worden. Een atorvastatine therapie is niet in verband gebracht met bloeden of met veranderingen in protrombinetijd bij patiënten die geen anticoagulantia gebruiken.

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

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel en dosering	Atorvastatine		
	Dosering (mg)	Verhouding van AUC <sup>&amp;</sup>	Klinische aanbeveling <sup>#</sup>
Glecaprevir 400 mg OD/Pibrentasvir 120 mg OD, 7 dagen	10 mg OD voor 7 dagen	8,3	Gelijktijdige toediening met producten die glecaprevir of pibrentasvir bevatten is gecontra-indiceerd (zie sectie 4.3).
Tipranavir 500 mg BID/Ritonavir 200 mg BID,	40 mg op dag 1, 10 mg op dag 20	9,4	Als gelijktijdige toediening van atorvastatine noodzakelijk is,
PI_Text048113 2	- Updated:		Page 10 of 26

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

8 dagen (dag 14 tot 21)			niet meer geven dan 10 mg atorvastatine per dag. Klinische bewaking van die patiënten verdient aanbeveling.
Telaprevir 750 mg om de 8 uur, 10 dagen	20 mg, eenmalige dosis	7,9	
Ciclosporine 5,2 mg/kg/d, stabiele dosering	10 mg eenmaal daags gedurende 28 dagen	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dagen	20 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	5,9	Als gelijktijdige toediening van atorvastatine noodzakelijk is, wordt een lagere onderhoudsdosering van atorvastatine aanbevolen. Als atorvastatine wordt toegediend in een dosering van meer dan 20 mg, wordt klinische bewaking van die patiënten aanbevolen.
Claritromycine 500 mg BID, 9 dagen	80 mg eenmaal daags gedurende 8 dagen	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID van dag 5-7, verhoogd tot 400 mg BID op dag 8), dag 4-18, 30 min na inname van atorvastatine	40 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	3,9	Als gelijktijdige toediening van atorvastatine noodzakelijk is, wordt een lagere onderhoudsdosering van atorvastatine aanbevolen. Als atorvastatine wordt toegediend in een dosering van meer dan 40 mg, wordt klinische bewaking van die patiënten aanbevolen.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	3,4	
Itraconazol 200 mg eenmaal daags, 4 dagen	40 mg eenmalige dosis	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 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 eenmalige dosis	1,95	De dosis atorvastatine mag de dagelijkse dosis van 20 mg niet overschrijden tijdens gelijktijdige toediening met producten die elbasvir of grazoprevir bevatten.
Letermovir 480 mg eenmaal daags, 10 dagen	20 mg eenmalige dosis	3,29	De dosis atorvastatine mag de dagelijkse dosis van 20 mg niet overschrijden tijdens gelijktijdige toediening met producten die letermovir bevatten.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 28 dagen	1,74	Geen specifieke aanbeveling
Grapefruitsap, 240 ml eenmaal daags *	40 mg, eenmalige dosis	1,37	Concomitante inname van grote hoeveelheden grapefruitsap en atorvastatine wordt niet

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

			aanbevolen.
Diltiazem 240 mg eenmaal daags, 28 dagen	40 mg, eenmalige dosis	1,51	Na het starten of aanpassing van de dosering van diltiazem, wordt een geschikte klinische monitoring van die patiënten aanbevolen.
Erytromycine 500 mg QID, 7 dagen	10 mg, eenmalige dosis	1,33	Een lagere maximale dosering en klinische bewaking van die patiënten worden aanbevolen.
Amlodipine 10 mg, eenmalige dosis	80 mg, eenmalige dosis	1,18	Geen specifieke aanbeveling.
Cimetidine 300 mg QID, 2 weken	10 mg eenmaal daags gedurende 2 weken	1,00	Geen specifieke aanbeveling.
Colestipol 10 g BID, 24 weken	40 mg eenmaal daags gedurende 8 weken	0,74**	Geen specifieke aanbeveling.
Antacidum (suspensie van magnesium- en aluminiumhydroxide, 30 ml QID, 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.
Rifampicine 600 mg eenmaal daags, 7 dagen (gelijktijdige toediening)	40 mg eenmalige dosis	1,12	Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, wordt gelijktijdige toediening van atorvastatine en rifampicine aanbevolen met klinische monitoring.
Rifampicine 600 mg eenmaal daags, 5 dagen (aparte toediening)	40 mg eenmalige dosis	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagen	40 mg eenmalige dosis	1,35	Een lagere startdosering en klinische bewaking van die patiënten worden aanbevolen.
Fenofibraat 160 mg eenmaal daags, 7 dagen	40 mg eenmalige dosis	1,03	Een lagere startdosering en klinische bewaking van die patiënten worden aanbevolen.
Boceprevir 800 mg TID, 7 dagen	40 mg eenmalige dosis	2,3	Een lagere startdosering en klinische bewaking van die patiënten worden aanbevolen. De dosering van atorvastatine mag niet hoger zijn dan 20 mg per dag bij gelijktijdige toediening van boceprevir.

