

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

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

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

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

### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke 10 mg filmomhulde tablet bevat 41.42-43.64 mg lactosemonohydraat.  
Elke 20 mg filmomhulde tablet bevat 82.83-87.27 mg lactosemonohydraat.  
Elke 40 mg filmomhulde tablet bevat 165.66-174.54 mg lactosemonohydraat.  
Elke 80 mg filmomhulde tablet bevat 331.32-349.08 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Atorvastatine Pharmathen 10mg filmomhulde tabletten zijn witte, ovale, biconvexe tabletten, met afmetingen  $10,1 \pm 0,1$  mm x  $5,6 \pm 0,1$  mm en  $3,7 \pm 0,2$  mm dikte

Atorvastatine Pharmathen 20mg filmomhulde tabletten zijn witte, ovale, biconvexe tabletten, met breukstreep aan de ene kant en de afmetingen  $12,7 \pm 0,1$  mm x  $6,7 \pm 0,1$  mm en  $4,6 \pm 0,2$  mm dikte.

Atorvastatine Pharmathen 40mg filmomhulde tabletten zijn witte, langwerpige, biconvexe tabletten met een afmeting  $19,4 \pm 0,1$  mm x  $7,8 \pm 0,1$  mm en  $4,7 \pm 0,2$  mm dikte.

Atorvastatine Pharmathen 80 mg filmomhulde tabletten zijn witte, langwerpige, biconvexe tabletten met breukstreep aan de ene kant en de afmetingen  $22,8 \pm 0,1$  mm,  $10,9 \pm 0,1$  mm en  $5,7 \pm 0,2$  mm dikte.

De breukstreep op Atorvastatine Pharmathen 20mg en 80mg filmomhulde tabletten is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties:**

#### Hypercholesterolemie

Atorvastatine Pharmathen is geïndiceerd als adjuvans bij dieet ter verlaging van verhoogd totaal cholesterol (totaal-C), LDL-cholesterol (LDL-C), apolipoproteïne B en triglyceriden bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 10 jaar of ouder met primaire hypercholesterolemie waaronder familiale hypercholesterolemie (heterozygote variant) of gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie (overeenkomend met type IIa en IIb van de

Fredrickson- classificatie), als de respons op dieet en andere niet-farmacologische maatregelen onvoldoende is.

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

#### Preventie van hart- en vaataandoeningen

Preventie van cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen patiënten waarvan verwacht wordt dat ze een hoog risico op een eerste cardiovasculair voorval hebben (zie rubriek 5.1), als aanvulling op correctie van andere risicofactoren.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### Dosering

De patiënt moet een standaard cholesterolverlagend dieet gebruiken alvorens behandeld te worden met Atorvastatine Pharmathen en moet dit dieet tijdens de behandeling met Atorvastatine Pharmathen verder volgen.

De dosis dient individueel te worden aangepast, op basis van uitgangs-LDL-C-waarden, het doel van de behandeling en de respons van de patiënt.

De gebruikelijke startdosering is 10 mg eenmaal daags. Aanpassingen van de dosering dienen te geschieden met tussenpozen van 4 weken of meer. De maximale dosering is 80 mg eenmaal daags.

### *Primaire hypercholesterolemie en gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie*

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

### *Heterozygote familiale hypercholesterolemie*

Patiënten dienen te beginnen met 10 mg Atorvastatine Pharmathen per dag. Doseringen dienen op individuele basis, iedere 4 weken, te worden aangepast tot 40 mg per dag. Daarna kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 80 mg per dag of kan eenmaal daags 40 mg atorvastatine worden gecombineerd met een galzuurbindend middel.

### *Homozygote familiale hypercholesterolemie*

Hierover zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1).

De dosis atorvastatine bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie is 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. Er kunnen hogere doseringen nodig zijn om (LDL-)cholesterolwaarden te verkrijgen die voldoen aan de geldende richtlijnen.

#### Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

Bij patiënten die de antivirale middelen elbasvir/grazoprevir tegen hepatitis C gelijktijdig met atorvastatine innemen, dient de dosis atorvastatine niet hoger te zijn dan 20 mg/dag (zie rubriek 4.4 en 4.5).

#### Nierinsufficiëntie

Aanpassing van de dosering is niet nodig (zie rubriek 4.4).

#### Leverinsufficiëntie

Atorvastatine Pharmathen dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Atorvastatine Pharmathen is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve leverziekte (zie rubriek 4.3).

#### Ouderen

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

#### Pediatrische patiënten

##### Hypercholesterolemie

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

Voor patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie van 10 jaar en ouder bedraagt de aanbevolen startdosering van atorvastatine 10 mg per dag (zie rubriek 5.1). De dosis kan verhoogd worden tot dagelijks 80 mg navenant de respons en de verdraagzaamheid. Doses dienen per persoon te worden bepaald navenant het aanbevolen doel van de therapie. Aanpassingen dienen met intervallen van 4 weken of langer te worden doorgevoerd. De dosistitratie tot dagelijks 80 mg wordt ondersteund door onderzoeksgegevens bij volwassenen en door beperkte klinische gegevens van onderzoeken bij kinderen met heterozygote familiale hypercholesterolemie (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Er zijn beperkte gegevens uit open-label onderzoeken beschikbaar met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen met heterozygote familiale hypercholesterolemie in de leeftijd van 6 tot 10 jaar. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Andere farmaceutische vormen/sterkten kunnen meer geschikt zijn voor deze populatie.

#### Wijze van toediening

Atorvastatine Pharmathen is bedoeld voor orale toediening. De dagelijkse dosering atorvastatine wordt in één keer ingenomen. Dit kan op elk moment van de dag met of zonder voedsel gebeuren.

