

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atorvastatine SUN 10 mg, filmomhulde tabletten
Atorvastatine SUN 20 mg, filmomhulde tabletten
Atorvastatine SUN 40 mg, filmomhulde tabletten
Atorvastatine SUN 80 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat 10 mg, 20 mg, 40 mg of 80 mg atorvastatine (als atorvastatine calciumtrihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:

10 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 33 mg lactosemonohydraat.
20 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 66 mg lactosemonohydraat.
40 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 131 mg lactosemonohydraat.
80 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 262 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

10 mg: witte tot gebroken witte elliptische tabletten van ongeveer 5 mm breed en 10 mm lang met de opdruk "AS 10" aan de ene zijde en zonder opdruk aan de andere zijde.

20 mg: witte tot gebroken witte elliptische tabletten van ongeveer 6 mm breed en 12 mm lang met de opdruk "AS 20" aan de ene zijde en zonder opdruk aan de andere zijde.

40 mg: witte tot gebroken witte elliptische tabletten van ongeveer 8 mm breed en 15 mm lang met de opdruk "AS 40" aan de ene zijde en zonder opdruk aan de andere zijde.

80 mg: witte tot gebroken witte elliptische tabletten van ongeveer 10 mm breed en 19 mm lang met de opdruk "AS 80" aan de ene zijde en zonder opdruk aan de andere zijde

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie

Atorvastatine SUN is geïndiceerd als adjuvans bij een dieet ter verlaging van verhoogd totaal cholesterol (totaal-C), LDL-cholesterol (LDL-C), apolipoproteïne B

en triglyceriden bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 10 jaar of ouder met primaire hypercholesterolemie waaronder familiale hypercholesterolemie (heterozygote variant) of gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie (overeenkomend met types IIa en IIb van de Fredrickson classificatie), als de reactie op dieet en andere niet-farmacologische maatregelen niet voldoende is.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

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

Primaire hypercholesterolemie en gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie

De meeste patiënten worden gereguleerd met 10 mg Atorvastatine SUN éénmaal daags. Een therapeutische respons is binnen 2 weken waarneembaar en de maximale respons wordt doorgaans binnen 4 weken bereikt. Deze respons blijft behouden bij chronische behandeling.

Heterozygote familiale hypercholesterolemie

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

Homozygote familiale hypercholesterolemie

Slechts beperkte gegevens zijn beschikbaar (zie rubriek 5.1).

De dosering atorvastatine bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie bedraagt 10 tot 80 mg per dag (zie rubriek 5.1). Bij deze patiënten dient atorvastatine te worden gebruikt als adjuvans bij andere

lipidenverlagende behandelingen (zoals LDL-afereze) of indien dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn.

Preventie van hart- en vaataandoeningen

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

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

Atorvastatine SUN dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Atorvastatine SUN is gecontra-indiceerd bij patiënten met een actieve leveraandoening (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

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

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

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

Hypercholesterolemie

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

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. Atorvastatine is niet aangewezen voor de behandeling van patiënten onder 10 jaar. De momenteel beschikbare

gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

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

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

Atorvastatine SUN is gecontra-indiceerd bij patiënten:

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Invloed op de lever

Leverfunctietesten moeten vóór het begin van de behandeling en daarna periodiek uitgevoerd worden. Patiënten die tekens of symptomen ontwikkelen die wijzen op leverschade, moeten eveneens leverfunctietesten ondergaan. Patiënten met verhoogde concentraties van transaminasen moeten gevolgd worden tot de afwijking verdwijnt. In geval een stijging van de transaminasen tot meer dan 3 maal de bovengrens van de normale waarden blijft bestaan, wordt een verlaging van de dosis of een stopzetting van de behandeling met Atorvastatine SUN aanbevolen (zie rubriek 4.8).

Atorvastatine SUN moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die grote hoeveelheden alcohol gebruiken en/of een voorgeschiedenis van leveraandoeningen hebben.

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

In een post-hoc analyse van subtypes van beroerte bij patiënten zonder coronaire hartziekten die recent een beroerte of TIA hadden doorgemaakt, was er een hogere incidentie van hersenbloedingen bij patiënten die waren gestart met 80 mg atorvastatine vergeleken met placebo. Het verhoogde risico werd in het bijzonder waargenomen bij patiënten die vóór opname in de studie al een hersenbloeding of lacunair infarct hadden gehad. Bij patiënten die eerder een hersenbloeding of lacunair infarct hebben gehad is de balans tussen risico en nut van 80 mg atorvastatine

onduidelijk. De mogelijke kans op een hersenbloeding dient zorgvuldig overwogen te worden alvorens met de behandeling te beginnen (zie rubriek 5.1).

