

## Atorvastatin Bluefish

**M**

### Bluefish Pharma

Filmdragerad tablett 10 mg

(Tillhandahålls för närvarande ej) (Vit, bikonvex, cylindrisk tablett med skåra på ena sidan och koden AT1 på andra sidan. 7,0 mm x 3,3 mm ± 0,1 mm.)

HMG-CoA-reduktashämmare

### Aktiv substans:

Atorvastatin

### ATC-kod:

C10AA05

Läkemedel från Bluefish Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Atorvastatin Bluefish** filmdragerad tablett 10 mg, 20 mg, 40 mg och 80 mg

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2019-07-26.*

## Indikationer

### *Hyperkolesterolemi*

Atorvastatin är indicerat som tillägg till diet för sänkning av förhöjt total kolesterol (total-C), LDL-kolesterol (LDL-C), apolipoprotein B och triglycerider hos vuxna, ungdomar och barn i åldern 10 år eller äldre med primär hyperkolesterolemi inkluderande familjär hyperkolesterolemi (heterozygot) eller kombinerad hyperlipidemi (motsvarande typ IIa och IIb i Fredricksons klassifikationssystem) när effekten av diet eller annan icke-farmakologisk behandling är otillräcklig.

Atorvastatin är också indicerat för sänkning av total kolesterol och LDL-kolesterol hos vuxna med homozygot familjär hyperkolesterolemi som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t.ex. LDL-afäres) eller om annan lipidsänkande behandling inte finns tillgänglig.

## ***Prevention av kardiovaskulär sjukdom***

Prevention av kardiovaskulära händelser hos vuxna som bedöms ha hög risk för en första kardiovaskulär händelse (se avsnitt Farmakodynamik) som tillägg till korrigerings av andra riskfaktorer.

## **Kontraindikationer**

Atorvastatin är kontraindicerat hos patienter:

- med överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- med aktiv leversjukdom eller oförklarlig kvarstående förhöjning av serumtransaminaser till mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN).
- som behandlas med de antivirala läkemedlen glekaprevir/pibrentasvir mot hepatit C.
- under graviditet, vid amning och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder pålitligt preventivmedel (se avsnitt Graviditet och Amning).

## **Dosering**

### **Dosering:**

Patienten ska erhålla en kolesterolsänkande diet innan hon eller han får atorvastatin och fortsätta denna diet under behandlingen med atorvastatin.

Dosen ska anpassas individuellt enligt LDL-kolesterolnivåerna, behandlingsmålet och behandlingssvaret.

Den vanliga startdosen är 10 mg en gång dagligen. Dosen bör justeras med 4 veckors intervall eller mera sällan. Den maximala dosen är 80 mg en gång dagligen.

### ***Primär hyperkolesterolemi och kombinerad (blandad) hyperlipidemi***

Majoriteten av patienterna kontrolleras med atorvastatin 10 mg en gång dagligen. Terapeutisk effekt ses inom 2 veckor och maximal effekt uppnås vanligen inom 4 veckor. Effekten kvarstår vid fortsatt behandling.

### ***Heterozygot familjär hyperkolesterolemi***

Behandlingen bör inledas med 10 mg atorvastatin dagligen. Doseringen är individuell och justeras var 4 vecka till 40 mg dagligen. Därefter kan dosen antingen ökas till maximalt 80 mg dagligen eller så kan ett gallsyrabindande läkemedel kombineras med 40 mg atorvastatin en gång dagligen.

### ***Homozygot familjär hyperkolesterolemi***

Endast begränsade data finns tillgängliga (se avsnitt Farmakodynamik).

Dosen atorvastatin hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi är 10 till 80 mg dagligen (se avsnitt Farmakodynamik). Atorvastatin ska användas som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t.ex. LDL-afäres) hos dessa patienter eller när annan lipidsänkande behandling inte finns tillgänglig.

## ***Prevention av kardiovaskulär sjukdom***

I primärpreventionsstudierna var dosen 10 mg/dygn. Högre doser kan behövas för att uppnå LDL-kolesterolnivåer enligt gällande rekommendationer.

### ***Administrering samtidigt med andra läkemedel***

Till patienter som tar de antivirala läkemedlen elbasvir/grazoprevir mot hepatit C samtidigt med atorvastatin ska dosen atorvastatin inte överstiga 20 mg/dag (se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner).

### ***Nedsatt njurfunktion***

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt Varningar och försiktighet).

### ***Nedsatt leverfunktion***

Atorvastatin bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik). Atorvastatin är kontraindicerat hos patienter med aktiv leversjukdom (se avsnitt Kontraindikationer).

### ***Äldre***

Effekt och säkerhet hos patienter äldre än 70 år är samma som hos vuxna vid rekommenderade doser.

### ***Pediatrisk användning***

#### ***Hyperkolesterolemi:***

Ska endast användas på barn efter beslut av läkare med erfarenhet av hyperlipidemi hos barn, och patienterna bör utvärderas regelbundet vad gäller effekten.

För patienter över 10 år är den rekommenderade startdosen av atorvastatin 10 mg dagligen, med titrering upp till 20 mg dagligen. Titreringen ska göras med hänsyn till barnets individuella behandlingsvar och tolerabilitet. Säkerhetsinformationen för högre doser än 20 mg på barn, motsvarande cirka 0,5 mg/kg, är begränsad.

Erfarenheten från barn i åldrarna 6-10 år är begränsad (se avsnitt Farmakodynamik). Atorvastatin är inte indicerat för behandling av patienter yngre än 10 år.

Andra beredningsformer/styrkor kan vara lämpliga för denna population.

### ***Administreringssätt:***

Atorvastatin Bluefish är för peroralt bruk. Hela dygnsdosen av atorvastatin ges vid samma tillfälle och kan ges vid valfri tidpunkt på dagen med eller utan mat.

## **Varningar och försiktighet**

### ***Leverpåverkan***

Leverfunktionsprover ska tas innan behandling med Atorvastatin inleds och därefter med regelbundna intervall. Patienter som utvecklar symtom som tyder på leverskada ska undersökas med avseende på leverfunktionen. Patienter som utvecklar förhöjda transaminasvärden ska följas noggrant tills nivåerna återgått till det normala. Om förhöjda transaminas-nivåer över 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN) kvarstår, rekommenderas dosminskning eller utsättande av Atorvastatin (se avsnitt Biverkningar).

Atorvastatin bör användas med försiktighet hos patienter med betydande alkoholintag och/eller leversjukdom i anamnesen.

### ***Stroke-prevention genom aggressiv sänkning av kolesterolnivåer (SPARCL)***

Vid en post-hoc-analys av subtyper av stroke hos patienter utan kranskärslssjukdom som nyligen haft en stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA), sågs en högre incidens av hemorragisk stroke hos patienter behandlade med 80 mg atorvastatin jämfört med placebo. Den ökade risken sågs i synnerhet hos patienter med hemorragisk stroke eller lakunär infarkt i anamnesen vid studiestart. Nytt/risk balansen för atorvastatin 80 mg är inte fastställd för patienter med hemorragisk stroke eller lakunär infarkt i anamnesen. Den potentiella risken för hemorragisk stroke ska noga övervägas före behandlingsstart (se avsnitt Farmakodynamik).

### ***Påverkan på skelettmuskulatur***

Atorvastatin, liksom andra HMG CoA-reduktashämmare, kan i sällsynta fall påverka skelettmuskulaturen och orsaka myalgi, myosit och myopati som kan utvecklas till rabdomyolys, ett potentiellt livshotande tillstånd som kännetecknas av markant förhöjda kreatinkinas (CK)-nivåer (>10 gånger ULN), myoglobinemi och myoglobinuri som kan leda till njursvikt.