### **4.3 Contra-indicaties**

Atorvastatine Pharmathen is gecontra-indiceerd bij patiënten:

- met een overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- met actieve leverziekte of een onverklaarde aanhoudende verhoging van de serumtransaminasen tot meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden;
- tijdens zwangerschap, tijdens het geven van borstvoeding en bij vruchtbare vrouwen die geen adequate anticonceptie maatregelen treffen (zie rubriek 4.6).
- behandeld met de antivirale middelen glecaprevir/pibrentasvir tegen hepatitis C.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

##### Invloed op de lever

Vóór instelling van de behandeling en vervolgens periodiek tijdens de behandeling dienen leverfunctietesten te worden uitgevoerd. Ook bij patiënten met tekenen of symptomen die wijzen op leverletsel dienen leverfunctietests te worden uitgevoerd. Patiënten bij wie de transaminasespiegels verhoogd zijn, dienen goed te worden gecontroleerd totdat de afwijkingen zijn verdwenen. Indien verhoogde transaminasespiegels van meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden (ULN) aanhouden, wordt aanbevolen de dosering van Atorvastatine Pharmathen te verlagen of de behandeling te staken (zie rubriek 4.8).

Atorvastatine Pharmathen dient met terughoudendheid te worden gebruikt bij patiënten die aanzienlijke hoeveelheden alcohol gebruiken en/of een voorgeschiedenis van leverziekte hebben.

##### Voorkomen van beroerte door sterke reductie van de cholesterolspiegels -(SPARCL)

In een post-hoc-analyse van subtypes van een beroerte bij patiënten zonder *coronaire hartziekte* (CHZ) die recent een beroerte of TIA hadden doorgemaakt, was er een hogere incidentie van hersenbloedingen bij patiënten die waren gestart met 80 mg atorvastatine vergeleken met placebo. Het verhoogde risico werd vooral waargenomen bij patiënten die vóór opname in het onderzoek 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 profijt van 80 mg atorvastatine onduidelijk. Het potentiële risico op een hersenbloeding dient zorgvuldig te worden afgewogen 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, wat kan verergeren tot rabdomyolyse, een potentieel levensbedreigende aandoening die wordt gekenmerkt door duidelijk verhoogde creatinekinase (CK) spiegels (> 10 maal ULN), myoglobinemie en myoglobininurie wat tot nierfalen kan 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.

##### Vóór de behandeling

Atorvastatine dient met voorzichtigheid te worden voorgeschreven aan patiënten met predisponerende factoren voor rabdomyolyse. In de volgende situaties dient de creatinekinasespiegel te worden bepaald voordat met de statinebehandeling wordt begonnen:

- Nierinsufficiëntie
- Hypothyreoïdie
- Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen
- Voorgeschiedenis van spiertoxiciteit bij gebruik van een statine of fibraat
- Voorgeschiedenis van leverziekte en/of aanzienlijk alcoholgebruik

- Bij ouderen (leeftijd > 70 jaar) dient de noodzaak van een dergelijke bepaling te worden overwogen aan de hand van de aanwezigheid van andere predisponerende factoren voor rabdomyolyse
- Situaties waarin de plasmaspiegels kunnen stijgen, zoals bij interacties (zie rubriek 4.5) en speciale populaties waaronder genetische subpopulaties (zie rubriek 5.2)

In dergelijke situaties dient het risico van behandeling te worden afgewogen tegen het mogelijke voordeel en wordt klinische controle aanbevolen.

Als de uitgangswaarde van de CK-spiegel significant verhoogd is (> 5 maal ULN) dient niet met de behandeling te worden begonnen.

### Creatinekinasebepaling

Creatinekinase dient niet te worden bepaald na zware lichamelijke inspanning of wanneer een plausibele alternatieve oorzaak van de CK-verhoging aanwezig is, aangezien dit de interpretatie van de waarden bemoeilijkt. Als de CK-spiegels in de uitgangssituatie significant verhoogd zijn (> 5 maal ULN), dienen de spiegels binnen 5 tot 7 dagen daarna opnieuw te worden bepaald om de resultaten te bevestigen.

### Tijdens de behandeling

- Patiënten moet worden gevraagd om terstond melding te maken van spierpijn, -krampen of -zwakte, in het bijzonder als dit gepaard gaat met malaise of koorts.
- Als dergelijke symptomen optreden terwijl een patiënt wordt behandeld met atorvastatine, dienen de CK-spiegels te worden bepaald. Als deze spiegels significant verhoogd blijken te zijn (> 5 maal ULN), dient de behandeling te worden stopgezet.
- Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, moet overwogen worden de behandeling te staken, ook wanneer de CK-spiegels verhoogd zijn tot < 5 x ULN.
- Als de symptomen verdwijnen en de CK-spiegels weer naar normaal terugkeren, kan hertoediening van atorvastatine of toediening van een ander statine in de laagste dosering en onder strikte controle worden overwogen.
- Behandeling met atorvastatine moet worden gestaakt bij klinisch significant verhoogde CK-spiegels (> 10 x ULN), of als rabdomyolyse wordt gediagnosticeerd of vermoed.

### 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 krachtige remmers van CYP3A4 of van transporteiwitten (zoals ciclosporine, telitromycine, claritromycine, delavirdine, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol en HIV-proteaseremmers waaronder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir enz.). Het risico op myopathie kan ook worden verhoogd bij gelijktijdig gebruik van gemfibrozil en andere fibrinezuurderivaten, antivirale middelen voor de behandeling van hepatitis C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), erytromycine, niacine of ezetimib. Indien mogelijk dienen behandelingsalternatieven die geen interactie vertonen te worden overwogen in plaats van deze geneesmiddelen.