Invloed op de skeletspieren

Evenals andere HMG-CoA-reductaseremmers kan atorvastatine in zeldzame gevallen invloed hebben op de skeletspieren en myalgie, myositis en myopathie veroorzaken, zich voortzettend in rhabdomyolyse, een potentieel levensbedreigende aandoening die gekenmerkt wordt door duidelijk verhoogde creatinekinase (CK) spiegels (> 10 maal ULN), myoglobinemie en myoglobininurie die tot nierfalen kunnen leiden.

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

Vóór de behandeling

Atorvastatine dient met voorzichtigheid voorgeschreven te worden aan patiënten met factoren die predisponeren tot rhabdomyolyse. In de volgende gevallen dient de creatinefosfokinase (CPK) concentratie bepaald te worden alvorens een behandeling met een statine wordt ingesteld:

- Nierinsufficiëntie.
- Hypothyreoïdie.
- Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen.
- Voorgeschiedenis van spiertoxiciteit door een statine of een fibraat.
- Voorgeschiedenis van leveraandoeningen en/of aanmerkelijk alcoholgebruik.
- Bij ouderen (leeftijd > 70 jaar) dient de noodzaak van dergelijke bepalingen overwogen te worden, in samenhang met andere factoren die de kans op rhabdomyolyse vergroten.
- Situaties waarbij een verhoogde plasmaspiegel kan optreden, zoals interacties (zie rubriek 4.5) en bijzondere populaties waaronder genetische subpopulaties (zie rubriek 5.2).

In dergelijke situaties zullen de risico's van de behandeling afgewogen moeten worden tegen de mogelijke voordelen en is een klinisch toezicht aanbevolen.

Indien de CPK-concentraties vóór het starten van de behandeling significant verhoogd zijn (> 5 maal ULN), dient niet met de behandeling begonnen te worden.

Creatinekinasebepaling

Het Creatinekinase (CK) mag niet gemeten worden na een zware fysieke inspanning of in aanwezigheid van andere mogelijke oorzaken voor een verhoging van de CK-concentratie, aangezien deze factoren de interpretatie van de waarden bemoeilijken. Indien de CK-concentraties vóór het starten van de behandeling significant verhoogd zijn (> 5 maal ULN), moeten ze 5 tot 7 dagen later opnieuw gemeten worden om de resultaten te bevestigen.

Tijdens de behandeling

- Patiënten moet gevraagd worden direct melding te maken van spierpijn, kramp of spierzwakte, in het bijzonder indien er ook sprake is van malaise of koorts.
- Als dergelijke symptomen zich voordoen terwijl een patiënt behandeld wordt met atorvastatine, dienen CK-spiegels bepaald te worden. Indien deze waarden significant verhoogd blijken zijn (> 5 maal ULN) dient de behandeling te worden gestopt.
- Als de spiersymptomen ernstig zijn en dagelijks ongemak veroorzaken, zelfs bij CK-spiegels ≤ 5 x ULN verhoogd zijn, dient overwogen te worden om de behandeling te staken.
- Als de symptomen vanzelf verdwijnen en de CK-spiegels normaliseren kan hertoediening van atorvastatine of toediening van een alternatief statine overwogen worden in de laagste dosering en onder strikte begeleiding.
- Behandeling met atorvastatine moet gestaakt worden bij klinisch significant verhoogde CK-spiegels (> 10 x ULN) of indien rhabdomyolyse wordt vermoed of gediagnosticeerd.

Gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen

Het risico op rhabdomyolyse is groter wanneer atorvastatine gelijktijdig wordt toegediend met bepaalde geneesmiddelen die de plasmaconcentratie van atorvastatine kunnen verhogen zoals sterke CYP3A4-remmers of transportproteïnen (bijvoorbeeld. ciclosporine, telithromycine, clarithromycine, delavirdine, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir en HIV-proteaseremmers zoals 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) (bijv. boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erytromycine, niacine of ezetimib. Indien mogelijk dienen behandelingsalternatieven die geen interactie vertonen te worden overwogen in plaats van deze geneesmiddelen.