### ***Före behandlingen***

Atorvastatin bör förskrivas med försiktighet till patienter med predisponerande faktorer för rabdomyolys. Kreatinkinasnivåer (CK-nivåer) ska i följande situationer mätas innan behandling med statiner påbörjas:

- Nedsatt njurfunktion
- Hypotyreos
- Vid muskelsjukdom eller ärftlig disposition för sådan
- Anamnes på muskulär toxicitet med statiner eller fibrater
- Anamnes på leversjukdom och/eller vid hög alkoholkonsumtion
- Hos äldre (>70 år) ska behovet av mätningar övervägas beroende på förekomst av andra predisponerande faktorer för rabdomyolys
- Situationer när ökade plasmakoncentrationer kan uppstå, t ex interaktioner (se avsnitt Interaktioner) och särskilda patientgrupper inklusive genetiska subpopulationer (se avsnitt Farmakokinetik).

I sådana situationer ska risken med behandling vägas mot förväntad nytta och klinisk uppföljning rekommenderas.

Om CK är markant förhöjt (>5 gånger övre gränsen för normalvärdet) bör behandling inte påbörjas.

### ***Kreatinkinasmätning***

Kreatinkinas (CK) bör inte mätas efter ansträngande träning eller då någon annan möjlig orsak till förhöjt CK föreligger eftersom tolkningen av värdet då försvåras. Om CK är markant förhöjt (> 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet) bör ny analys ske inom 5 till 7 dagar för att bekräfta resultaten.

### ***Under behandling***

- Patienten måste uppmanas att omedelbart rapportera muskelsmärta, kramper, eller muskelsvaghet speciellt om de åtföljs av sjukdomskänsla eller feber.
- Om sådana symtom uppträder samtidigt som patienten får behandling med atorvastatin, ska CK värdet mätas. Om värdet visar sig vara signifikant förhöjt (>5 gånger den övre gränsen för normalvärdet) bör behandlingen avbrytas.
- Vid svåra muskulära symtom som orsakar dagliga besvär bör avbrytande av behandlingen övervägas även om CK-förhöjningen är  $\leq 5$  gånger den övre gränsen för normalvärdet.
- Om symtomen försvinner och CK-nivåerna återgår till det normala kan återinsättning av atorvastatin eller insättning av annan statin övervägas med lägsta dos och med noggrann övervakning.

- Atorvastatin måste avbrytas om kliniskt signifikant stegring av CK-nivåer (> 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet) uppträder, eller om rabdomyolys diagnostiseras eller misstänks.

### ***Samtidig behandling med andra läkemedel***

Risken för rabdomyolys ökar när atorvastatin ges tillsammans med vissa läkemedel som kan öka plasmakoncentrationen av atorvastatin, såsom potenta hämmare av CYP3A4 eller transportproteiner (t.ex. ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol och HIV-proteashämmare inklusive ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir etc.). Risken för myopati kan också öka när atorvastatin ges tillsammans med gemfibrozil och andra fibrinsyraderivat, antivirala läkemedel för behandling av hepatit C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), erytromycin, niacin eller ezetimib. Om möjligt, ska annan (ej interagerande) behandling övervägas istället.

Immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) under eller efter behandling med vissa statiner har rapporterats i sällsynta fall. Kliniskt kännetecknas IMNM av kvarstående proximal muskelsvaghet och förhöjt kreatinkinase i serum, som kvarstår trots utsatt statinbehandling.

I fall då samtidig behandling med dessa läkemedel och atorvastatin är nödvändig, ska nyttan och risken med behandlingen noga övervägas. En lägre maximal dos av atorvastatin rekommenderas vid behandlingsstart, då patienten samtidigt intar läkemedel som höjer plasmakoncentrationen av atorvastatin. Dessutom bör en lägre startdos av atorvastatin övervägas vid samtidig användning av potenta CYP3A4-hämmare, och lämplig klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas (se avsnitt Interaktioner).

Samtidig användning av atorvastatin och fusidinsyra rekommenderas inte. Därför bör ett tillfälligt utsättande av atorvastatin övervägas under fusidinsyra-behandlingen (se avsnitt Interaktioner).

### ***Pediatrisk population***

Säkerheten vad gäller barns utveckling har inte fastställts (se avsnitt Biverkningar).

### ***Interstitiell lungsjukdom***

I enstaka fall har interstitiell lungsjukdom rapporterats med vissa statiner, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt Biverkningar). Sjukdomen kännetecknas av symtom som dyspné, torrhosta och försämrat allmäntillstånd (såsom trötthet, viktnedgång och feber). Behandling med statiner bör avbrytas om man misstänker att patienten har utvecklat interstitiell lungsjukdom.

### ***Diabetes Mellitus***

Vissa uppgifter tyder på att statiner som klass höjer blodglukos. Detta kan hos vissa patienter, med hög risk att drabbas av diabetes, orsaka hyperglykemi som kräver diabetesbehandling. Denna risk uppvägs emellertid av statiners minskning av vaskulär risk, och är därför inte ett skäl för att avbryta statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6–6,9 mmol/l; BMI >30 kg/m<sup>2</sup>; förhöjda triglycerider; hypertension) ska övervakas kliniskt och biokemiskt enligt gällande föreskrifter.

### ***Hjälpämnen***

Atorvastatin Bluefish innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## Interaktioner

### Effekt på atorvastatin av samtidigt administrerade läkemedel

Atorvastatin metaboliseras av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) och är substrat till de hepatiska transportproteinerna, organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1) och 1B3 (OATP1B3). Metaboliter av atorvastatin är substrat till OATP1B1. Atorvastatin är också ett substrat till *multi-drug resistance protein 1* (MDR1) och bröstcancerresistensprotein (BCRP), vilket kan begränsa atorvastatins absorption i tarmen och utsöndring via gallan (se avsnitt Farmakokinetik). Samtidig administrering av läkemedel som hämmar CYP3A4 eller transportproteiner kan leda till ökad plasmakoncentration av atorvastatin och en ökad risk för myopati. Risken kan också öka vid samtidig administrering av atorvastatin och andra läkemedel med potential att orsaka myopati, såsom fibrinsyraderivat och ezetimib (se avsnitt Varningar och försiktighet).

### CYP3A4-hämmare

Potenta CYP3A4-hämmare har visat sig leda till markant ökade koncentrationer av atorvastatin (se tabell 1 och specifik information nedan). Samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare (t ex ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, vissa antivirala läkemedel för behandling av HCV (t.ex. elbasvir/grazoprevir) och HIV-proteashämmare däribland ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc) bör om möjligt undvikas. I fall då samtidig administrering av dessa läkemedel och atorvastatin inte kan undvikas, bör en lägre start- och maximaldos av atorvastatin övervägas och lämplig klinisk uppföljning av patienten rekommenderas (se tabell 1).

Måttliga CYP3A4-hämmare (t ex erytromycin, diltiazem, verapamil och flukonazol) kan öka plasmakoncentrationen av atorvastatin (se tabell 1). En ökad risk för myopati har observerats vid användning av erytromycin i kombination med statiner. Interaktionsstudier avseende effekterna av amiodaron eller verapamil på atorvastatin har inte utförts. Både amiodaron och verapamil är kända för att hämma CYP3A4-aktivitet och samtidig administrering med atorvastatin kan resultera i ökad exponering för atorvastatin. Vid samtidig användning av måttliga CYP3A4-hämmare bör därför en lägre maximaldos av atorvastatin övervägas och lämplig klinisk uppföljning av patienten rekommenderas. Efter behandlingsstart eller efter dosjusteringar av en hämmare rekommenderas lämplig klinisk uppföljning.