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

# Zie rubrieken 4.4 en 4.5 voor klinische significantie.

\* Bevat een of meer bestanddelen die het CYP3A4 remmen en de plasmaconcentraties kunnen verhogen van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4. Inname van één glas grapefruitsap van 240 ml verlaagde de AUC van de actieve orthohydroxymetaboliet met 20,4%. Grote hoeveelheden grapefruitsap (meer dan 1,2 l per dag gedurende 5 dagen) verhoogden de

PI_Text048113 2	- Updated:	Page 12 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

AUC van atorvastatine met factor 2,5 en de AUC van actieve (atorvastatine en metaboliëten) HMG-CoA-reductaseremmers met factor 1,3.

\*\* Verhouding gebaseerd op één enkel monster afgenomen 8-16 uur na inname.

BID = tweemaal daags; TID = driemaal daags; QID = viermaal daags

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

Atorvastatine en dosering	Gelijktijdig toegediend geneesmiddel		
	Geneesmiddel/dosering (mg)	Verhouding van AUC <sup>&amp;</sup>	Klinische aanbeveling
80 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen	Digoxine 0,25 mg eenmaal daags, 20 dagen	1,15	Patiënten die digoxine innemen, moeten goed worden gevolgd.
40 mg eenmaal daags gedurende 22 dagen	Oraal anticonceptivum eenmaal daags, 2 maanden - norethindron 1 mg - ethinyloestradiol 35 µg	1,28 1,19	Geen specifieke aanbeveling.
80 mg eenmaal daags gedurende 15 dagen	* Fenazon, 600 mg eenmalige dosis	1,03	Geen specifieke aanbeveling
10 mg, eenmalige dosis	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dagen	1,08	Geen specifieke aanbeveling
10 mg, eenmaal daags gedurende 4 dagen	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dagen	0,73	Geen specifieke aanbeveling
10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dagen	0,99	Geen specifieke aanbeveling

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

\* Gelijktijdige toediening van meerdere doses van atorvastatine en fenazon had weinig of geen detecteerbaar effect op de klaring van fenazon.

BID = tweemaal daags

#### Pediatrische patiënten

Geneesmiddelinteractiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd. De mate van interacties in de Pediatrische patiënten is niet bekend. Voor de Pediatrische patiënten dient men rekening te houden met de hierboven genoemde interacties bij volwassenen en waarschuwingen vermeld in rubriek 4.4.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen tijdens de behandeling adequate anticonceptieve maatregelen te treffen (zie rubriek 4.3).

##### Zwangerschap

Atorvastatin HCS is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.3). De veiligheid van atorvastatine bij zwangere vrouwen is nog niet aangetoond. Er zijn geen gecontroleerde klinische

PI_Text048113 2	- Updated:	Page 13 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

studies met atorvastatine uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Zeldzame meldingen van aangeboren afwijkingen na intra-uteriene blootstelling aan HMG-CoA-reductaseremmers zijn ontvangen. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Bij behandeling van de moeder met atorvastatine kunnen de mevalonaatspiegels - een precursor van de cholesterol biosynthese - in de foetus verlagen. Atherosclerose is een chronisch proces; een stopzetting van de lipidenverlagende geneesmiddelen tijdens de zwangerschap zal weinig impact hebben op de lange termijn risico's in verband gebracht met primaire hypercholesterolemie.