In de gevallen waarbij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met atorvastatine noodzakelijk is, dienen het nut en het risico van gelijktijdige behandeling zorgvuldig te worden overwogen. Indien patiënten geneesmiddelen krijgen die de plasmaconcentratie van atorvastatine verhogen, wordt een lagere maximale dosis van atorvastatine aanbevolen. Bovendien, in het geval van sterke CYP3A4-remmers, dient een lagere startdosering van atorvastatine te worden overwogen. Een geschikte klinische controle van deze patiënten wordt 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 SUN en fusidinezuur alleen worden overwogen na individuele beoordeling en onder strikt medisch toezicht.

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).

Interstitiële longaandoening

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

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/m²; verhoogde triglyceridenwaarden; hypertensie) dienen zowel klinisch als biochemisch in de gaten te worden gehouden, conform de nationale richtlijnen.

Myasthenia gravis

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

Hulpstoffen

Atorvastatine SUN bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactoseintolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op atorvastatine

Atorvastatine wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en is een substraat van de levertransporters, de organisch anion-transporterend polypeptide 1B1 (OATP1B1) en 1B3 (OATP1B3) -transporter. Metabolieten van atorvastatine zijn substraten van OATP1B1. Atorvastatine is ook geïdentificeerd als substraat van 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).

Het gelijktijdig toedienen van geneesmiddelen die CYP3A4-remmers of transportproteïnen zijn, kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van atorvastatine en tot een verhoogd risico op myopathie. Het risico kan ook verhoogd zijn bij het gelijktijdig toedienen van atorvastatine met geneesmiddelen die een potentieel hebben om myopathie te induceren, zoals fibraten en ezetimibe (zie rubriek 4.3 en 4.4).

CYP3A4-remmers

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

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

CYP3A4-inductoren

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

Transportremmers

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

Gebruik van atorvastatine wordt niet aanbevolen bij patiënten die letermovir innemen bij gelijktijdige toediening met ciclosporine (zie rubriek 4.4).

Gemfibrozil /fibraten

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

Ezetimibe

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

Colestipol

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

Fusidinezuur

Het risico op myopathie, 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 rhabdomyolyse (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.

Effect van atorvastatine op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Digoxine

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

Orale anticonceptiva

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

Warfarine

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

Interacties met geneesmiddelen

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

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel en doseringsschema	Atorvastatine		
	Dosis (mg)	Ratio van AUC ^{&}	Klinische aanbeveling [#]
Glecaprevir 400 mg eenmaal daags/pibrentasvir 120 mg eenmaal daags, 7 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen	8,3	Gelijktijdige toediening met producten die glecaprevir of pibrentasvir bevatten, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 dagen (dag 14 t/m 21)	40 mg op dag 1, 10 mg op dag 20	9,4	In gevallen waar gelijktijdige toediening van atorvastatine noodzakelijk is, de dagelijkse dosis van 10 mg atorvastatine niet overschrijden. Klinische opvolging van deze patiënten is aanbevolen.
Telaprevir 750 mg om de 8 uur, 10 dagen	20 mg, enkelvoudige dosis	7,9	
Ciclosporine 5,2 mg/kg/dag, stabiele dosering	10 mg éénmaal daags gedurende 28 dagen	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dagen	20 mg éénmaal daags gedurende 4 dagen	5,9	In gevallen waar gelijktijdige toediening van atorvastatine noodzakelijk is, zijn lagere onderhoudsdoseringen van atorvastatine aanbevolen. Bij atorvastatine doses van meer dan 20 mg, is een klinische opvolging van deze patiënten aanbevolen.
Claritromycine 500 mg BID, 9 dagen	80 mg éénmaal daags gedurende 8 dagen	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir 300 mg BID vanaf dag 5-7, verhoogd tot 400 mg BID op dag 8), dag 4-18, 30 minuten na atorvastatine toediening	40 mg éénmaal daags gedurende 4 dagen	3,9	In gevallen waar gelijktijdige toediening van atorvastatine noodzakelijk is, zijn lagere onderhoudsdoseringen van atorvastatine aanbevolen. Bij
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 dagen	10 mg éénmaal daags gedurende 4 dagen	3,4	