### CYP3A4-inducerare

Samtidig behandling med atorvastatin och inducerare av cytokrom P450 3A (t ex efavirenz, rifampicin, Johannesört) kan leda till en varierande minskning av plasmakoncentrationerna av atorvastatin. På grund av den dubbla interaktionsmekanismen hos rifampicin (cytokrom P450 3A-induktion samt hämning av transportproteinet OATP1B1 i hepatocyterna), rekommenderas att atorvastatin och rifampicin intas vid ett och samma tillfälle, eftersom intag av atorvastatin efter administrering av rifampicin har associerats med en signifikant minskning av plasmakoncentrationerna av atorvastatin. Effekten av rifampicin på atorvastatin-koncentrationer i hepatocyter är dock okänd och om samtidig administrering inte kan undvikas, bör effekten på patienten övervakas noggrant.

### Transporthämmare

Hämmare av transportproteiner (t ex ciklosporin) kan öka den systemiska exponeringen av atorvastatin (se tabell 1). Effekten på atorvastatin-koncentrationer i hepatocyter, vid hämning av leverns upptagningstransportörer, är okänd. Om samtidig administrering inte kan undvikas, bör dosen reduceras och klinisk uppföljning av effekten rekommenderas (se tabell 1).

### Gemfibrozil/fibrinsyraderivat

Användning av fibrater i monoterapi är associerat med muskelrelaterade händelser, inklusive rabdomyolys. Risken för dessa händelser kan öka vid samtidig användning av fibrinsyraderivat och atorvastatin. Om

samtidig administrering inte kan undvikas, rekommenderas lägsta möjliga dos av atorvastatin samt adekvat uppföljning av patienten (se avsnitt Varningar och försiktighet).

### ***Ezetimib***

Användning av ezetimib i monoterapi är associerat med muskelrelaterade händelser, inklusive rabdomyolys. Risken för dessa händelser kan därför öka vid samtidig behandling med ezetimib och atorvastatin. Lämplig klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.

### ***Kolestipol***

Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter sjönk (med ca 25 %) när kolestipol administrerades tillsammans med Atorvastatin. Den lipidreglerande effekten var dock större då Atorvastatin och kolestipol gavs tillsammans än då respektive läkemedel gavs var för sig.

### ***Fusidinsyra***

Interaktionsstudier med atorvastatin och fusidinsyra har inte utförts. Som med andra statiner har muskelrelaterade händelser, inklusive rabdomyolys, rapporterats efter marknadsföring då atorvastatin och fusidinsyra gavs samtidigt. Mekanismen för denna interaktion är inte känd. Patienterna bör övervakas noga och tillfällig utsättning av atorvastatin-behandlingen kan vara lämplig.

## **Effekter av atorvastatin på samtidigt administrerade läkemedel**

### ***Digoxin***

Vid samtidig administrering av upprepade doser av digoxin och atorvastatin 10 mg ökade koncentrationen av digoxin vid steady-state något. Patienter som behandlas med digoxin bör följas upp.

### ***Orala antikonceptionella medel***

Samtidig administrering av Atorvastatin och p-piller resulterade i ökade plasmakoncentrationer av noretisteron och etinylöstradiol.

### ***Warfarin***

I en klinisk studie på patienter på kronisk warfarin-behandling, orsakade samtidig administrering av atorvastatin 80 mg dagligen och warfarin en liten minskning på ca 1,7 sekunder i protrombintid under de första 4 dagarnas dosering. Protrombintiden återgick till den normala inom 15 dagar med atorvastatin-behandling. Även om endast mycket sällsynta fall av kliniskt signifikanta interaktioner med antikoagulantia har rapporterats, bör protrombintiden bestämmas innan atorvastatin ges till patienter som tar antikoagulantia av kumarintyp, och tillräckligt ofta under tidig behandling för att säkerställa att ingen signifikant förändring av protrombintiden inträffar. När en stabil protrombintid har dokumenterats, kan protrombintiden kontrolleras vid de intervall som vanligen rekommenderas för patienter som står på kumarin-antikoagulantia. Om dosen av atorvastatin ändras eller avbryts, bör samma förfarande upprepas. Atorvastatin-behandling har inte förknippats med blödning eller med förändringar i protrombintid hos patienter som inte tar antikoagulantia.

### ***Barn***

Interaktionsstudier har endast genomförts på vuxna. Omfattningen av interaktioner hos barn är inte känd. Ovanstående interaktioner hos vuxna samt varningarna i avsnitt Varningar och försiktighet ska beaktas hos barn.

## **Tabell 1: Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på farmakokinetiken av atorvastatin**

Samtidigt administrerade läkemedel och dosering	Atorvastatin		
	Dos (mg)	Förändring i AUC <sup>&amp;</sup>	Klinisk rekommendation <sup>#</sup>
Glekaprevir 400 mg OD/ pibrentasvir 120 mg OD, 7 dagar	10 mg OD i 7 dagar	8,3	Administrering samtidigt med produkter som innehåller glekaprevir eller pibrentasvir är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).
Tipranavir 500 BID / Ritonavir 200 mg BID, 8 dagar (dagar 14 till 21)	40 mg på dag 1, 10 mg på dag 20	↑ 9,4-faldig	I de fall då samtidig administrering med atorvastatin är nödvändig, ska dosen atorvastatin inte överstiga 10 mg dagligen. Klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dag, stabil dos	10 mg OD i 28 dagar	↑ 8,7-faldig	
Lopinavir 400 mg BID / Ritonavir 100 mg BID, 14 dagar	20 mg OD i 4 dagar	↑ 5,9-faldig	I fall då samtidig administrering med atorvastatin är nödvändig, rekommenderas lägre underhållsdoser av atorvastatin. Vid atorvastatin-doser som överstiger 20 mg, rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Klaritromycin 500 mg BID, 9 dagar	80 mg OD i 8 dagar	↑ 4,4-faldig	
Saquinavir 400 mg BID / Ritonavir (300 mg BID från dag 5-7, ökas till 400 mg BID på dag 8), dag 5-18, 30 minuter efter dosering med atorvastatin	40 mg OD i 4 dagar	↑ 3,9-faldig	I fall då samtidig administrering med atorvastatin är nödvändig, rekommenderas lägre underhållsdoser av atorvastatin. Vid atorvastatin-doser som överstiger 40 mg, rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Darunavir 300 mg BID / Ritonavir 100 mg BID, 9 dagar	10 mg OD i 4 dagar	↑ 3,3-faldig	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dagar	40 mg SD	↑ 3,3-faldig	
Fosamprenavir 700 mg BID / Ritonavir 100 mg BID, 14 dagar	10 mg OD i 4 dagar	↑ 2,5-faldig	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dagar	10 mg OD i 4 dagar	↑ 2,3-faldig	