In gevallen waarbij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met atorvastatine nodig is, dienen het nut en het risico van gelijktijdige behandeling zorgvuldig te worden afgewogen. Indien patiënten geneesmiddelen krijgen die de plasmaconcentratie van atorvastatine verhogen, wordt een lagere maximale dosis van atorvastatine aanbevolen. Daarnaast dient in het geval van krachtige CYP3A4-remmers een lagere startdosis van atorvastatine te worden overwogen en wordt adequate klinische controle van deze patiënten aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Atorvastatine mag niet gelijktijdig worden toegediend met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het stoppen van behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten bij wie het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel wordt geacht, moet de behandeling met de statine worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur. Er zijn meldingen van rhabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die fusidinezuur en statines in combinatie kregen toegediend (zie rubriek 4.5). De patiënt moet worden geadviseerd om onmiddellijk medisch advies in te winnen bij enige symptomen van spierzwakte, -pijn of -gevoeligheid.

De statinebehandeling kan zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur worden herstart.

In uitzonderlijke omstandigheden waarbij voor langere duur systemisch fusidinezuur nodig is, bijvoorbeeld voor de behandeling van ernstige infecties, moet gelijktijdige toediening van Atorvastatine en fusidinezuur alleen worden overwogen na individuele beoordeling en onder strikt medisch toezicht.

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

#### Pediatrische patiënten

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

#### Diabetes mellitus

Er zijn gegevens beschikbaar die erop duiden dat statines als klasse het bloedglucosegehalte verhogen. Bij sommige patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes kan een mate van hyperglykemie optreden waarbij behandeling zoals bij diabetes nodig is. Dit risico weegt echter niet op tegen de reductie van het vasculaire risico van statines en dient daarom geen reden te zijn om te stoppen met de behandeling met statines. Patiënten met een verhoogd risico (nuchter glucose van 5,6 tot 6,9 mmol/l; BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>; verhoogde triglyceriden-waarden; hypertensie) dienen zowel klinisch als biochemisch in de gaten te worden gehouden, conform de nationale richtlijnen.

#### Interstitiële longziekte

Bij een aantal statines is in uitzonderlijke gevallen melding gemaakt van interstitiële longziekte, vooral bij langetermijnbehandeling (zie rubriek 4.8). De voornaamste kenmerken zijn onder meer dyspneu, niet-productieve hoest en verslechtering van de algehele gezondheid (vermoeidheid, gewichtsverlies en koorts). Als wordt vermoed dat een patiënt interstitiële longziekte heeft ontwikkeld, dient de statinetherapie te worden stopgezet.

#### Hulpstof(fen):

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

### **4.5 Interactie(s) met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op atorvastatine

Atorvastatine wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en is een substraat van de levertransporters, de organisch anion-transporterend polypeptide 1B1 (OATP1B1) en 1B3 (OATP1B3) -transporter. Metabolieten van atorvastatine zijn substraten van OATP1B1. Atorvastatine is ook geïdentificeerd als substraat van het 'multi-drug resistance' eiwit 1 (MDR1) en 'breast cancer resistance protein' (BCRP), waardoor de intestinale absorptie in de darmen en de biliaire klaring van atorvastatine beperkt kan worden (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die remmers zijn van CYP3A4 of transporteiwitten kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van atorvastatine en een verhoogd risico op myopathie. Het risico kan ook verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening van atorvastatine met andere geneesmiddelen die potentieel myopathie kunnen induceren, zoals fibrinezuurderivaten en ezetimib (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

### CYP3A4-remmers

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

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

### CYP3A4-inductoren

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

### Transportremmers

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

#### Gemfibrozil / fibrinezuurderivaten

Het gebruik van fibraten alleen gaat soms gepaard met spiergerelateerde voorvallen, waaronder rabdomyolyse. Het risico op deze voorvallen kan toenemen bij gelijktijdig gebruik van fibrinezuurderivaten en atorvastatine. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dient de laagste dosis atorvastatine om het therapeutische doel te bereiken te worden gebruikt en dienen de patiënten adequaat te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

#### Ezetimib

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

#### Colestipol

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

#### Fusidinezuur

Het risico op myopathie, waaronder rabdomyolyse, kan worden verhoogd door gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur met statines. Het mechanisme van deze interactie (of deze farmacodynamisch of farmacokinetisch of beide is) is nog niet bekend. Er zijn meldingen van rabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die deze combinatie ontvingen.

Als behandeling met systemisch fusidinezuur noodzakelijk wordt geacht, moet atorvastatine worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur (zie rubriek 4.4).

#### Colchicine

Hoewel er geen interactiestudies met atorvastatine en colchicine zijn uitgevoerd, zijn gevallen van myopathie gemeld bij gelijktijdige toediening van atorvastatine met colchicines. Voorzichtigheid is geboden indien atorvastatine wordt voorgeschreven met colchicine.

#### Daptomycine

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

#### Effect van atorvastatine op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen



### Digoxine

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

### Orale anticonceptiva

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

### Warfarine

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

### Interacties met geneesmiddelen

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

| Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen doseringsregime                                    | Atorvastatine                          |                                |                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                            | Dosering (mg)                          | Ratio van AUC <sup>&amp;</sup> | Klinische aanbeveling <sup>#</sup>                                                                                                                                              |
| Telaprevir 750 mg om de 8 uur, 10 dagen                                                    | 20 mg, enkelvoudige dosis              | 7,9                            | In gevallen waarin gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, niet meer dan 10 mg atorvastatine per dag geven. Bij deze patiënten wordt klinische controle aanbevolen |
| Tipranavir 500 mg tweemaal daags/ Ritonavir 200 mg tweemaal daags, 8 dagen (dag 14 t/m 21) | 40 mg op dag 1, 10 mg op dag 20        | 9,4                            |                                                                                                                                                                                 |
| Ciclosporine 5,2 mg/kg/dag, stabiele dosis                                                 | 10 mg eenmaal daags gedurende 28 dagen | 8,7                            |                                                                                                                                                                                 |