	dagen		atorvastatine
Itraconazol 200 mg éénmaal daags, 4 dagen	40 mg éénmalige dosis	3,3	doseringen die 40 mg overschrijden, is een klinische opvolging van deze patiënten aanbevolen.
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dagen	10 mg éénmaal daags gedurende 4 dagen	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dagen	10 mg éénmaal daags gedurende 4 dagen	2,3	
Elbasvir 50 mg eenmaal daags/ grazoprevir 200 mg eenmaal daags, 13 dagen	10 mg enkelvoudige dosis	1,95	De dosis van atorvastatine dient niet hoger te zijn dan een dagelijkse dosis van 20 mg tijdens gelijktijdige toediening met producten die elbasvir of grazoprevir bevatten.
Letemovir 480 mg eenmaal daags, 10 dagen	20 mg enkelvoudige dosis	3,29	De dosis van atorvastatine dient niet hoger te zijn dan een dagelijkse dosis van 20 mg tijdens gelijktijdige toediening met producten die letermovir bevatten.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dagen	10 mg éénmaal daags gedurende 28 dagen	1,74	Geen specifieke aanbevelingen.
Grapefruitsap (pompelmoessap), 240 ml eenmaal daags*	40 mg, éénmalige dosis	1,37	Gelijktijdige inname van grote hoeveelheden grapefruitsap is niet aanbevolen.
Diltiazem 240 mg eenmaal daags, 28 dagen	40 mg, éénmalige dosis	1,51	Na initiatie dosis of volgend op de dosisaanpassingen van diltiazem, is een geschikte klinische opvolging van deze patiënten aanbevolen.
Erytromycine 500 mg	10 mg,	1,33	Een lagere maximale

QID, 7 dagen	éénmalige dosis		dosis en klinische opvolging van deze patiënten is aanbevolen.
Amlodipine 10 mg, éénmalige dosis	80 mg, éénmalige dosis	1,18	Geen specifieke aanbevelingen.
Cimetidine 300 mg QID, 2 weken	10 mg éénmaal daags gedurende 2 weken	1,00	Geen specifieke aanbevelingen.
Colestipol 10 g BID, 24 weken	40 mg éénmaal daags gedurende 8 weken	0,74**	Geen specifieke aanbevelingen.
Antacida suspensie van magnesium en aluminium hydroxide, 30 ml QID, 17 dagen	10 mg éénmaal daags gedurende 15 dagen	0,66	Geen specifieke aanbevelingen.
Efavirenz 600 mg éénmaal daags, 14 dagen	10 mg gedurende 3 dagen	0,59	Geen specifieke aanbevelingen.
Rifampine 600 mg eenmaal daags, 7 dagen (gelijktijdig toegediend)	40 mg éénmalige dosis	1,12	Wanneer gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, is gelijktijdige toediening van atorvastatine met rifampicine aanbevolen, tezamen met klinische opvolging.
Rifampine 600 mg éénmaal daags, 5 dagen (apart toegediend)	40 mg éénmalige dosis	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagen	40 mg éénmalige dosis	1,35	Lagere startdosering en klinische opvolging van deze patiënten is aanbevolen.
Fenofibraat 160 mg eenmaal daags, 7 dagen	40 mg éénmalige dosis	1,03	Lagere startdosering en klinische opvolging van deze patiënten is aanbevolen.
Boceprevir 800 mg driemaal daags, 7 dagen	40 mg, enkele dosering	2,3	Bij deze patienten 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.
--	--	--	---

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

Zie rubrieken 4.4 en 4.5 voor klinische betekenissen.

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

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

BID = tweemaal daags; QID = viermaal daags

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

Atorvastatine en doseringsschema	Gelijktijdig toegediend geneesmiddel		
	Geneesmiddel/Dosis (mg)	Ratio van AUC ^{&}	Klinische aanbeveling
80 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen	Digoxine 0,25 mg eenmaal daags, 20 dagen	1,15	Patiënten die digoxine innemen dienen opgevolgd te worden.
40 mg eenmaal daags gedurende 22 dagen	Oraal contraceptivum eenmaal daags, 2 maanden - norethindron 1 mg - ethinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Geen specifieke aanbevelingen.
80 mg eenmaal daags gedurende 15 dagen	* Fenazon, 600 mg enkele dosis	1,03	Geen specifieke aanbevelingen
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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

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

Zwangerschap

Atorvastatine SUN is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.3). De veiligheid van atorvastatine bij zwangere vrouwen is nog niet aangetoond. Er zijn geen gecontroleerde klinische studies met atorvastatine uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Zeldzame meldingen van aangeboren afwijkingen na intra-uterine blootstelling aan HMG-CoA-reductaseremmers zijn ontvangen. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Bij behandeling van de moeder met atorvastatine kunnen de mevalonaatspiegels – een precursor van de cholesterolbiosynthese in de foetus verlagen. Atherosclerose is een chronisch proces, een stopzetting van de lipidenverlagende geneesmiddelen tijdens de zwangerschap zal weinig impact hebben op de langetermijn risico's in verband gebracht met primaire hypercholesterolemie.