Elbasvir 50 mg OD/ grazoprevir 200 mg OD, 13 dagar	10 mg SD	1,95	Dosen atorvastatin ska inte överskrida 20 mg dagligen vid administrering samtidigt med produkter som innehåller elbasvir eller grazoprevir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dagar	10 mg OD i 28 dagar	↑ 1,7-faldig <sup>^</sup>	Ingen särskild rekommendation.
Grapefruktjuice, 240 ml OD *	40 mg, SD	↑ 37 %	Samtidigt intag av stora mängder grapefruktjuice och atorvastatin rekommenderas inte.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dagar	40 mg, SD	↑ 51 %	Efter behandlingsstart eller efter dosjusteringar av diltiazem, rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Erytromycin 500 mg QID, 7 dagar	10 mg, SD	↑ 33 % <sup>^</sup>	Lägre maximaldos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Amlodipin 10 mg, singeldos	80 mg, SD	↑ 18 %	Ingen särskild rekommendation.
Cimetidin 300 mg QID, 2 veckor	10 mg OD i 4 veckor	↓ mindre än 1 % <sup>^</sup>	Ingen särskild rekommendation.
Antacida-suspension med magnesium och aluminiumhydroxid, 30 ml QID, 2 veckor	10 mg OD i 4 veckor	↓ 35 % <sup>^</sup>	Ingen särskild rekommendation.
Efavirenz 600 mg OD, 14 dagar	10 mg i 3 dagar	↓ 41 %	Ingen särskild rekommendation.
Rifampicin 600 mg OD, 7 dagar (samtidig administrering)	40 mg SD	↑ 30 %	Om samtidig administrering inte kan undvikas, rekommenderas klinisk uppföljning samt att atorvastatin och rifampicin intas vid ett och samma tillfälle.
Rifampicin 600 mg OD, 5 dagar (separerade doser)	40 mg SD	↓ 80 %	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagar	40 mg SD	↑ 35 %	Lägre startdos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dagar	40 mg SD	↑ 3 %	Lägre startdos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.

& Data som anges som x-faldig förändring utgör ett enkelt förhållande mellan samtidig administrering och enbart atorvastatin (dvs 1-faldig = ingen förändring). Uppgifterna i % förändring utgör % skillnad jämfört med atorvastatin enbart (dvs 0 % = ingen förändring).

# Se avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner för klinisk betydelse.

\* Innehåller en eller flera ämnen som hämmar CYP3A4 och kan öka plasmakoncentrationen av läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. Intag av ett glas 240 ml grapefruktjuice resulterade också i en minskning av AUC på

20,4 % för den aktiva ortohydroximetaboliten. Stora mängder grapefruktjuice (mer än 1,2 l dagligen i 5 dagar) ökade AUC för atorvastatin 2,5-faldigt och AUC för aktiva (atorvastatin och metaboliter).

^ Total atorvastatin motsvarande aktivitet

Ökning anges med "↑", minskning som "↓"

OD = en gång dagligen, SD = engångsdos, BID = två gånger dagligen; QID = fyra gånger dagligen

**Tabell 2: Effekt av atorvastatin på farmakokinetiken hos samtidigt administrerade läkemedel**

Atorvastatin och dosregim	Samtidigt administrerade läkemedel		
	Läkemedel/dos (mg)	Förändring i AUC <sup>&amp;</sup>	Klinisk rekommendation
80 mg OD i 10 dagar	Digoxin 0,25 mg OD, 20 dagar	↑ 15 %	Patienter som tar digoxin bör följas upp.
40 mg OD i 22 dagar	Perorala antikonceptionsmedel OD, 2 månader - noretindron 1 mg - etinylestradiol 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Ingen särskild rekommendation.
80 mg OD i 15 dagar	* Fenazon, 600 mg SD	↑ 3 %	Ingen särskild rekommendation.

& Data anges som förändring i % utgör % skillnad jämfört med atorvastatin enbart (dvs 0 % = ingen förändring)

\* Samtidig administrering av flera doser av atorvastatin och fenazon visade låg eller ingen påvisbar effekt på clearance av fenazon.

Ökning anges med "↑", minskning som "↓"

OD = en gång dagligen, SD = engångsdos

## Graviditet

Kategori D.

### Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör använda preventivmedel under behandlingen (se avsnitt Kontraindikationer).

### Graviditet

Atorvastatin är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt Kontraindikationer). Säkerhet hos gravida kvinnor har inte fastställts. Inga kontrollerade kliniska studier med atorvastatin har utförts på gravida kvinnor. Sällsynta rapporter om medfödda missbildningar efter intrauterin exponering för HMG-CoA reductashämmare har erhållits. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Om modern behandlas med atorvastatin kan fostrets nivåer av mevalonat, en prekursor vid biosyntesen av kolesterol, minska. Åderförkalkning är en kronisk process, och avbrytande av lipidsänkande läkemedel under graviditet bör ha liten inverkan på de långsiktiga riskerna med primär hyperkolesterolemi.

Av dessa skäl bör Atorvastatin inte användas av kvinnor som är gravida, försöker att bli gravida eller misstänker att de är gravida. Behandling med Atorvastatin bör avbrytas under graviditeten eller tills det har fastslagits att kvinnan inte är gravid (se avsnitt Kontraindikationer.)

## Amning

Grupp IVa.

Det är inte känt om atorvastatin eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. Hos råttor är plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter liknande dem i mjölk (se avsnitt Prekliniska uppgifter). På grund av risken för allvarliga biverkningar, bör kvinnor som tar Atorvastatin inte amma sina barn (se avsnitt Kontraindikationer). Atorvastatin är kontraindicerat under amning (se avsnitt Kontraindikationer).

## Fertilitet

I djurstudier hade atorvastatin ingen effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

## Trafik

Atorvastatin har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## Biverkningar

I databasen för den kliniska placebo-kontrollerade atorvastatin-studien med 16 066 (8755 atorvastatin vs 7311 placebo) patienter som behandlades under i genomsnitt på 53 veckor, avbröt 5,2 % av patienterna atorvastatin på grund av biverkningar jämfört med 4,0 % av patienterna i placebogrupper.

I följande tabell presenteras biverkningsprofilen för atorvastatin baserat på data från kliniska studier och omfattande användning efter marknadsföring.

Beräknade biverkningsfrekvenser rangordnas enligt följande: Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); Mycket sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

### Infektioner och infestationer

Vanliga: nasofaryngit.

### Blod och lymfsystemet

Sällsynt: trombocytopeni.

### Immunsystemet

Vanliga: allergiska reaktioner.

Mycket sällsynta: anafylaktisk reaktion.

### Metabolism och nutrition

Vanliga: hyperglykemi.

Mindre vanliga: hypoglykemi, viktökning, anorexi.

### Psykiska störningar

Mindre vanliga: mardrömmar, sömnlöshet

## **Centrala och perifera nervsystemet**

Vanliga: huvudvärk.

Mindre vanliga: yrsel, parestesi, hypoestesi, smakrubbingar, amnesi.

Sällsynta: perifer neuropati.

## **Ögon**

Mindre vanliga: dimsyn.

Sällsynta: synrubbingar.

## **Öron och balansorgan**

Mindre vanliga: tinnitus.

Mycket sällsynta: hörselnedsättning.

## **Andningsvägar, bröstorg och mediastinum**

Vanliga: faryngolaryngeal smärta, epitaxis.

## **Magtarmkanalen**

Vanliga: förstoppning, flatulens, dyspepsi, illamående, diarré.

Mindre vanliga: kräkningar, smärta i övre och nedre buken, rapningar, pankreatit.

## **Lever och gallvägar**

Mindre vanliga: hepatit.

Sällsynta: kolestas.

Mycket sällsynta: leversvikt.

## **Hud och subkutan vävnad**

Mindre vanliga: nässelutslag, hudutslag, klåda, alopeci.

Sällsynta: angioneurotiskt ödem, vesikulära utslag inklusive erythema multiforme,

Stevens-Johnsons syndrom och toxisk hudnekrolys.

## **Muskuloskeletala systemet och bindväv**

Vanliga: myalgi, ledvärk, smärta i armar och ben, muskelryckningar, ledsvullnad, ryggvärk.