|                                                                                                                                                                            |                                        |      |                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lopinavir 400 mg tweemaal daags/ Ritonavir 100 mg tweemaal daags, 14 dagen                                                                                                 | 20 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen  | 5,9  | In gevallen waarin gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, worden lagere onderhoudsdoses van atorvastatine aanbevolen. Bij atorvastatinedoses van meer dan 20 mg wordt klinische controle van deze patiënten aanbevolen  |
| Claritromycine 500 mg tweemaal daags, 9 dagen                                                                                                                              | 80 mg eenmaal daags gedurende 8 dagen  | 4,5  |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Saquinavir 400 mg tweemaal daags/ Ritonavir (300 mg tweemaal daags van dag 4-7, verhoogd tot 400 mg tweemaal daags op dag 8), dag 5-18, 30 min. na atorvastatinetoediening | 40 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen  | 3,9  | In gevallen waarin gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, worden lagere onderhoudsdoses van atorvastatine aanbevolen. Bij atorvastatinedoses van meer dan 40 mg wordt klinische controle van deze patiënten aanbevolen. |
| Darunavir 300 mg tweemaal daags/ Ritonavir 100 mg tweemaal daags, 9 dagen                                                                                                  | 10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen  | 3,4  |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Itraconazol 200 mg eenmaal daags, 4 dagen                                                                                                                                  | 40 mg, enkele dosis                    | 3,3  |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Fosamprenavir 700 mg tweemaal daags/Ritonavir 100 mg tweemaal daags, 14 dagen                                                                                              | 10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen  | 2,5  |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Fosamprenavir 1400 mg tweemaal daags, 14 dagen                                                                                                                             | 10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen  | 2,3  |                                                                                                                                                                                                                                       |
| Nelfinavir 1250 mg tweemaal daags, 14 dagen                                                                                                                                | 10 mg eenmaal daags gedurende 28 dagen | 1,74 | Geen specifieke aanbeveling                                                                                                                                                                                                           |
| Glecaprevir 400 mg eenmaal daags/pibrentasvir 120 mg eenmaal daags, 7 dagen                                                                                                | 10 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen  | 8,3  | Gelijktijdige toediening met producten die glecaprevir of pibrentasvir bevatten, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).                                                                                                             |
| Grapefruitsap (pompelmoessap), 240 ml eenmaal daags*                                                                                                                       | 40 mg, enkele dosis                    | 1,37 | Gelijktijdige inname van grote hoeveelheden grapefruitsap en atorvastatine wordt niet aangeraden.                                                                                                                                     |
| Diltiazem 240 mg eenmaal daags, 28 dagen                                                                                                                                   | 40 mg, enkele dosering                 | 1,51 | Na instelling of dosisaanpassingen van diltiazem wordt adequate controle van deze patiënten aanbevolen.                                                                                                                               |

|                                                                                        |                                        |        |                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erytromycine 500 mg viermaal daags, 7 dagen                                            | 10 mg, enkele dosering                 | 1,33   | Bij deze patiënten worden een lagere maximumdosis en klinische controle aanbevolen.                                                                                                                               |
| Amlodipine 10 mg, enkele dosis                                                         | 80 mg, enkele dosering                 | 1,18   | Geen specifieke aanbeveling.                                                                                                                                                                                      |
| Cimetidine 300 mg viermaal daags, 2 weken                                              | 10 mg eenmaal daags gedurende 42 weken | 1,00   | Geen specifieke aanbeveling.                                                                                                                                                                                      |
| Colestipol 10 g tweemaal daags, 24 weken                                               | 40 mg eenmaal daags gedurende 8 weken  | 0,74** | Geen specifieke aanbeveling.                                                                                                                                                                                      |
| Antacidesuspensie van magnesium en aluminiumhydroxiden, 30 ml viermaal daags, 17 dagen | 10 mg eenmaal daags gedurende 15 dagen | 0,66   | Geen specifieke aanbeveling.                                                                                                                                                                                      |
| Efavirenz 600 mg eenmaal daags, 14 dagen                                               | 10 mg gedurende 3 dagen                | 0,59   | Geen specifieke aanbeveling.                                                                                                                                                                                      |
| Rifampine 600 mg eenmaal daags, 7 dagen (tegelijktijdig toegediend)                    | 40 mg, enkele dosering                 | 1,12   | Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, wordt exact gelijktijdige toediening van atorvastatine en rifampine aanbevolen, met klinische controle.                                                    |
| Rifampine 600 mg eenmaal daags, 5 dagen (in gescheiden doses)                          | 40 mg, enkele dosering                 | 0,20   |                                                                                                                                                                                                                   |
| Gemfibrozil 600 mg tweemaal daags, 7 dagen                                             | 40 mg, enkele dosering                 | 1,35   | Bij deze patiënten wordt een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen.                                                                                                                                  |
| Fenofibraat 160 mg eenmaal daags, 7 dagen                                              | 40 mg, enkele dosering                 | 1,03   | Bij deze patiënten wordt een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen.                                                                                                                                  |
| Boceprevir 800 mg driemaal daags, 7 dagen                                              | 40 mg, enkele dosering                 | 2,3    | Bij deze patiënten wordt een lagere startdosis en klinische controle aanbevolen. De atorvastatine dosering dient niet de dagelijkse dosis van 20 mg te overschrijden bij gelijktijdige toediening met boceprevir. |
| Elbasvir 50 mg eenmaal daags/<br>grazoprevir 200 mg eenmaal daags, 13 dagen            | 10 mg enkelvoudige dosis               | 1,95   | De dosis van atorvastatine dient niet hoger te zijn dan een dagelijkse dosis van 20 mg tijdens gelijktijdige toediening met producten die elbasvir of grazoprevir bevatten.                                       |