Om deze redenen dient Atorvastatine SUN niet gebruikt te worden bij vrouwen die zwanger zijn, proberen zwanger te worden, of vermoeden zwanger te zijn.

Behandeling met Atorvastatine SUN dient te worden opgeschort voor de duur van de zwangerschap of totdat is vastgesteld dat de vrouw niet zwanger is (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

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

Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen, dienen vrouwen die Atorvastatine SUN nemen geen borstvoeding te geven aan hun kinderen (zie rubriek 4.3). Atorvastatine is gecontra-indiceerd bij borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

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

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

Atorvastatine SUN heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In de atorvastatine placebo-gecontroleerde klinische studie database van 16.066 (8.755 atorvastatine vs. 7.311 placebo) patiënten behandeld voor een gemiddelde periode van 53 weken, 5,2% van de patiënten behandeld met atorvastatine staakten de

behandeling vanwege de bijwerkingen in vergelijking met 4,0% van de patiënten in de placebogroep.

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

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

Tabel 3: Bijwerkingen

Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>				
Nasopharyngitis				
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>				
		Thrombocytopenie		
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>				
Allergische reacties			Anafylaxie	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>				
Hyperglycemie	Hyperglycemie gewichtstoename, anorexie			
<i>Psychische stoornissen</i>				
	Nachtmerries, insomnia			
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>				
Hoofdpijn	Duizeligheid, paresthesie, hypesthesie, dysgeusie, amnesia	Perifere neuropathie		Myasthenia gravis
<i>Oogaandoeningen</i>				
	Wazig zien	Visusstoornis		Oculaire myasthenie
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>				
	Tinnitus		Gehoorverlies	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>				
Pharyngolaryngeale pijn, epistaxis				
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>				
Constipatie, flatulentie, dyspepsie, misselijkheid, diarree	Braken, pijn in de boven- en onderbuik, oprispingen,			

Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
	pancreatitis			
Lever- en galaandoeningen				
	Hepatitis	Cholestasis	Leverfalen	
Huid- en onderhuidaandoeningen				
	Urticaria, huiduitslag, pruritus, alopecia	Angioneurotisch oedeem, bulleuze dermatitis (waaronder erythema multiforme, Stevens Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse)		
Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				
Myalgie, arthralgie, pijn in de extremiteiten, spierkrampen, zwelling van de gewrichten, rugpijn	Nekpijn, spiervermoeidheid	Myopathie, myositis, rabdomyolyse, spierscheuring soms gecompliceerd met een ruptuur	Lupusachtig syndroom	Immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				
			Gynaecomastie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
	Malaise, asthenie, pijn op de borst, perifeer oedeem, vermoeidheid, pyrexie			
Onderzoeken				
Abnormale leverfunctietesten, verhoogd creatine kinase in het bloed	Positieve urinetest voor witte bloedcellen			

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

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

Pediatrische patiënten

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 bijwerkingen bij kinderen overeenkomstig met die bij volwassenen.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij een aantal statines

Klasse effecten:

- Seksuele disfunctie.
- Depressie.
- Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longaandoeningen, 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/m², verhoogde triglyceriden, geschiedenis van hypertensie).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling van een overdosering met Atorvastatine SUN. In geval van een overdosis moet de patiënt symptomatisch behandeld worden en moeten de nodige ondersteunende maatregelen worden genomen, al naargelang van de situatie. Leverfunctietesten en bepaling van de serum-CK-concentraties dienen te worden verricht. Wegens de sterke binding van atorvastatine aan plasma-eiwitten zal een hemodialyse de klaring van atorvastatine waarschijnlijk niet significant verhogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Lipidenverlagende middelen, HMG-CoA-reductaseremmers, ATCcode: C10AA05

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

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

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

In een dosis-responsstudie 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.

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

Homozygote familiale hypercholesterolemie

In een multicenter 8 weken open-label 'compassionate-use'- studie met een optionele verlenging fase van variabele lengte, werden 335 patiënten opgenomen, waarvan er 89 werden geïdentificeerd als homozygote familiale hypercholesterolemie patiënten.