Mindre vanliga: nacksmärta, muskelsvaghet.

Sällsynta: myopati, myosit, rabdomyolys, muskelruptur, tendonopati, ibland med ruptur som komplikation.

Mycket sällsynta: lupusliknande syndrom

Ingen känd frekvens: immunmedierad nekrotiserande myopati (se avsnitt Varningar och försiktighet)

## **Reproduktionsorgan och bröstkörtel**

Mycket sällsynta: gynekomasti.

## **Allmänna symtom**

Mindre vanliga: olustkänsla, asteni, bröstsmärtor, perifert ödem, trötthet, pyrexia

## **Undersökningar**

Vanliga: Onormala leverfunktionstest, förhöjt kreatin i blodet.

Mindre vanliga: vita blodkroppar i urinen.

Liksom för andra HMG-CoA reductashämmare har förhöjda serumtransaminasvärden rapporterats hos patienter som tagit Atorvastatin. Dessa förändringar var vanligen lindriga, övergående och krävde inte att

behandlingen avbröts. Kliniskt relevanta förhöjningar (>3 gånger den övre gränsen för normalvärdet) av serumtransaminaser uppträdde hos 0,8 % av de patienter som tagit Atorvastatin. Dessa förändringar var dosrelaterade och reversibla hos samtliga patienter.

Förhöjda serumnivåer av kreatinkinase (CK), mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet, uppträdde hos 2,5 % av de patienter som behandlades med Atorvastatin, vilket motsvarar erfarenheten från kliniska prövningar med andra HMG-CoA reductashämmare. Nivåer över 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet sågs hos 0,4 % av de patienter som behandlats med Atorvastatin (se avsnitt Varningar och försiktighet).

### **Pediatrik population**

Den kliniska säkerhetsdatabasen omfattar säkerhetsdata för 249 barnpatienter som behandlats med atorvastatin; 7 av dem var yngre än 6 år, 14 i åldrarna 6-9 år och 228 i åldrarna 10-17 år.

### **Centrala och perifera nervsystemet**

Vanliga: Huvudvärk

### **Magtarmkanalen**

Vanliga: Magsmärta

### **Undersökningar**

Vanliga: Ökade värden för alaninaminotransferas och kreatininfosfokinas i blodet.

Baserat på tillgängliga data förväntas biverkningarna hos barn vara lika frekventa och av samma typ och svårighetsgrad som hos vuxna. Erfarenheten vad gäller långtidssäkerheten hos barn är för närvarande begränsad.

Följande biverkningar har rapporterats med vissa statiner:

- Nedsatt sexuell förmåga
- Depression
- Interstitiell lungsjukdom har rapporterats i enstaka fall, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt Varningar och försiktighet)
- Diabetes Mellitus: Frekvensen beror på närvaro eller frånvaro av riskfaktorer (fastebloodglukos  $\geq$  5.6 mmol/L, BMI>30kg/m<sup>2</sup>, höjda triglycerider, tidigare haft hypertension).

### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

Det finns ingen specifik behandling för överdosering av atorvastatin. I händelse av överdos ska patienten behandlas symtomatiskt och stödjande åtgärder som krävs inledas vid behov. Leverfunktionstest ska utföras och CK-nivåer i serum ska uppföljas. På grund av den omfattande proteinbindningsgraden hos atorvastatin förväntas inte hemodialys nämnvärt öka clearance av atorvastatin.

## Farmakodynamik

Atorvastatin är en selektiv, kompetitiv hämmare av HMG-CoA-reduktas, det hastighetsbegränsande enzym som omvandlar 3-hydroxi-3-metyl-glutaryl-coenzym A till mevalonat, en prekursor till olika steroler, däribland kolesterol. Triglycerider och kolesterol i levern inkorporeras i lipoproteiner med mycket låg densitet (VLDL), utsöndras i plasma och transporteras till perifer vävnad. Lipoprotein med låg densitet (LDL) bildas från VLDL och kataboliserar primärt via receptorer med hög affinitet för LDL-kolesterol (LDL receptor).

Atorvastatin sänker plasmanivåerna av kolesterol och lipoproteinserumkoncentrationen via hämning av HMG-CoA-reduktas och därefter biosyntesen av kolesterol i levern och ökar antalet hepatiska LDL-receptorer på cellytan, vilket resulterar i ökat upptag och nedbrytning av LDL.

Atorvastatin minskar produktionen av LDL och antalet LDL-partiklar. Atorvastatin åstadkommer en påtaglig och varaktig ökning av LDL-receptoraktivitet och en gynnsam kvalitetsförändring hos cirkulerande LDL-partiklar. Atorvastatin minskar effektivt LDL-kolesterol hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi, en patientkategori som vanligen inte har svarat på lipidsänkande medicinering.

Atorvastatin har visat sig kunna minska halterna av totalkolesterol (30 %-46 %), LDL-kolesterol (41 %-61 %), apolipoprotein B (34 %-50 %) och triglycerider (14 %-33 %) medan det producerade varierande öknings av HDL-kolesterol och apolipoprotein A1 i en dosrespons-studie. Dessa resultat överensstämmer hos patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, icke-familjära former av hyperkolesterolemi, kombinerad hyperlipidemi, samt patienter med icke-insulinberoende diabetes mellitus.

Sänkningen av totalkolesterol, LDL-kolesterol och apolipoprotein B har visat sig minska risken för kardiovaskulära händelser och kardiovaskulär dödlighet.

### Homozygot familjär hyperkolesterolemi

I en 8 veckors öppen compassionate-use multicenterstudie med en frivillig förlängningsfas av varierande längd, var 335 patienter inskrivna, varav 89 identifierades som homozygot familjär hyperkolesterolemi-patienter. Från dessa 89 patienter var minskningen av procentuella medelvärdet av LDL-C cirka 20 %. Atorvastatin gavs i doser upp till 80 mg/dag.

### Ateroskleros

I REVERSAL-studien (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering) utvärderades effekten av intensiv lipidsänkning med atorvastatin 80 mg och lipidsänkning av standardnivå med pravastatin 40 mg på koronar ateroskleros med intravaskulärt ultraljud (IVUS) under angiografi, hos patienter med koronar hjärtsjukdom.

I denna randomiserade, dubbel-blinda, jämförande multicenterstudie, utfördes IVUS vid baseline och efter 18 månader hos 502 patienter. I atorvastatingruppen (n=253) förekom ingen progress av ateroskleros.

Den procentuella förändringen av medianvärdet från baseline för den totala ateromvolymen (studiens huvudsyfte) var -0,4 % (p=0,98) i atorvastatingruppen och +2,7 % (p=0,001) i pravastatingruppen (n=249). Jämfört med pravastatin var effekten av atorvastatin statistiskt signifikant (p=0,02). Effekten av intensiv lipidsänkning på kardiovaskulära endpoints (t ex revasculariseringsbehov, icke-fatal hjärtinfarkt, koronar död) undersöktes inte i denna studie.

I atorvastatingruppen reducerades LDL-C till ett medelvärde av 2,04 mmol/l  $\pm$  0,8 (78,9 mg/dl  $\pm$  30) från baseline-värdet 3,98 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  28). I pravastatingruppen reducerades LDL-C till ett

medelvärde av 2,85 mmol/l  $\pm$  0,7 (110 mg/dl  $\pm$  26) från baselinevärdet 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  26) ( $p < 0,0001$ ). Atorvastatin reducerade även signifikant medelvärdena av TC med 34,1 % (pravastatin: -18,4 %,  $p < 0,0001$ ), TG med 20 % (pravastatin: -6,8 %,  $p < 0,0009$ ) och apolipoprotein B med 39,1 % (pravastatin: -22,0 %,  $p < 0,0001$ ).