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

# Zie rubrieken 4.4 en 4.5 voor klinische significantie.

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

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

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

| Atorvastatine en doseringsregime       | Gelijktijdig toegediend geneesmiddel                                                            |                                |                                                                           |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|                                        | Geneesmiddel/dosis (mg)                                                                         | Ratio van AUC <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 gebruiken dienen adequaat te worden gecontroleerd. |
| 40 mg eenmaal daags gedurende 22 dagen | Orale contraceptie eenmaal daags, 2 maanden<br>- norethisteron 1 mg<br>- ethinylestradiol 35 µg | 1,28<br>1,19                   | Geen specifieke aanbeveling.                                              |
| 80 mg eenmaal daags gedurende 15 dagen | * Fenazon, 600 mg, enkele dosis                                                                 | 1,03                           | Geen specifieke aanbeveling                                               |
| 10 mg, enkelvoudige dosis              | Tipranavir 500 mg tweemaal daags/ritonavir 200 mg tweemaal daags, 7 dagen                       | 1,08                           | Geen specifieke aanbeveling.                                              |
| 10 mg, eenmaal daags gedurende 4 dagen | Fosamprenavir 1400 mg tweemaal daags, 14 dagen                                                  | 0,73                           | Geen specifieke aanbeveling.                                              |
| 10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen  | Fosamprenavir 700 mg tweemaal daags/ritonavir 100 mg tweemaal daags, 14 dagen                   | 0,99                           | Geen specifieke aanbeveling.                                              |

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

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

*Pediatrische populatie*

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd. De mate van interacties bij de pediatrische populatie is niet bekend. Bij de pediatrische populatie dient met de bovenstaande interacties voor volwassenen en de waarschuwingen in rubriek 4.4 rekening gehouden worden.

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

##### Vruchtbare vrouwen

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

##### Zwangerschap

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

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

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

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of atorvastatine of metabolieten daarvan bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden. Bij ratten komen de plasmaconcentraties van atorvastatine en de actieve metabolieten daarvan overeen met de concentraties in melk (zie rubriek 5.3). Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen dienen vrouwen die Atorvastatine Pharmathen gebruiken geen borstvoeding te geven (zie rubriek 4.3). Atorvastatine is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.3).

##### Vruchtbaarheid

In dierstudies had atorvastatine geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

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

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

De geschatte frequenties van bijwerkingen zijn aangegeven volgens de volgende conventie: vaak ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $> 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10\,000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

#### Bloedvataandoeningen

Zelden: Vasculitis

#### Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: nasofaryngitis

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: trombocytopenie

#### Immuunsysteemaandoeningen

Vaak: allergische reacties

Zeer zelden: anafylaxie

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: hyperglykemie

Soms: hypoglykemie, gewichtstoename, anorexie

#### Psychische stoornissen

Soms: nachtmerries, slapeloosheid

#### Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn

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

Zelden: perifere neuropathie

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

Vaak: faryngolaryngeale pijn, neusbloedingen

#### Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: obstipatie, flatulentie, dyspepsie, misselijkheid, diarree

Soms: braken, pijn in onder- en bovenbuik, oprispingen, pancreatitis

#### Lever- en galaandoeningen

Soms: hepatitis

Zelden: cholestase

Zeer zelden: leverfalen

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: urticaria, huiduitslag, pruritus, alopecia  
Zelden: angioneurotisch oedeem, bulleuze dermatitis, waaronder erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse en lichenoïde geneesmiddelreactie

#### Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

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

Soms: nekpijn, vermoeide spieren

Zelden: myopathie, myositis, rabdomyolyse, spierruptuur, tendinopathie, soms gecompliceerd door ruptuur.

Zeer zelden: lupusachtig syndroom

Frequentie niet bekend: immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4)

#### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden: gynaecomastie

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: malaise, asthenie, pijn in de borstkas, perifeer oedeem, vermoeidheid, pyrexie

#### Onderzoeken

Vaak: abnormale uitslagen van leverfunctietest, verhoogde concentratie creatinekinase in het bloed.

Soms: urine positief voor witte bloedcellen.

Net als met andere HMG-CoA-reductaseremmers zijn verhoogde serumtransaminasen gerapporteerd bij patiënten die atorvastatine kregen. Deze veranderingen waren meestal gering en van voorbijgaande aard en onderbreking van de behandeling was niet noodzakelijk. Klinisch belangrijke (> 3 maal bovengrens van de normaalwaarden) stijgingen van serumtransaminasen traden op bij 0,8% van de patiënten die atorvastatine gebruikten. Deze stijgingen waren bij alle patiënten dosisafhankelijk en reversibel.

Verhoogde serumspiegels van creatinekinase (CK) hoger 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 onderzoeken. Concentraties 10 maal hoger dan de bovengrens van de normaalwaarden traden op bij 0,4% van de met atorvastatine behandelde patiënten (zie rubriek 4.4).

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij een aantal statines

Klasse effecten:

- Seksuele disfunctie
- Depressie
- Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, voornamelijk bij langdurige behandeling (zie rubriek 4.4)
- Diabetes mellitus: De frequentie is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (glucose nuchter  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, verhoogde triglyceriden, geschiedenis van hypertensie).

#### Pediatrische populatie

Met atorvastatine behandelde pediatrische patiënten in de leeftijd van 10 tot 17 jaar hadden een profiel van ongewenste ervaringen dat over het algemeen overeenkomstig was met dat van met placebo behandelde patiënten, waarbij de ongewenste ervaringen die in beide groepen het meest werden waargenomen, ongeacht de beoordeling van causaliteit, infecties waren. Er werd geen klinisch significant effect op de groei en geslachtsrijping waargenomen in een 3 jaar durend onderzoek, gebaseerd op de beoordeling van totale rijping en ontwikkeling, de

beoordeling van het Tanner stadium en de meting van lengte en gewicht. Het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel was bij pediatrische patiënten overeenkomstig met het bekende veiligheidsprofiel van atorvastatine bij volwassen patiënten.

De klinische veiligheidsdatabase bevat veiligheidsgegevens van 520 pediatrische patiënten die atorvastatine kregen, waaronder 7 patiënten die jonger dan 6 jaar waren, 121 patiënten van 6 tot 9 jaar en 392 patiënten van 10 tot 17 jaar.