Om deze redenen dient Atorvastatin HCS niet gebruikt te worden bij vrouwen die zwanger zijn, proberen zwanger te worden, of vermoeden zwanger te zijn. Behandeling met Atorvastatin HCS dient te worden opgeschort voor de duur van de zwangerschap of totdat is vastgesteld dat de vrouw niet zwanger is (zie rubriek 4.3).

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of atorvastatine of de metaboliëten worden uitgescheiden in menselijke melk. Bij ratten komen de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metaboliëten overeen met de concentraties in melk (zie rubriek 5.3).

Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen, dienen vrouwen die Atorvastatin HCS nemen geen borstvoeding te geven aan hun kinderen (zie rubriek 4.3). Atorvastatine is gecontraïndiceerd bij borstvoeding (zie rubriek 4.3).

#### Vruchtbaarheid

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

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

Atorvastatin HCS heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

In de atorvastatine placebo-gecontroleerde klinische studie database van 16 066 (8.755 atorvastatine vs. 7.311 placebo) patiënten, behandeld voor een gemiddelde periode van 53 weken, staakte 5,2% van de patiënten behandeld met atorvastatine de behandeling vanwege de bijwerkingen, in vergelijking met 4% van de patiënten in de placebogroep.

Gebaseerd op gegevens uit klinisch onderzoek en uitgebreide post-marketing ervaring, geeft de volgende tabel een overzicht van het bijwerkingsprofiel voor atorvastatine.

De geschatte frequenties van bijwerkingen zijn als volgt onderverdeeld: vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

#### Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: nasopharyngitis.

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: trombocytopenie.

PI_Text048113 2	- Updated:	Page 14 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

#### Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: allergische reacties.

Zeer zelden: anafylaxie.

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: hyperglykemie.

Soms: hypoglykemie, gewichtstoename, anorexie.

#### Psychische stoornissen

Soms: nachtmerries, insomnia.

#### Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn.

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

Zelden: perifere neuropathie.

Frequentie niet bekend: myasthenia gravis.

#### Oogaandoeningen

Soms: wazig zien.

Zelden: visusstoornis.

Frequentie niet bekend: oculaire myasthenie.

#### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: tinnitus.

Zeer zelden: gehoorverlies.

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: pharyngolaryngeale pijn, epistaxis.

#### Maagdarmstelselaandoeningen

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

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

#### Lever- en galaandoeningen

Soms: hepatitis.

Zelden: cholestasis.

Zeer zelden: leverfalen.

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: urticaria, huiduitslag, pruritus, alopecia.

Zelden: angioneurotisch oedeem, bulleuze dermatitis (waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse).

#### Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: myalgie, artralgie, pijn in de extremiteiten, spierkrampen, zwelling van de gewrichten, rugpijn.

Soms: nekpijn, spiervermoeidheid.

Zelden: myopathie, myositis, rabdomyolyse, spierruptuur, peesaandoening soms gecompliceerd met een ruptuur.

Zeer zelden: lupusachtig syndroom.

Niet bekend: immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4).

#### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

PI_Text048113 2	- Updated:	Page 15 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Zeer zelden: gynaecomastie.

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: malaise, asthenie, pijn op de borst, perifeer oedeem, gewichtstoename, vermoeidheid, pyrexie.

#### Onderzoeken

Vaak: abnormale leverfunctietesten, verhoogt creatine kinase in het bloed.

Soms: positieve urinetest voor witte bloedcellen.

Net als met andere HMG-CoA-reductaseremmers zijn verhoogde serumtransaminasen gerapporteerd bij patiënten die atorvastatine gebruikten. Deze veranderingen waren meestal mild en voorbijgaand van aard en onderbreking van de behandeling was niet noodzakelijk. Klinisch belangrijke (groter dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden) stijgingen 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 serum creatinekinase (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).