Atorvastatin ökade medelvärdet av HDL-C med 2,9 % (pravastatin: +5,6 %,  $p = \text{NS}$ ). Medelvärdet av CRP reducerades med 36,4 % i atorvastatingruppen jämfört med en reduktion på 5,2 % i pravastatingruppen ( $p < 0,0001$ ).

Studieresultaten uppnåddes med 80 mg dosering av atorvastatin och kan därför ej extrapoleras till lägre doser.

Säkerhet och tolerabilitet i de två behandlingsgrupperna var jämförbara.

Effekten av intensiv lipidsänkare på kardiovaskulära endpoints undersöktes inte i denna studie. Därför är den kliniska betydelsen av dessa resultat med avseende på primär och sekundär prevention av kardiovaskulära händelser okänd.

### **Akut koronart syndrom**

I studien MIRACL har atorvastatin 80 mg utvärderats hos 3086 patienter (atorvastatin  $n = 1538$ , placebo  $n = 1548$ ) med akut koronart syndrom (inkluderande hjärtinfarkt utan Q-våg eller instabil angina). Behandlingen initierades under den akuta fasen efter sjukhusinläggning och varade i 16 veckor. Behandling med atorvastatin 80 mg/dag förlängde tiden till uppkomst av kombinerad primär endpoint, definierad som dödsfall oavsett anledning, icke-fatal hjärtinfarkt, återupplivat hjärtstillstånd eller angina pectoris med tecken på myokardiell ischemi som krävde sjukhusinläggning, vilket visar på en riskreduktion med 16 % ( $P = 0,048$ ). Detta berodde i huvudsak på en reduktion av risken för återinläggning på sjukhus till följd av angina pectoris med tecken på myokardiell ischemi med 26 % ( $p = 0,018$ ). Övriga sekundära endpoints uppnådde inte statistisk signifikans var för sig (totalt: placebo 22,2 %, atorvastatin 22,4 %). Säkerhetsprofilen för atorvastatin i MIRACL-studien var överensstämmande med vad som beskrivs i avsnitt Biverkningar.

### **Prevention av kardiovaskulär sjukdom**

Effekten av atorvastatin på fatal och icke-fatal kranskärslsjukdom utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Lipid Lowering Arm Trial (ASCOT-LLA). Patienterna var hypertensiva, 40-79 år, utan tidigare hjärtinfarkt eller behandling av angina och med TC-nivåer på  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Alla patienter hade åtminstone 3 av de fördefinierade kardiovaskulära riskfaktorerna: manligt kön, ålder  $\geq 55$  år, rökning, diabetes, historia av kranskärslsjukdom i första ledet, TC: HDL-kolesterol  $> 6$ , perifer vaskulär sjukdom, vänsterkammarhypertrofi, tidigare cerebrovaskulär händelse, specifik EKG-abnormalitet, proteinuri/albuminuri. Inte alla inkluderade patienter ansågs ha en hög risk för en första kardiovaskulär händelse.

Patienterna behandlades med antihypertensiv terapi (antingen amlodipin eller atenolol-baserad behandling) och antingen atorvastatin 10 mg dagligen ( $n = 5.168$ ) eller placebo ( $n = 5.137$ ).

Den absoluta och relativa riskminskningen med atorvastatin var enligt följande:

<b>Händelse</b>	<b>Relativ risk-minskning (%)</b>	<b>Antal händelser (Atorvastatin vs Placebo)</b>	<b>Absolut risk-minskning<sup>1</sup> (%)</b>	<b>P-värde</b>
Fatal CHD och icke fatal MI	36%	100 vs. 154	1.1%	0.0005

<b>Händelse</b>	<b>Relativ risk-minskning (%)</b>	<b>Antal händelser (Atorvastatin vs Placebo)</b>	<b>Absolut risk-minskning1 (%)</b>	<b>P-värde</b>
Totalt antal kardiovaskulära händelser och revaskulariseringsförfaranden	20%	389 vs. 483	1.9%	0.0008
Totalt antal kranskärls-händelser	29%	178 vs. 247	1.4%	0.0006

1Baserat på skillnad i det totala antalet händelser under en uppföljningsperiod på i medeltal 3,3 år.  
CHD = kranskärlssjukdom; MI =hjärtinfarkt.

Total mortalitet och kardiovaskulär mortalitet minskade inte signifikant (185 mot 212 händelser,  $p=0,17$  och 74 mot 82 händelser,  $p=0,51$ ). I subgruppsanalys av kön (81 % män, 19 % kvinnor) sågs en fördelaktig effekt av atorvastatin hos män men kunde inte fastställas hos kvinnor, möjligen på grund av det låga antalet händelser i gruppen kvinnor. Övergripande och kardiovaskulär mortalitet var numeriskt högre hos kvinnliga patienter (38 mot 30 och 17 vs 12), men detta var inte statistiskt signifikant. Signifikant skillnad sågs med antihypertensiv baselinebehandling. Förekomsten av primär endpoint (fatal kranskärlssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt) minskade signifikant av atorvastatin hos patienter som behandlades med amlodipin (HR 0,47 (0.32-0.69),  $p=0,00008$ ), men inte hos dem som behandlades med atenolol (HR 0,83 (0.59-1.17 ),  $p=0,287$ ).

Effekten av atorvastatin på dödlig och icke-fatal kardiovaskulär sjukdom utvärderades även i en randomiserad, dubbelblind, multicenter, placebokontrollerad studie, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) hos patienter med typ 2-diabetes, 40-75 år, utan tidigare kardiovaskulär sjukdom och med LDL-kolesterol  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) och TG  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). Alla patienter hade åtminstone 1 av följande riskfaktorer: högt blodtryck, rökning, retinopati, mikroalbuminuri eller makroalbuminuri.

Patienterna behandlades med antingen atorvastatin 10 mg dagligen ( $n=1,428$ ) eller placebo ( $n=1,410$ ) under en uppföljningsperiod på i medeltal 3,9 år.

Den absoluta och relativa riskminskningen med atorvastatin var enligt följande:

<b>Händelse</b>	<b>Relativ risk-minskning (%)</b>	<b>Antal händelser (Atorvastatin vs. Placebo)</b>	<b>Absolut risk-minskning1 (%)</b>	<b>P-värde</b>
Större kardiovaskulära händelser (fatal och icke-fatal AMI, tyst MI, akut CHD-död, instabil angina, CABG, PTCA, revaskuleringar, stroke	37%	83 vs. 127	3.2%	0.0010
MI (fatal och icke fatal AMI, tyst MI)	42%	38 vs. 64	1.9%	0.0070
	48%	21 vs. 39	1.3%	0.0163



<i>Händelse</i>	<i>Relativ risk-minskning (%)</i>	<i>Antal händelser (Atorvastatin vs. Placebo)</i>	<i>Absolut risk-minskning1 (%)</i>	<i>P-värde</i>
Stroke (fatal och icke fatal)				
1Baserat på skillnad i totalt antal händelser under en uppföljningsperiod på i medeltal 3,9 år.				
AMI=akut hjärtinfarkt, CABG=kranskärlsoperation; CHD=kranskärlsjukdom; MI=hjärtinfarkt; PTCA=perkutan transluminal koronar angioplastik.				

Det fanns inga tecken på en skillnad i behandlingseffekt med avseende på patientens kön, ålder, eller LDL-kolesterolnivå. En fördelaktig trend sågs beträffande dödligheten (82 dödsfall i placebogruppen jämfört med 61 dödsfall i atorvastatingruppen,  $p=0,0592$ ).