Volgens de beschikbare gegevens zijn de frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen overeenkomstig met die bij volwassenen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

### **4.9 Overdosering**

Er is geen specifieke behandeling beschikbaar voor een overdosering met Atorvastatine. Indien een overdosering zou optreden, dient de patiënt symptomatisch te worden behandeld met, indien nodig, ondersteunende maatregelen. Er dienen leverfunctietests te worden verricht en serumspiegels van CK te worden gecontroleerd. Vanwege de sterke binding van atorvastatine aan plasma-eiwitten wordt niet verwacht dat hemodialyse de atorvastatineklaring significant zal bevorderen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

Atorvastatine is een selectieve, competitieve remmer van HMG-CoA-reductase, het snelheidsbeperkende enzym dat verantwoordelijk is voor de omzetting van 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-co-enzym A naar mevalonaat, een precursor van sterolen, waaronder 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 lipoprotein' (LDL) wordt gevormd uit VLDL en wordt voornamelijk gekataboliseerd door de receptor met hoge affiniteit voor LDL (LDL-receptor).

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

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



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.

Er is aangetoond dat verlagingen van totaal-C, LDL-C en apolipoproteïne B het risico op cardiovasculaire voorvallen en cardiovasculaire mortaliteit verlagen.

### Homozygote familiale hypercholesterolemie

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

### Atherosclerose

In de Reversing 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 coronaire atherosclerose. Dit gebeurde via intravasculaire ultrasound (IVUS) tijdens angiografie. In dit gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde klinische onderzoek in meerdere centra werd IVUS bij 502 patiënten uitgevoerd op uitgangsniveau en na 18 maanden. In de atorvastatinegroep (n=253) was er geen progressie van de atherosclerose.

Het mediane percentage verandering in totaal atheroomvolume (het primaire onderzoekscriterium) ten opzichte van het uitgangsniveau was -0,4% (p=0,98) in de atorvastatinegroep en +2,7% (p=0,001) in de pravastatinegroep (n=249). Vergeleken met pravastatine waren de effecten van atorvastatine statistisch significant (p=0,02). Het effect van intensieve lipidenverlaging op cardiovasculaire eindpunten (bijv. de noodzaak van revascularisatie, een niet-fataal myocardinfarct, sterfte ten gevolge van coronaire hartziekten) werd bij dit onderzoek niet onderzocht.

In de atorvastatinegroep werd het LDL-C gereduceerd tot gemiddeld  $2,04 \text{ mmol/l} \pm 0,8$  (78,9 mg/dl  $\pm 30$ ) vanaf het uitgangsniveau  $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$  (150 mg/dl  $\pm 28$ ) en in de pravastatinegroep werd het LDL-C gereduceerd tot gemiddeld  $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$  (110 mg/dl  $\pm 26$ ) vanaf het uitgangsniveau  $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$  (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-C met 2,9% (pravastatine: +5,6%, p=NS). Er was een gemiddelde reductie van CRP (C-reactief proteïne) van 36,4% in de atorvastatinegroep vergeleken met een reductie van 5,2% in de pravastatinegroep (p<0,0001).

De onderzoeksresultaten werden verkregen met de 80 mg dosissterkte. Daarom kunnen ze niet worden geëxtrapoleerd naar de lagere dosissterkten.

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

Het effect van intensieve lipidenverlaging op belangrijke cardiovasculaire eindpunten werd bij dit onderzoek niet onderzocht. Daarom is de klinische significantie van deze

beeldvormingsresultaten met betrekking tot de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire voorvallen onbekend.

#### Acuut coronair syndroom

In het MIRACL-onderzoek is atorvastatine 80 mg geëvalueerd bij 3.086 patiënten (atorvastatine n=1.538; placebo n=1.548) met een acuut coronair syndroom (non Q-wave MI of instabiele angina). De behandeling werd gestart tijdens de acute fase na ziekenhuisopname en duurde 16 weken. Behandeling met 80 mg atorvastatine per dag verlengde de tijd tot het optreden van het gecombineerde primaire eindpunt, gedefinieerd als sterfte door alle oorzaken, niet-fataal MI, reanimatie na hartstilstand, of angina pectoris met aanwijzingen van myocardischemie die ziekenhuisopname vereist, wat wees op een risicoverlaging van 16% (p=0,048). Dit was voornamelijk te danken aan een reductie van 26% van hernieuwde ziekenhuisopname voor angina pectoris met aanwijzingen van myocardischemie (p=0,018). De andere secundaire eindpunten bereikten op zichzelf geen statistische significantie (overall: placebo: 22.2%, atorvastatine: 22.4%).

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

#### Preventie van hart- en vaataandoeningen

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie, de Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) werd het effect bepaald van atorvastatine op fatale en niet-fatale coronaire hartziekte. De patiënten hadden hypertensie, waren 40-79 jaar oud, hadden niet eerder een myocardinfarct gehad, waren niet eerder voor angina behandeld en hadden een totale cholesterol-spiegel <6,5 mmol/l (251 mg/dl). Alle patiënten hadden ten minste 3 van de vooraf gedefinieerde cardiovasculaire risicofactoren: mannelijk geslacht, leeftijd >55 jaar, roken, diabetes, voorgeschiedenis van CHZ bij een eerstegraads familielid, verhouding totaal cholesterol:HDL-C >6, perifere vaatziekte, linkerventrikelhypertrofie, eerder doorgemaakt cerebrovasculair voorval, specifieke ECG-afwijking, proteïnurie/albuminurie. Van niet alle geïncludeerde patiënten werd verwacht dat ze een hoog risico op een eerste cardiovasculair voorval hadden.

De patiënten werden behandeld met antihypertensieve therapie (amlodipine of een op atenolol gebaseerd regime) en atorvastatine 10 mg per dag (n=5168) of placebo (n=5137).