#### Pediatrische patiënten

Het profiel van bijwerkingen bij pediatrische patiënten van 10 tot 17 jaar die werden behandeld met atorvastatine, was over het algemeen vergelijkbaar met dat bij de patiënten die met een placebo werden behandeld. De frequentste bijwerkingen in beide groepen, ongeacht een eventueel oorzakelijk verband, waren infecties. In een studie van 3 jaar werd geen klinisch significant effect op de groei en de seksuele rijping waargenomen bij evaluatie van de algehele rijping en ontwikkeling, evaluatie van het tannerstadium en meting van de lichaamslengte en het gewicht. Het veiligheids- en tolerantieprofiel bij pediatriche patiënten was vergelijkbaar met het bekende veiligheidsprofiel van atorvastatine bij volwassen patiënten.

De veiligheidsgegevensbank bevat gegevens over de veiligheid van 520 pediatriche patiënten die atorvastatine hebben gekregen, onder wie 7 patiënten < 6 jaar oud; 121 patiënten waren 6 tot 9 jaar oud en 392 patiënten 10 tot 17 jaar. Te oordelen naar de beschikbare gegevens zijn de frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen vergelijkbaar met die bij volwassenen.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij een aantal statines:

- Seksuele dysfunctie.
- Depressie.
- Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longaandoeningen, met name bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.4).
- Diabetes Mellitus: de frequentie zal afhankelijk zijn van de aanwezigheid of afwezigheid van risicofactoren (nuchtere bloedglucosewaarden  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, verhoogd triglyceridengehalte, hypertensie in de anamnese).

#### 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

PI_Text048113 2	- Updated:	Page 16 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

Er 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.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: 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 precursor van sterolen, zoals cholesterol. In de lever worden triglyceriden en cholesterol opgenomen in 'very low-density lipoproteins' (VLDL) en uitgescheiden in het plasma voor transport naar perifere weefsels. Low-density lipoproteïne (LDL) wordt gevormd uit VLDL en wordt voornamelijk gekataboliseerd via de "high affinity" LDL receptor.

#### Farmacodynamische effecten

Atorvastatine verlaagt de plasmacholesterol- en lipoproteïneserumspiegels 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.

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 patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie, een populatie die gewoonlijk niet reageert op lipidenverlagende middelen.

In een dosis-respons studie verlaagde atorvastatine de concentraties van totaal-C (30% - 46%), LDL-C (41% - 61%), apolipoproteïne B (34% - 50%) en triglyceriden (14% - 33%) terwijl de concentraties van HDL-C en apolipoproteïne A1, in wisselende mate, stegen. Deze resultaten zijn vergelijkbaar bij patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie, niet-familiaire vormen van hypercholesterolemie en gemengde hyperlipidemie, waaronder patiënten met niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus.

PI_Text048113 2	- Updated:	Page 17 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### Homozygote familiale hypercholesterolemie

In een multicenter 8 weken open-label compassionate-use studie met een optionele verlenging fase van variabele lengte, werden 335 patiënten weerhouden, waarvan er 89 werden geïdentificeerd als homozygote familiale hypercholesterolemie patiënten. Van deze 89 patiënten bedroeg de gemiddelde LDL-C verlaging ongeveer 20%. Atorvastatine werd toegediend in doseringen tot 80 mg/dag.

##### Atherosclerose

In de Reversing Atherosclerosis 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 atherosclerose van de kransslagaders 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.

Het mediane percentage verandering in 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 de cardiovasculaire eindpunten (bijvoorbeeld de noodzaak tot revascularisatie, een niet fataal myocardinfarct, dood ten gevolge van coronaire hartziekten) is in deze studie niet onderzocht.

In de atorvastatinegroep werd het LDL-C gereduceerd tot een gemiddelde van 2,04 mmol/l  $\pm$  0,8 (78,9 mg/dl  $\pm$  30) vanaf het uitgangsniveau 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  28) en in de pravastatinegroep werd LDL-C gereduceerd tot een gemiddelde van 2,85 mmol/l  $\pm$  0,7 (110 mg/dl  $\pm$  26) vanaf het uitgangsniveau 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/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-cholesterol met 2,9% (pravastatine: +5,6%, p=NS). Er was een gemiddelde reductie van CRP 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 tolerantieprofielen van de twee behandelde groepen waren vergelijkbaar. In deze studie is het effect van de lipiden verlagende werking met atorvastatine op de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit niet onderzocht. Hierdoor is de klinische betekenis van deze resultaten in verband met een primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire voorvallen onbekend.