Van deze 89 patiënten bedroeg de gemiddelde LDL-C verlaging ongeveer 20%. Atorvastatine werd toegediend in doseringen tot 80 mg/dag.

Atherosclerose

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

De mediane percentageverandering in totaal atheroomvolume (het primaire criterium van de studie) ten opzichte van het uitgangsniveau was -0,4% (p= 0,98) in de atorvastatinegroep en +2,7% (p= 0,001) in de pravastatinegroep (n= 249). Vergeleken met pravastatine waren de effecten van atorvastatine statistisch significant (p= 0,02). Het effect van intensieve lipidenverlaging op de cardiovasculaire eindpunten (bijvoorbeeld de noodzaak tot revascularisatie, een niet fataal myocardinfarct, dood ten gevolge van coronaire hartziekten) is in deze studie niet onderzocht.

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

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

De veiligheids- en tolerantieprofielen van de twee behandelde groepen waren vergelijkbaar.

In deze studie is het effect van de lipidenverlagende werking met atorvastatine op de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit niet onderzocht. Hierdoor is de klinische betekenis van deze resultaten in verband met een primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire voorvallen onbekend.

Acuut coronairsyndroom

In de MIRACL studie is atorvastatine 80 mg geëvalueerd bij 3.086 patiënten (atorvastatine n=1.538; placebo n=1.548) met een acuut coronairsyndroom (non-Q-wave infarct of instabiele angina pectoris). Met de behandeling werd begonnen in de

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

Het veiligheidsprofiel van atorvastatine in de MIRACL studie was consistent met wat is beschreven in rubriek 4.8.

Preventie van hart- en vaataandoeningen

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

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

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

Voorval	Relatieve Risico Reductie (%)	Aantal voorvallen (Atorvastatine vs. Placebo)	Absolute Risico Reductie¹ (%)	p-waarde
Fatale CHD plus niet-fataal MI	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Totaal aantal cardiovasculaire voorvallen en revascularisatie procedures	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Totaal aantal coronaire voorvallen	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

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

CHD = coronaire hartziekte; MI = myocardinfarct

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

Het effect van atorvastatine op fatale en niet-fatale cardiovasculaire aandoeningen is ook onderzocht bij patiënten met type 2 diabetes, 40 tot 75 jaar oud, zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen en met LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) en triglyceriden $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl), in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in meerdere centra, de Collaborative Atorvastatine Diabetes Study (CARDS). Alle patiënten hadden ten minste 1 van de volgende risicofactoren: hypertensie, huidig roker, retinopathie, micro-albuminurie of macroalbuminurie.

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

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

Voorval	Relatieve Risico Reductie (%)	Aantal voorvallen (Atorvastatine vs. Placebo)	Absolute Risico Reductie¹ (%)	p-waarde
Belangrijke cardiovasculaire voorvallen (fataal en niet-fataal AMI, stil MI, acute dood door coronaire hartziekten, instabiele angina pectoris, CABG, PTCA, revascularisatie, beroerte)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
MI (fataal en niet-fataal AMI, stil MI)	42%	38 vs 64	1,9%	0,0070
Beroertes (fataal en niet-fataal)	48%	21 vs. 39	1.3%	0,0163

¹Gebaseerd op de verschillen in ongecorrigeerde verhoudingen van voorvallen, die plaatsvonden gedurende een mediane follow-up periode van 3,9 jaar
AMI= acuut myocardiinfarct; MI= myocardiinfarct; CABG= coronaire arterie bypasstransplantatie; PTCA= percutane transluminale coronair angioplastiek.

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

Terugkerende beroerte

In de Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol levels (SPARCL) studie, werd het effect van 80 mg atorvastatine per dag of placebo op beroerte geëvalueerd bij 4731 patiënten die een beroerte of een TIA (transient ischemic attack) hadden gehad in de 6 voorafgaande maanden en die geen voorgeschiedenis van coronaire hartziekten (CHD) hadden. Van de patiënten was 60% man, 21-92 jaar oud (gemiddelde leeftijd 63 jaar) en was het gemiddelde LDL-uitgangsniveau 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Het gemiddelde LDL-C was 73 mg/dl (1,9 mmol/l) gedurende de behandeling met atorvastatine en 129 mg/dl (3,3 mmol/l) gedurende de behandeling met placebo. De mediane follow-up was 4,9 jaar.