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

| Voorval                                                                 | Relatieve risicoreductie (%) | Aantal voorvallen (atorvastatine vs. placebo) | Absolute risicoreductie <sup>1</sup> (%) | p-waarde |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------|----------|
| Fatale CHZ plus niet-fataal MI                                          | 36%                          | 100 vs. 154                                   | 1,1%                                     | 0,0005   |
| Totaal aantal cardiovasculaire voorvallen en revascularisatieprocedures | 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 verschil in ongecorrigeerde verhoudingen van voorvallen die optraden gedurende een mediane follow-up periode van 3,3 jaar. CHZ = coronair 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

subgroepanalyses (81% mannen, 19% vrouwen) werd een gunstig effect van atorvastatine waargenomen bij mannen, maar kon dit niet worden vastgesteld bij vrouwen mogelijk door het lage aantal voorvallen in de vrouwelijke subgroep. De totale 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 primaire eindpunt (fatale CHZ plus niet-fataal MI) was significant verminderd door atorvastatine bij patiënten die waren behandeld met amlodipine (HR 0,47 (0,32-0,69),  $p=0,00008$ ), maar niet bij diegenen die waren behandeld met atenolol (HR 0,83 (0,59-1,17),  $p=0,287$ ).

Het effect van atorvastatine op fatale en niet-fatale cardiovasculaire ziekte werd ook onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie in meerdere centra, de Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Dit gebeurde bij patiënten met diabetes type 2, 40-75 jaar oud, zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte en met LDL-C <4,14 mmol/l (160 mg/dl) en triglyceriden <6,78 mmol/l (600 mg/dl). Alle patiënten hadden ten minste 1 van de volgende risicofactoren: hypertensie, huidig roker, retinopathie, microalbuminurie of macroalbuminurie.

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

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

|                                                                                                                                                                                            | Relatieve<br>risicoreductie<br>(%) | Aantal<br>voorvallen<br>(atorvastatine<br>vs. placebo) | Absolute<br>risicoreductie <sup>1</sup><br>(%) | p-waarde |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------|
| <b>Voorval</b>                                                                                                                                                                             |                                    |                                                        |                                                |          |
| Belangrijke cardiovasculaire<br>voorvallen<br>(fataal en niet-fataal AMI, stil<br>MI, acute dood door CHZ,<br>instabiele<br>angina pectoris, CABG,<br>PTCA,<br>revascularisatie, beroerte) | 37%                                | 83 vs. 127                                             | 3,2%                                           | 0,0010   |
| MI (fataal en niet-fataal AMI,<br>stil MI)                                                                                                                                                 | 42%                                | 38 vs. 64                                              | 1,9%                                           | 0,0070   |
| Beroertes (fataal en niet-fataal)                                                                                                                                                          | 48%                                | 21 vs. 39                                              | 1,3%                                           | 0,0163   |

<sup>1</sup>Gebaseerd op verschil in ongecorrigeerde verhoudingen van voorvallen die plaatsvonden gedurende een mediane follow-upperiode van 3,9 jaar.

AMI = acuut myocardinfarct; CABG = coronaire arterie bypass operatie; CHZ = coronaire hartziekte; MI = myocardinfarct; PTCA = percutane transluminale coronaire angioplastiek.

Er waren geen aanwijzingen voor een verschil in het behandelingseffect met betrekking tot geslacht, leeftijd of uitgangs-LDL-C-spiegel van de patiënt. Er werd een gunstige trend waargenomen met betrekking tot de mortaliteitsratio (82 sterfgevallen in de placebogroep vs. 61 sterfgevallen 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 een placebo op beroerte geëvalueerd bij 4731 patiënten die een beroerte of TIA (transient ischemic attack) hadden gehad in de voorafgaande

6 maanden en geen voorgeschiedenis van coronaire hartziekte (CHZ) hadden. Van de patiënten was 60% mannelijk, 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) tijdens behandeling met atorvastatine en 129 mg/dl (3,3 mmol/l) tijdens behandeling met een placebo. De mediane follow-up duurde 4,9 jaar.

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

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

- Het risico op een hersenbloeding was verhoogd bij patiënten die bij opname in het onderzoek al een hersenbloeding hadden gehad (7/45 voor atorvastatine versus 2/48 voor placebo; HR 4,06; 95% CI,
- Het risico op een hersenbloeding was verhoogd bij patiënten die bij opname in het onderzoek al een lacunair infarct hadden gehad (20/708 voor atorvastatine versus 4/701 voor placebo; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), maar het risico op een hersenbloeding 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 het netto risico op een beroerte verhoogd is bij patiënten met een eerder doorgemaakt lacunair infarct die 80 mg atorvastatine per 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 populatie

#### *Heterozygote familiale hypercholesterolemie bij pediatrische patiënten van 6 tot 17 jaar*

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

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

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

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

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

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

| <b>TABEL 3 Lipidenverlagende effecten van atorvastatine bij adolescente jongens en meisjes met heterozygote familiale hypercholesterolemie (mmol/l)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |              |              |                |              |                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------|--------------|----------------|--------------|---------------------------|
| Tijdstip                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | N   | TC (S.D.)    | LDL-C (S.D.) | HDL-C (S.D.)   | TG (S.D.)    | Apo B (S.D.) <sup>#</sup> |
| Uitgangswaarde                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 271 | 7.86 (1.30)  | 6.12 (1.26)  | 1.314 (0.2663) | 0.93 (0.47)  | 1.42 (0.28)**             |
| Maand 30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 206 | 4.95 (0.77)* | 3.25 (0.67)  | 1.327 (0.2796) | 0.79 (0.38)* | 0.90 (0.17)*              |
| Maand 36/ET                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 240 | 5.12 (0.86)  | 3.45 (0.81)  | 1.308 (0.2739) | 0.78 (0.41)  | 0.93 (0.20)***            |
| TC = totaal cholesterol; LDL-C = 'low density lipoprotein'-cholesterol-C; HDL-C = 'high density lipoprotein'-cholesterol-C; TG = triglyceriden; Apo B = apolipoproteïne B; bij "Maand 36/ET" zijn de gegevens van het laatste bezoek opgenomen voor patiënten die hun deelname vóór het geplande tijdstip van 36 maanden beëindigden en de gegevens van de volledige 36 maanden voor patiënten die hun deelname van 36 maanden voltooiden; "*" = N in maand 30 was voor deze parameter 207; "***" = N bij uitgangswaarde was voor deze parameter 270; "****" = N in maand 36/ET was voor deze parameter 243; "#" = g/l voor Apo B. |     |              |              |                |              |                           |