##### Acuut coronair syndroom

In de MIRACL studie 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 infarct of instabiele angina pectoris).

PI_Text048113 2	- Updated:	Page 18 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Met de behandeling werd begonnen in de acute fase na opname in het ziekenhuis en duurde 16 weken. Behandeling met 80 mg atorvastatine per dag verhoogde de tijd tot het vóórkomen van het gecombineerde primaire eindpunt, gedefinieerd als dood door alle oorzaken, niet fataal myocardinfarct, reanimatie na hartstilstand of angina pectoris met bewijs van ischemie van de hartspier die ziekenhuisopname vereist. Dit indiceert een risicoverlaging van 16% (p=0,048). Dit was voornamelijk te danken aan een reductie van 26% van hernieuwde ziekenhuisopname voor angina pectoris met bewijs van ischemie van de hartspier (p=0,018). De andere secundaire eindpunten bereikten op zichzelf geen statistische significantie (overall: placebo 22,2%; atorvastatine 22,4%).

Het veiligheidsprofiel van atorvastatine in de MIRACL studie 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 totaal cholesterol spiegel  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Alle patiënten hadden tenminste 3 van de vooraf gedefinieerde cardiovasculaire risicofactoren: mannelijk geslacht, 55 jaar of ouder, roker, diabetes, voorgeschiedenis van coronaire hartziekten bij familie in de eerste graad, verhouding van totaal cholesterol tot HDL-C  $> 6$ , perifere vaataandoening, linkerventrikelhypertrofie, eerder doorgemaakt cerebrovasculair voorval, specifieke afwijking in het ECG, proteïnurie/albuminurie. Van niet alle geïncludeerde 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 risico verlagende effect van atorvastatine was als volgt:

Voorval	Relatieve Risico Reductie  (%)	Aantal voorvallen (Atorvastatine vs. Placebo)	Absolute Risico Reductie <sup>1</sup>  (%)	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 aantal coronaire voorvallen	29	178 vs. 247	1,4	0.0006

<sup>1</sup>Gebaseerd 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 subgroep analyse (81% mannen,

PI_Text048113 2	- Updated:	Page 19 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 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, placebogecontroleerd onderzoek in meerdere centra, de Collaborative Atorvastatine Diabetes Study (CARDS). Alle patiënten hadden tenminste 1 van de volgende risicofactoren: hypertensie, roker, retinopathie, micro-albuminurie of macroalbuminurie.

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 risico verlagende effect van atorvastatine was als volgt:

Voorval	Relatieve Risico Reductie (%)	Aantal voorvallen (Atorvastatine vs. Placebo)	Absolute Risico Reductie <sup>1</sup> (%)	p-waarde
Belangrijke cardiovasculaire voorvallen (fataal en niet-fataal AMI, stil MI, acute dood door coronaire hartziekten, instabiele angina pectoris, CABG, PTCA, revascularisatie, beroerte)	37	83 vs. 127	3,2	0,001
MI (fataal en niet-fataal AMI, stil MI)	42	38 vs. 64	1,9	0,007
Beroertes (fataal en niet-fataal)	48	21 vs. 39	1,3	0,0163

<sup>1</sup>Gebaseerd op de verschillen in ongecorrigeerde verhoudingen van voorvallen, die plaatsvonden gedurende een mediane follow-up periode van 3,9 jaar  
AMI= acuut myocardinfarct; MI= myocardinfarct; CABG= coronaire arterie bypass operatie; 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 4731 patiënten die een

PI_Text048113 2	- Updated:	Page 20 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

beroerte of een TIA (transient ischemic attack) hadden gehad 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, 0,7100,99;  $p=0,03$  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).
- De kans 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 de kans 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 6-17 jaar oud

Een 8-weken durende open-label studie ter evaluatie van de farmacokinetiek, de farmacodynamiek, en de veiligheid en tolerantie van atorvastatine werd uitgevoerd bij kinderen en adolescenten met genetisch geconfirmeerde heterozygote familiale hypercholesterolemie met basislijn LDL-C  $\geq 4$  mmol/l. In totaal werden 39 kinderen en adolescenten van 6 tot 17 jaar oud in de studie opgenomen. Cohort A omvat 15 kinderen van 6 tot 12 jaar oud, Tanner Stage 1. Cohort B omvat 24 kinderen van 10 tot 17 jaar oud, Tanner Stage  $\geq 2$ .