### **Återkommande stroke**

I studien Stroke Prevention of Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) undersöktes effekten av atorvastatin 80 mg dagligen eller placebo på stroke hos 4 731 patienter som hade haft en stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA) inom de senaste 6 månaderna och ingen anamnes av kranskärlssjukdom (CHD). Patienterna var 60 % män, 21-92 år (medelålder 63 år) och hade ett genomsnittligt utgångsvärde på LDL på 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Den genomsnittliga LDL-kolesterolen var 73 mg/dl (1,9 mmol/l) under behandling med atorvastatin och 129 mg/dl (3,3 mmol/l) under behandling med placebo. Median uppföljningstid var 4,9 år.

Atorvastatin 80 mg minskade risken för primär fatal eller icke-fatal stroke med 15 % (HR 0,85, 95 % CI, 0,72-1,00,  $p=0,05$  eller 0,84, 95 % CI, 0,71-0,99,  $p=0,03$  efter justering för utgångsfaktorer) jämfört med placebo. Totalmortalitet var 9,1 % (216/2365) för atorvastatin jämfört med 8,9 % (211/2366) för placebo. I en post-hocanalys med atorvastatin 80 mg minskade incidensen av ischemisk stroke (218/2365 med 9,2 % vs 274/2366, 11,6 %,  $p=0,01$ ) och ökade incidensen av hemorragisk stroke (55/2365, 2,3 % vs 33/2366, 1,4 %,  $p=0,02$ ) jämfört med placebo.

Risken för hemorragisk stroke ökade hos patienter som påbörjade studien med tidigare hemorragisk stroke (7/45 för atorvastatin jämfört med 2/48 för placebo; HR 4,06, 95 % CI, 0,84-19,57) och risken för ischemisk stroke var likartad mellan grupperna (3/45 för atorvastatin jämfört med 2/48 för placebo; HR 1,64, 95 % CI, 0,27-9,82).

Risken för hemorragisk stroke ökade hos patienter som påbörjade studien med tidigare lakunär infarkt (20/708 för atorvastatin jämfört med 4/701 för placebo; HR 4,99, 95 % CI, 1,71-14,61), men risken för ischemisk stroke minskade också hos dessa patienter (79/708 för atorvastatin jämfört med 102/701 för placebo; HR 0,76, 95 % CI, 0,57-1,02). Det är möjligt att nettorisken för stroke är ökad hos patienter med tidigare lakunär infarkt som erhåller atorvastatin 80 mg/dag.

Totalmortaliteten var 15,6 % (7/45) för atorvastatin jämfört med 10,4 % (5/48) i subgruppen av patienter med tidigare hemorragisk stroke. Totalmortaliteten var 10,9 % (77/708) för atorvastatin jämfört med 9,1 % (64/701) för placebo i subgruppen av patienter med tidigare lakunär infarkt.

## **Barn**

### **Heterozygot familjär hyperkolesterolemi hos barn i åldrarna 6-17 år**

En öppen 8-veckorsstudie för att utvärdera farmakokinetiken och farmakodynamiken samt säkerheten och tolerabiliteten för atorvastatin har utförts på barn och ungdomar med genetiskt bekräftad heterozygot

familjär hyperkolesterolemi och ett LDL-C-värde om  $\geq 4$  mmol/l vid baseline. Totalt 39 barn och ungdomar i åldrarna 6–17 år inkluderades i studien. Kohort A omfattade 15 barn i åldrarna 6–12 år i Tannerstadium 1. Kohort B omfattade 24 barn i åldrarna 10–17 år i Tannerstadium  $\geq 2$ .

I Kohort A gavs initialt 5 mg av atorvastatin dagligen som tuggtablett och i Kohort B gavs 10 mg dagligen av en tablettberedning. Atorvastatin-dosen fick dubblas om en patient inte hade uppnått målvärdet för LDL-C om  $< 3,35$  mmol/l efter 4 veckor och om atorvastatin tolererades väl. Medelvärdena för LDL-C, TC, VLDL-C och Apo B sjönk efter 2 veckor hos alla patienterna. För patienter vars dos dubblades observerades ytterligare sänkningar redan vid den första bedömningen 2 veckor efter dosupptrappningen. De genomsnittliga procentuella sänkningarna av lipidparametrarna var likartade för båda kohorterna, oavsett om huruvida patienterna kvarstod på den initiala dosen eller om den initiala dosen hade dubblats. Vid vecka 8, i genomsnitt, var den procentuella förändringen från baseline för LDL-C och TC cirka 40 % respektive 30 %, över exponeringsområdet.

### ***Heterozygot familjär hyperkolesterolemi hos barn i åldrarna 10–17 år***

I en dubbelblind, placebokontrollerad studie, följt av en öppen fas, randomiserades 187 pojkar och postmenarkeala flickor i åldrarna 10–17 år (medelålder 14,1 år) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi eller svår hyperkolesterolemi till behandling med atorvastatin (n=140) eller placebo (n=47) i 26 veckor. Därefter fick alla patienterna atorvastatin i 26 veckor. Doseringen av atorvastatin (en gång dagligen) var 10 mg under de första 4 veckorna, upptrerats till 20 mg om LDL-C-nivån var  $> 3,36$  mmol/l. Atorvastatin sänkte signifikant plasmanivåerna av total-C, LDL-C, triglycerider och apolipoprotein B under den dubbelblinda 26-veckorsfasen. Ett medelvärde för LDL-C om 3,38 mmol/l (spännvidd 1,81–6,26 mmol/l) uppnåddes i atorvastatin-gruppen, jämfört med 5,91 mmol/l (spännvidd 3,93–9,96 mmol/l) i placebogruppen under den dubbelblinda 26-veckorsfasen.

Ytterligare en jämförande studie mellan atorvastatin och kolestipol på barn i åldrarna 10–18 år med hyperkolesterolemi visade att atorvastatin (n=25) orsakade en signifikant minskning av LDL-C vid vecka 26 ( $p < 0,05$ ) jämfört med kolestipol (n=31).

I en barmhärtighetsstudie på patienter med svår hyperkolesterolemi (inklusive homozygot hyperkolesterolemi) fick 46 barn behandling med atorvastatin som titrerats med hänsyn till behandlingssvaret (vissa patienter fick 80 mg atorvastatin dagligen). Studien varade i 3 år och LDL-kolesterolvärdet sjönk med 36 %.

Långtidseffekten av atorvastatin-behandling i barndomen för att minska morbiditet och mortalitet i vuxen ålder har inte fastställts.

Den Europeiska läkemedelsmyndigheten har avfärdat skyldigheten att översända resultaten från atorvastatin-studier på barn yngre än 6 år vid behandling av heterozygot hyperkolesterolemi och på barn yngre än 18 år vid behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi, kombinerad (blandad) hyperkolesterolemi, primär hyperkolesterolemi samt för förebyggande av kardiovaskulära händelser (se avsnitt Dosering för information om användningen på barn).

## **Farmakokinetik**

### ***Absorption***

Atorvastatin absorberas snabbt efter peroral administrering, maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) inträffar inom 1 till 2 timmar. Absorptionsgraden ökar proportionellt med given dos. Efter oral administrering är biotillgängligheten för atorvastatin filmdragerade tablett 95 % till 99 % jämfört med oral lösning. Den absoluta biotillgängligheten av atorvastatin är ca 12 % medan den systemiska tillgängligheten av

HMG-CoA-reduktashämmande aktivitet är ca 30 %. Den låga systemiska biotillgängligheten beror på presystemisk clearance i mag-tarmslemhinnan och/eller hepatisk första-passagemetabolism.