#### *Heterozygote familiale hypercholesterolemie bij pediatrische patiënten van 10 tot 17 jaar*

In een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek gevolgd door een open-label fase, werden 187 jongens en postmenarchale meisjes van 10 tot 17 jaar oud (gemiddelde leeftijd 14,1 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (FH) of ernstige hypercholesterolemie gerandomiseerd op atorvastatine (n=140) of placebo (n=47) gedurende 26 weken en daarna kregen ze allemaal atorvastatine gedurende 26 weken. De dosering van atorvastatine (eenmaal daags) was 10 mg gedurende de eerste 4 weken en werd verhoogd tot 20 mg wanneer de LDL-C-spiegel  $> 3,36$  mmol/l was. Atorvastatine verlaagde de plasmaspiegels van totaal-C, LDL-C, triglyceriden en apolipoproteïne B aanzienlijk tijdens de dubbelblinde fase van 26 weken. De gemiddelde bereikte LDL-C-waarde was 3,38 mmol/l (bereik: 1,81-6,26 mmol/l) in

de atorvastatinegroep in vergelijking met 5,91 mmol/l (bereik: 3,93-9,96 mmol/l) in de placebogroep tijdens de dubbelblinde fase van 26 weken.

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

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

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

Het Europese Geneesmiddelenbureau heeft afgezien van de verplichting om de resultaten van de onderzoeken in te dienen bij kinderen van 0 tot minder dan 6 jaar voor de behandeling van heterozygote hypercholesterolemie en bij kinderen van 0 tot minder dan 18 jaar voor de behandeling van homozygote familiale hypercholesterolemie, gecombineerde (gemengde) hypercholesterolemie, primaire hypercholesterolemie en voor de preventie van cardiovasculaire voorvallen (zie rubriek 4.2 voor informatie over het gebruik bij kinderen).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

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

### Distributie

Het gemiddelde distributievolume van atorvastatine is circa 381 l. Atorvastatine is > 98% gebonden aan plasma-eiwitten.

### Metabolisme

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

### Eliminatie

Atorvastatine wordt voornamelijk uitgescheiden in de gal na hepatische en/of extrahepatische omzetting. Atorvastatine lijkt echter weinig enterohepatische recirculatie te ondergaan. De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd van atorvastatine bij de mens is circa 14 uur. De halfwaardetijd van remmende activiteit voor HMG-CoA-reductase is circa 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 'multi-drug resistance' eiwit 1 (MDR1) en 'breast cancer resistance protein' (BCRP), waardoor de intestinale absorptie en biliaire klaring van atorvastatine beperkt kan worden.

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

Plasmaconcentraties van atorvastatine en actieve metabolieten daarvan zijn bij gezonde oudere personen hoger dan bij jonge volwassenen, terwijl de lipidenregulerende effecten vergelijkbaar zijn met die bij jongere patiëntenpopulaties.

#### *Pediatrische patiënten*

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

#### *Geslacht*

Concentraties van atorvastatine en actieve metabolieten verschillen bij vrouwen (ongeveer 20% hoger voor  $C_{\max}$  en 10% lager voor AUC) in vergelijking met mannen. Deze verschillen hadden geen klinische significantie en leidden niet tot klinisch significante verschillen in lipidenregulerende effecten tussen mannen en vrouwen.

#### Nierinsufficiëntie

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

#### Leverinsufficiëntie

De plasmaconcentraties van atorvastatine en actieve metabolieten daarvan zijn uitermate verhoogd (ongeveer 16 maal voor  $C_{\max}$  en ongeveer 11 maal voor AUC) bij patiënten met chronische alcoholische leverziekte (Child-Pugh B).

#### SLCO1B1-polymorfisme

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Atorvastatine had geen mutageen en clastogeen potentieel in een batterij van 4 in vitro-testen en 1 in vivo-assay. Atorvastatine bleek niet carcinogeen te zijn bij ratten, maar hoge doses bij

muizen (resultierend in 611 maal de AUC 0-24 die bij mensen met de hoogste aanbevolen dosering was bereikt) gingen bij mannelijke dieren met hepatocellulaire adenomen en bij vrouwelijke dieren met hepatocellulaire carcinomen gepaard.

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Geactiveerd attapulgiel  
Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose  
Maïszetmeel gepregelatineerd  
Hydroxypropyl cellulose  
Magnesiumstearaat  
Watervrij colloïdaal silicium

#### Filmlaag

Titaandioxide (E171)  
Lactosemonohydraat  
Macrogol / PEG 4000  
Hypromellose

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30 °C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisters van PA / AL / PVC - Aluminium folie  
Atorvastatine Pharmathen wordt geleverd in de volgende verpakkingsgrootten:  
10, 14, 28, 30, 50, 60, 84, 90, 96, 98, 100, 500 (ziekenhuis pack) filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**



Geen bijzondere vereisten.

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

Pharmathen SA, Dervenakion 6, 15351 Pallini Attiki, Griekenland

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

Atorvastatine Pharmathen 10 mg: RVG 106354

Atorvastatine Pharmathen 20 mg: RVG 106356

Atorvastatine Pharmathen 40 mg: RVG 106357

Atorvastatine Pharmathen 80 mg: RVG 106358

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 februari 2011

Datum van laatste verlenging: 6 november 2015

**10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 9 oktober 2024.