De initiële dosis van atorvastatine was 5 mg per dag voor de kauwtablet in Cohort A en 10 mg per dag voor de tabletformulering in Cohort B. Er werd toegestaan dat de dosis atorvastatine kon verdubbeld worden wanneer een proefpersoon het doel van LDL-C  $< 3,35$  mmol/l op week 4 niet had bereikt en als atorvastatine goed werd verdragen.

De gemiddelde LDL-C, TC, VLDL-C, en Apo B waarden daalden bij alle personen vanaf week 2. Voor de individuen bij wie de dosis was verdubbeld, werd na de eerste beoordeling, niet eerder dan 2 weken na de dosisverhoging, een bijkomende daling vastgesteld. De gemiddelde procentuele daling

PI_Text048113 2	- Updated:	Page 21 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

van de lipide parameters was vergelijkbaar voor beide cohorten, ongeacht de personen bleven op hun initiële dosis of deze waarbij de dosis was verdubbeld. Op week 8 bedroeg de gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van de basislijn in LDL-C en TC ongeveer 40% en 30% respectievelijk, over het bereik van de blootstellingen.

In een tweede, open studie met één behandelingsgroep werden 271 jongens en meisjes van 6-15 jaar met HeFH in de studie opgenomen en behandeld met atorvastatine gedurende hoogstens drie jaar. Inclusiecriteria waren een bewezen HeFH en een initiële LDL-cholesterolconcentratie  $\geq 4$  mmol/l (ongeveer 152 mg/dl). De studie telde 139 kinderen in tannerstadium I (doorgaans 6-10 jaar oud). Bij kinderen jonger dan 10 jaar werd atorvastatine (eenmaal per dag) gestart in een dosering van 5 mg (kauwtablet). Bij kinderen van 10 jaar of ouder werd atorvastatine gestart in een dosering van 10 mg atorvastatine (eenmaal per dag). Bij alle kinderen mocht de dosering worden verhoogd om de streef-LDL-C  $< 3,35$  mmol/l te bereiken. De gemiddelde gewogen dosering bij kinderen van 6 tot 9 jaar was 19,6 mg en de gemiddelde gewogen dosering bij kinderen van 10 jaar of ouder was 23,9 mg.

De gemiddelde (+/- SD) initiële LDL-C was 6,12 (1,26) mmol/l, ongeveer 233 (48) mg/dl. Zie verder tabel 3 voor de eindresultaten.

Atorvastatine had geen effect op de parameters van groei en ontwikkeling (d.w.z. lengte, gewicht, BMI, tannerstadium, evaluatie van de rijping en ontwikkeling door de onderzoeker) bij kinderen en adolescenten met HeFH die een behandeling met atorvastatine kregen tijdens de studie van 3 jaar. Volgens de onderzoekers had atorvastatine geen effect op de lengte, het gewicht, de BMI, ongeacht de leeftijd en ongeacht het geslacht.

Tijdstip	N	TC (SD)	LDL-C (SD)	HDL-C (SD)	TG (SD)	Apo B (SD)#
Start	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= totale cholesterol; LDL-C = low density cholesterol; HDL-C = high density cholesterol; TG = triglyceriden; Apo B = apolipoproteïne B; "Maand 36/ET" omvat de gegevens van de laatste consultatie van de patiënten die de deelname aan de studie hadden beëindigd voor de voorziene consultatie na 36 maanden, en de gegevens van de volledige 36 maanden van de patiënten die de 36 maanden hebben voltooid; "\*\*"=Maand 30 N voor die parameter was 207; "\*\*\*"= Initieel N voor die parameter was 270; "\*\*\*\*" = Maand 36/ET N voor die parameter was 243; "#"=g/l voor Apo B.