### **Distribution**

Genomsnittlig distributionsvolym för atorvastatin är ca 381 l. Atorvastatin är  $\geq 98$  % bundet till plasmaproteiner.

### **Metabolism**

Atorvastatin metaboliseras via cytokrom P450 3A4 till orto-och parahydroxylerade derivat samt olika beta-oxiderade produkter. Förutom andra vägar metaboliseras dessa produkter vidare via glukuronidering. In vitro är hämning av HMG-CoA-reduktas orto-och parahydroxylerade metaboliter likvärdig med den för atorvastatin. Cirka 70 % av den cirkulationshämmande aktiviteten på HMG-CoA-reduktashämmare kan tillskrivas aktiva metaboliter.

### **Eliminering**

Atorvastatin utsöndras primärt via gallan efter hepatisk och/eller extrahepatisk metabolism. Däremot verkar läkemedlet inte genomgå betydande enterohepatisk recirkulation. Medelvärde på halveringstiden för plasmaelimination av atorvastatin hos människa är cirka 14 timmar. Halveringstiden för hämmande aktivitet på HMG-CoA reduktashämmare är ungefär 20 till 30 timmar på grund av närvaro av aktiva metaboliter.

Atorvastatin är ett substrat till de hepatiska transportproteinerna, organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1) och 1B3 (OATP1B3). Metaboliter av atorvastatin är substrat till OATP1B1. Atorvastatin är också ett substrat till *multi-drug resistance protein 1* (MDR1) och bröstcancerresistensprotein (BCRP), vilket kan begränsa atorvastatins absorption i tarmen och utsöndring via gallan.

## **Särskilda patientgrupper**

### **Äldre:**

Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter är högre hos friska äldre individer än hos yngre vuxna, medan den lipidreglerande effekten är jämförbar med den som ses hos yngre patientgrupper.

### **Barn:**

I en öppen 8-veckorsstudie på barn i åldrarna 6–17 år, i Tannerstadium 1 (n=15) och Tannerstadium  $\geq 2$  (n=24), med heterozygot familjär hyperkolesterolemi och ett LDL-C-värde vid baseline om  $\geq 4$  mmol/L, fick patienterna atorvastatin i form av tuggtablett 5 mg eller 10 mg respektive filmdragerade tablett 10 mg eller 20 mg en gång dagligen. Kroppsvikten var den enda signifikanta kovariaten i PK-modellen för atorvastatingruppen. Apparent oralt clearance av atorvastatin hos barn tycktes likartad clearance hos vuxna vid allometrisk skalning efter kroppsvikt. Konsekventa minskningar av LDL-C och TC observerades över exponeringsområdena för atorvastatin och o-hydroxiatorvastatin.

### **Kön:**

Koncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter hos kvinnor skiljer sig från den hos män (kvinnor:  $C_{max}$  ca 20 % högre, AUC ca 10 % lägre). Dessa skillnader saknar klinisk betydelse och resulterade inte i någon kliniskt signifikant skillnad i den lipidreglerande effekten mellan kvinnor och män.

### **Njurinsufficiens:**

Njursjukdom påverkar varken plasmakoncentrationer eller lipideffekter av atorvastatin och dess aktiva metaboliter.

**Leverinsufficiens:**

Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter ökar markant (ca. 16-faldig ökning av C<sub>max</sub> och 11-faldig ökning av AUC) hos patienter med kronisk alkoholinducerad leverskada (Childs-Pugh B).

**SLOC1B1-polymorfism:**

Leverns upptag av alla HMG-CoA reductashämmare inklusive atorvastatin, involverar OATP1B1-transportören. Hos patienter med SLOC1B1-polymorfism finns det en risk för ökad exponering för atorvastatin, vilket kan leda till en ökad risk för rabdomyolys (se avsnitt Varningar och försiktighet). Polymorfism i genen som kodar OATP1B1 (SLC01B1 c.521CC) är förenad med en 2,4-faldigt högre atorvastatin-exponering (AUC) än hos personer utan denna genotyp-variant (c.521TT). För dessa patienter är ett genetiskt nedsatt upptag i levern av atorvastatin också tänkbart. Möjliga konsekvenser avseende effekten är okända.

## Prekliniska uppgifter

I fyra in vitro-studier samt i en in vivo-studie har inga mutagena eller klastogena egenskaper hos atorvastatin kunnat påvisas.

Atorvastatin är ej karcinogent hos råtta, men höga doser hos mus (vilket resulterade i 6-11 faldig ökning av AUC 0-24 timmar som nåddes hos människor vid den högsta rekommenderade dosen) visade hepatocellulära adenom hos hannar och hepatocellulära carcinom hos honor.

Det finns belägg från djurexperimentella studier att HMG-CoA reductashämmare kan påverka utvecklingen hos embryon och foster. Atorvastatin visade ingen effekt på fertiliteten och var inte teratogent hos råtta, kanin och hund, däremot sågs fetal toxicitet vid maternellt toxiska doser hos råtta och kanin. Utvecklingen av rättans avkomma försenades och den postnatala överlevnaden minskade då mödrarna exponerats för höga doser av atorvastatin. Det finns belägg för placentapassage hos råtta. Hos råtta liknar plasmakoncentrationen av atorvastatin dem i mjölk. Det är inte känt om atorvastatin eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk.

## Innehåll

**Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg atorvastatin som atorvastatinkalcium.

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg atorvastatin som atorvastatinkalcium.

Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg atorvastatin som atorvastatinkalcium.

Varje filmdragerad tablett innehåller 80 mg atorvastatin som atorvastatinkalcium.

**Hjälpämne med känd effekt:**

Innehåller laktosmonohydrat.

**Förteckning över hjälpämnen**

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat (E470b)

Natriumlaurilsulfat

Cellulosa, mikrokristallin

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Butylhydroxianisol (E320)

Krospovidon (E1202)

Natriumvätekarbonat (E500)

Sinespum (sackaros, sorbitantristearat, makrogolstearat, dimetikon, kiseldioxid, bronopol)

Dragering:

Laktosmonohydrat

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Makrogol 4000

## Blandbarhet

Ej relevant.

## Miljöpåverkan

*Miljöinformationen för atorvastatin är framtagen av företaget Actavis för Actastatin, Atorvastatin Actavis, Lipostatin*

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av atorvastatin kan inte uteslutas då ekotoxikologiska data saknas.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att atorvastatin är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Det kan inte uteslutas att atorvastatin kan bioackumuleras, då data saknas.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

**Hållbarhet**

2 år

**Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

**Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

## Förpackningsinformation

*Filmdragerad tablett 10 mg Vit, bikonvex, cylindrisk tablett med skåra på ena sidan och koden AT1 på andra sidan. 7,0 mm x 3,3 mm ± 0,1 mm.*

*Filmdragerad tablett 20 mg Vit, bikonvex, cylindrisk tablett med skåra på ena sidan och koden AT2 på andra sidan. 9,2 mm x 3,9 mm ± 0,1 mm.*

100 tablett(er) blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

*Filmdragerad tablett 40 mg Vit, bikonvex, cylindrisk tablett med skåra på ena sidan och koden AT4 på andra sidan. 11,0 mm x 5,1 mm ± 0,1 mm.*

100 tablett(er) blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

*Filmdragerad tablett 80 mg Vit, bikonvex, avlång tablett med skåra på ena sidan och koden AT8 på andra sidan. 20,0 mm x 8,8 mm x 5,9 mm ± 5 %.*