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

Heterozygote familiale hypercholesterolemie bij pediatrische patiënten van 6 tot 17 jaar oud

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

De initiële dosis van atorvastatine was 5 mg per dag voor de kauwtablet in Cohort A en 10 mg per dag voor de tabletformulering in Cohort B. De dosis atorvastatine mocht verdubbeld worden wanneer een proefpersoon de streefwaarde van LDL-C.

De gemiddelde LDL-C, TC, VLDL-C, en Apo B waarden daalden bij alle personen vanaf week 2. Voor de individuen bij wie de dosis was verdubbeld, werd na de eerste beoordeling, niet eerder dan 2 weken na de dosisverhoging, een bijkomende daling vastgesteld. De gemiddelde procentuele daling van de lipideparameters was vergelijkbaar voor beide cohorten, ongeacht de personen bleven op hun initiële dosis of deze waarbij de dosis was verdubbeld. Op week 8 bedroeg de gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van de basislijn in LDL-C en TC ongeveer 40% en 30% respectievelijk, over het bereik van de blootstellingen.

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

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

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

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

Tijdstip	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
----------	---	-----------	--------------	--------------	-----------	---------------

Uitgangswaarde	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Maand 30	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
Maand 36/ET	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***
TC = totaal cholesterol; LDL-C = 'low density lipoprotein'-cholesterol-C; HDL-C = 'high density lipoprotein'-cholesterol-C; TG = triglyceriden; Apo B = apolipoproteïne B; bij "Maand 36/ET" zijn de gegevens van het laatste bezoek opgenomen voor patiënten die hun deelname 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 oud

In een dubbelblind, placebo gecontroleerde studie gevolgd door een open-label fase, werden 187 jongens en postmenarche meisjes van 10 tot 17 jaar oud (gemiddelde leeftijd 14,1 jaar) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (FH) of ernstige hypercholesterolemie gerandomiseerd tot atorvastatine (n=140) of placebo (n=47) gedurende 26 weken, en vervolgens kregen beide groepen atorvastatine toegediend gedurende 26 weken. De atorvastatine dosis was 10 mg (éénmaal daags) gedurende de eerste 4 weken en werd dan opgetitreerd tot 20 mg als de LDL-C-spiegel >3,36 mmol/l was.

Atorvastatine verlaagde significant de totale-C, LDL-C, triglyceride, en apolipoproteïne B spiegels gedurende de 26 weken dubbelblind fase. De gemiddelde bereikte LDL-C waarde bedroeg 3,38 mmol/l (range: 1,81-6,26 mmol/l) in de atorvastatine groep in vergelijking tot 5,91 mmol/l (range: 3,93-9,96 mmol/l) in de placebo groep gedurende de 26-weeken dubbelblind fase.

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

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

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

Het Europees Agentschap voor geneesmiddelen (EMA) heeft afgezien van de verplichting om resultaten in te dienen van studies met atorvastatine bij kinderen van 0 tot jonger dan 6 jaar oud ter behandeling van heterozygote hypercholesterolemie en bij kinderen tussen 0 en jonger dan 18 jaar oud ter behandeling van homozygote familiale hypercholesterolemie, gemengde hypercholesterolemie, primaire

hypercholesterolemie en bij de preventie van cardiovasculaire voorvallen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Atorvastatine wordt na orale toediening snel geabsorbeerd met maximale plasmaconcentraties (C_{max}) die binnen 1 tot 2 uur bereikt worden. De mate van absorptie stijgt evenredig met de toegediende dosis atorvastatine. De biobeschikbaarheid van de atorvastatine filmomhulde tabletten na orale toediening bedraagt 95 % tot 99 % in vergelijking met de orale oplossing. De absolute biologische beschikbaarheid van atorvastatine bedraagt ongeveer 12 % en de systemische beschikbaarheid van de HMG-CoA-reductase-inhiberende activiteit bedraagt ongeveer 30 %. De lage systemische beschikbaarheid wordt toegeschreven aan een presystemische klaring in de gastro-intestinale mucosa en/of een first-pass metabolisme in de lever.