#### Heterozygote familiale hypercholesterolemie bij pediatrische patiënten van 10-17 jaar oud

In een dubbelblind, placebo gecontroleerde studie, gevolgd door een open-label fase, werden 187 jongens en postmenarche meisjes van 10 - 17 jaar oud (gemiddelde leeftijd 14.1 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (FH) of ernstige hypercholesterolemie gerandomiseerd tot atorvastatine (n=140) of placebo (n=47) voor 26 weken, en vervolgens kregen beide groepen atorvastatine toegediend voor 26 weken. De atorvastatine dosis was 10 mg (eenmaal daags) voor de eerste 4 weken en werd dan opgetitreerd tot 20 mg wanneer de LDL-C spiegel  $>3,36$  mmol/l was. Atorvastatine verlaagde significant de totale-C, LDL-C, triglyceride, en apolipoproteïne B-spiegels gedurende de 26 weken dubbelblind fase. De gemiddelde bereikte LDL-C waarde bedroeg 3,38 mmol/l (range: 1,81-6,26 mmol/l) in de atorvastatinegroep in vergelijking tot 5,91 mmol/l (range: 3,93-9,96 mmol/l) in de placebo groep gedurende de 26-weeken dubbelblinde fase.

PI_Text048113 2	- Updated:	Page 22 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Een aanvullend pediatrisch onderzoek met atorvastatine versus colestipol bij patiënten met hypercholesterolemie (leeftijd 10-18 jaar) toonde aan dat atorvastatine (N=25) een significante vermindering van het LDL-C in week 26 ( $p < 0,05$ ) veroorzaakt in vergelijking met colestipol (N=31).

Een compassionate- use onderzoek bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie (met inbegrip van homozygote hypercholesterolemie) omvat 46 pediatrische patiënten behandeld met atorvastatine en getitreerd op basis van de respons (sommige proefpersonen kregen 80 mg atorvastatine toegediend). De studie duurde 3 jaar: de LDL-cholesterol werd verlaagd met 36%.

De lange termijn werkzaamheid van een atorvastatine therapie in de kinderjaren om de morbiditeit en de mortaliteit in de volwassenheid te verminderen, is niet vastgesteld.

Het Europees Agentschap voor geneesmiddelen (EMA) heeft afgezien van de verplichting om resultaten in te dienen van studies met atorvastatine bij kinderen van 0 tot jonger dan 6 jaar oud ter behandeling van heterozygote hypercholesterolemie en bij kinderen tussen 0 en jonger dan 18 jaar oud ter behandeling van homozygote familiale hypercholesterolemie, gemengde hypercholesterolemie, primaire hypercholesterolemie en bij de preventie van cardiovasculaire voorvallen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

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

### Distributie

Het gemiddelde distributievolume van atorvastatine bedraagt ongeveer 381 l. Atorvastatine is voor meer dan 98% gebonden aan plasma-eiwitten.

### Metabolisme

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

Atorvastatine is een substraat voor de levertransporters, organische anion-transporterende polypeptide 1B1 (OATP1B1) en 1B3 (OATP1B3) transporter. Metabolieten van atorvastatine zijn substraten van OATP1B1. Atorvastatine is ook geïdentificeerd als zijnde een substraat voor de efflux transporters multi-drug resistent proteïne 1 (MDR1) en borstkanker resistent proteïne (BCRP), wat kan leiden tot een gelimiteerde intestinale absorptie en biliare klaring van atorvastatine.

PI_Text048113 2	- Updated:	Page 23 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

### Excretie

Atorvastatine wordt voornamelijk uitgescheiden in de gal na hepatische en/of extrahepatische omzetting. Echter, het geneesmiddel lijkt weinig enterohepatische circulatie 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-glycoprotein' (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 lipiden regulerende effecten zijn vergelijkbaar met die bij jongere patiënten.

Pediatrie patiënten: in een 8-weken durende open-label studie, Tanner Stage 1 (N=15) en Tanner Stage  $\geq 2$  (N=24) werden pediatrie patiënten (leeftijd 6-17 jaar) met heterozygote familiäre hypercholesterolemie met uitgangswaarde LDL-C  $\geq 4$  mmol/l behandeld met respectievelijk 5 mg of 10 mg kauwtabletten, en 10 mg of 20 mg filmomhulde tabletten atorvastatine, eenmaal daags. Lichaamsgewicht was de enige significante covariant in het atorvastatine populatie PK model. De orale klaring van atorvastatine bij pediatrie patiënten bleek overeen te komen met deze van volwassenen wanneer deze als lichaamsgewicht allometrisch wordt gemeten. Een consistente daling van de LDL-C en TC werd waargenomen over het bereik van de atorvastatine en o-hydroxyatorvastatine blootstelling.

Geslacht: Concentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten bij vrouwen verschillen van die bij mannen (bij de vrouw is de C<sub>max</sub> ongeveer 20% hoger, de AUC is 10% lager). Deze verschillen waren klinisch niet significant en leidden niet tot klinisch significante verschillen in lipiden regulerende effecten tussen mannen en vrouwen.

Nierinsufficiëntie: Nierziekten hebben geen invloed op de plasmaconcentraties of lipiden regulerende effecten van atorvastatine en de actieve metabolieten.

Leverinsufficiëntie: De plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten zijn aanmerkelijk verhoogd (C<sub>max</sub> ongeveer 16 maal, de AUC circa 11 maal) bij patiënten met chronische alcoholische leverziekte (Childs-Pugh B).

SLCO1B1 polymorfisme: bij opname van alle HMG-CoA-reductaseremmers, waaronder atorvastatine, door de lever is de OATP1B1 transporter betrokken. Bij patiënten met SLCO1B1 polymorfisme bestaat het risico op een verhoogde blootstelling aan atorvastatine, hetgeen kan leiden tot een verhoogd risico op rhabdomyolyse (zie rubriek 4.4). Polymorfisme in het gen dat OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) codeert, is geassocieerd met een 2.4-maal hogere blootstelling aan atorvastatine (AUC) ten opzichte van personen zonder de variant van dit genotype (c.521TT). Een genetisch verstoorde opname van atorvastatine door de lever is ook mogelijk bij deze patiënten. Mogelijke gevolgen voor de werkzaamheid zijn niet bekend.

PI_Text048113 2	- Updated:	Page 24 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Atorvastatine vertoonde geen mutagene en clastogene eigenschappen tijdens 4 in vitro testen, en tijdens 1 in vivo onderzoek. Atorvastatine was niet carcinogeen bij ratten, maar hoge doses bij muizen (resultierend in 6 tot 11 maal de AUC<sub>0-24h</sub> bereikt bij de mens bij de hoogste aanbevolen dosis) vertoonden hepatocellulaire adenomen bij mannelijke dieren en hepatocellulaire carcinomen bij vrouwelijke dieren.

Er zijn aanwijzingen uit dierexperimenteel onderzoek 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 was niet teratogeen, maar bij maternaal toxische doses werd foetale toxiciteit waargenomen bij ratten en konijnen. De ontwikkeling van de ratten was vertraagd en de postnatale overleving nam af tijdens de blootstelling van de moederdieren aan hoge doses atorvastatine. Bij ratten is er bewijs van transfer naar de placenta. In ratten zijn de plasmaconcentraties van atorvastatine vergelijkbaar met die in de melk. Het is niet bekend of atorvastatine of zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

*Tabletkern:*

Natriumhydroxide  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Croscarmellosematrium  
Type A crospovidon  
Polysorbaat 80  
Magnesiumstearaat (E470b)

*Coating van de tabletkern:*

Polyvinylalcohol  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol 3000  
Talk (E553b)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 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.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PI_Text048113 2	- Updated:	Page 25 of 26
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Blisterverpakkingen (OPA/Al/PVC - Al folie): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 en 100 filmomhulde tabletten in een doosje.

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

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

HCS BV, H. Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, België

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

BE398036 Atorvastatin HCS 30 mg, filmomhulde tabletten  
 BE398045 Atorvastatin HCS 60 mg, filmomhulde tabletten  
 BE398054 Atorvastatin HCS 80 mg, filmomhulde tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10/03/2011

Datum van laatste verlenging: 24/10/2016

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

Goedkeuringsdatum: 05/2023