Distributie

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

Biotransformatie

Atorvastatine wordt door het cytochroom P450 3A4 gemetaboliseerd tot ortho- en paragehydroxyleerde derivaten en diverse β -oxidatie metabolieten. Met uitzondering van andere metabolisatiewegen worden deze producten verder gemetaboliseerd via glucuronidering. In vitro is de remming van HMG-CoA-reductase door ortho- en para-gehydroxyleerde metabolieten equivalent aan die van atorvastatine. Ongeveer 70 % van de circulerende remmende activiteit voor HMG-CoA-reductase wordt toegeschreven aan de actieve metabolieten.

Eliminatie

Atorvastatine wordt voornamelijk uitgescheiden in de gal na hepatische en/of extrahepatische omzetting. Het middel lijkt echter geen significante enterohepatische circulatie te ondergaan. De gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd van atorvastatine bedraagt bij de mens ongeveer 14 uur. Vanwege de bijdrage van de actieve metabolieten bedraagt de halfwaardetijd van de remmende activiteit voor HMG-CoA-reductase ongeveer 20 tot 30 uur.

Atorvastatine is een substraat van de levertransporters, de organisch anion-transporterend polypeptide 1B1 (OATP1B1) en 1B3 (OATP1B3) -transporter. Metabolieten van atorvastatine zijn substraten van OATP1B1. Atorvastatine is ook geïdentificeerd als substraat van de effluxtransporters 'P-glycoprotein' (P-gp) en 'breast cancer resistance protein' (BCRP), waardoor de intestinale absorptie en biliaire klaring van atorvastatine beperkt kan worden.

Speciale patiëntengroepen

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

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

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

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

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

SLOC1B1 polymorfisme: bij opname van alle HMG-CoA-reductaseremmers, waaronder atorvastatine, door de lever is de OATP1B1 transporter betrokken. Bij patiënten met SLCO1B1 polymorfisme bestaat het risico op een verhoogde blootstelling aan atorvastatine, hetgeen kan leiden tot een verhoogd risico op rabdomyolyse (zie rubriek 4.4).

Polymorfisme in het gen dat OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) codeert is geassocieerd met een 2.4- maal hogere blootstelling aan atorvastatine (AUC) ten opzichte van personen zonder de variant van dit genotype (c.521TT). Een genetisch verstoorde opname van atorvastatine door de lever is ook mogelijk bij deze patiënten. Mogelijke gevolgen voor de werkzaamheid zijn niet bekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Er zijn aanwijzingen dat uit dierexperimenteel onderzoek dat HMG-CoA-reductaseremmers de ontwikkeling van embryo's of foetussen kunnen beïnvloeden. Bij ratten, konijnen en honden had atorvastatine geen effect op de vruchtbaarheid en was niet teratogeen, maar bij matернаal toxische doses werd foetale toxiciteit waargenomen bij ratten en konijnen. De ontwikkeling van de ratten was vertraagd en

de postnatale overleving nam af tijdens de blootstelling van de moederdieren aan hoge doses atorvastatine. Bij ratten, is er bewijs van transfer naar de placenta. In ratten zijn de plasmaconcentraties van atorvastatine vergelijkbaar met die in de melk. Het is niet bekend of atorvastatine of zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Calciumcarbonaat (E170)
Microkristallijne cellulose (E460)
Lactose monohydraat
Croscarmellose natrium (E468)
Polysorbaat 80 (E433)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Magnesiumstearaat (E470b)

Tabletcoating:

Hypromellose (E464)
Macrogol 8000
Titaandioxide (E171)
Talk (E553b)
Simeticonemulsie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Koude vorm blisterverpakking: aluminium folie+PVC en polyamide met sluiting van aluminium folie met een laagje warmteverzegelingslak aan de binnenzijde.

Met droogmiddel ingeprente CFF verpakking: Polyamide/Aluminium folie/PE+droogmiddel met HDPE coating, met aluminiumfolie laminaat afsluiting.

Verpakingsgrootten: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98 of 100 tabletten

Aantal tabletten per blister: 5, 6, 7 of 10

Aantal blisterverpakkingen per verpakking: veelvouden van 5, 6, 7 of 10.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Nederland

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

Atorvastatine SUN 10 mg, filmomhulde tabletten RVG 108981
Atorvastatine SUN 20 mg, filmomhulde tabletten RVG 108982
Atorvastatine SUN 40 mg, filmomhulde tabletten RVG 108983
Atorvastatine SUN 80 mg, filmomhulde tabletten RVG 108984

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 december 2011
Datum van laatste hernieuwing: 11 oktober 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 26 maart 2024.