


<b>Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2601      Pag. 1 van 27

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atorvastatine Aurobindo 10 mg, filmomhulde tabletten  
Atorvastatine Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten  
Atorvastatine Aurobindo 30 mg, filmomhulde tabletten  
Atorvastatine Aurobindo 40 mg, filmomhulde tabletten  
Atorvastatine Aurobindo 60 mg, filmomhulde tabletten  
Atorvastatine Aurobindo 80 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg atorvastatine (als atorvastatinecalciumtrihydraat).  
Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg atorvastatine (als atorvastatinecalciumtrihydraat).  
Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg atorvastatine (als atorvastatinecalciumtrihydraat).  
Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg atorvastatine (als atorvastatinecalciumtrihydraat).  
Elke filmomhulde tablet bevat 60 mg atorvastatine (als atorvastatinecalciumtrihydraat).  
Elke filmomhulde tablet bevat 80 mg atorvastatine (als atorvastatinecalciumtrihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect: Lactosemonohydraat en sojalecithine.

Elke 10 mg filmomhulde tablet bevat 43,750 mg lactosemonohydraat en 0,061 mg sojalecithine.  
Elke 20 mg filmomhulde tablet bevat 87,500 mg lactosemonohydraat en 0,122 mg sojalecithine.  
Elke 30 mg filmomhulde tablet bevat 131,250 mg lactosemonohydraat en 0,183 mg sojalecithine.  
Elke 40 mg filmomhulde tablet bevat 175,000 mg lactosemonohydraat en 0,244 mg sojalecithine.  
Elke 60 mg filmomhulde tablet bevat 262,500 mg lactosemonohydraat en 0,366 mg sojalecithine.  
Elke 80 mg filmomhulde tablet bevat 350,000 mg lactosemonohydraat en 0,488 mg sojalecithine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Atorvastatine Aurobindo 10 mg, filmomhulde tabletten

Witte, elliptische [9,8 mm x 5,2 mm], filmomhulde tabletten, met de opdruk "AS" aan de ene kant en "10" aan de andere kant.

Atorvastatine Aurobindo 20 mg, filmomhulde tabletten


Witte, elliptische [12,3 mm x 6,5 mm], filmomhulde tabletten, met de opdruk "AS" aan de ene kant en "20" aan de andere kant.

Atorvastatine Aurobindo 30 mg, filmomhulde tabletten

Witte, ronde [10,1 mm], filmomhulde tabletten, met de opdruk "N" aan de ene kant en "30" aan de andere kant.

Atorvastatine Aurobindo 40 mg, filmomhulde tabletten

Witte, elliptische [15,5 mm x 8,1 mm], filmomhulde tabletten, met de opdruk "AS" aan de ene kant en "40" aan de andere kant.

<p><b>Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten</b></p> <p><b>RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995</b></p>	 <p><b>AUROBINDO</b></p>
<p><b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information</p>	
<p><b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b></p>	<p>Rev.nr. 2601      Pag. 2 van 27</p>

Atorvastatine Aurobindo 60 mg, filmomhulde tabletten

Witte, ovale [17,6 mm x 9,3 mm], filmomhulde tabletten, met de opdruk “N” aan de ene kant en “60” aan de andere kant.

Atorvastatine Aurobindo 80 mg, filmomhulde tabletten

Witte, elliptische [19,4 mm x 10,4 mm], filmomhulde tabletten, met de opdruk “AS” aan de ene kant en “80” aan de andere kant.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Hypercholesterolemie

Atorvastatine Aurobindo 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 familiäre 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 Aurobindo is ook geïndiceerd voor de verlaging van totaal-C en LDL-C bij volwassenen met homozygote familiäre hypercholesterolemie, als adjuvans bij andere lipiden verlagende 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 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 Aurobindo en moet dit dieet tijdens de behandeling met Atorvastatine Aurobindo 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 Aurobindo 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 familiäre hypercholesterolemie

Patiënten dienen te beginnen met 10 mg Atorvastatine Aurobindo per dag. Doseringen dienen op individuele basis, iedere 4 weken, te worden aangepast tot 40 mg per dag. Daarna kan de dosering

<p><b>Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten</b></p> <p><b>RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995</b></p>	 <b>AUROBINDO</b>
<p><b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information</p>	<p>Rev.nr. 2601      Pag. 3 van 27</p>
<p><b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b></p>	

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 dosering 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 preventiestudies was de dosering 10 mg per dag. Er kunnen hogere doseringen nodig zijn om (LDL-) cholesterolwaarden te verkrijgen die voldoen aan de geldende richtlijnen.

#### Nierinsufficiëntie

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

#### Co-administratie met andere geneesmiddelen

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

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

#### Leverinsufficiëntie

Atorvastatine Aurobindo dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Atorvastatine Aurobindo 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 dagelijks worden verhoogd tot 80 mg, afhankelijk van de respons en tolerantie. Doses moeten geïndividualiseerd worden volgens het aanbevolen doel van de therapie. Aanpassingen moeten worden gemaakt met tussenpozen van 4 weken of meer. De doseringstitratie tot 80 mg per dag wordt ondersteund door studiegegevens bij volwassenen en door beperkte klinische gegevens uit studies bij kinderen met Heterozygote Familiale Hypercholesterolemie (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Er zijn beperkte veiligheids- en werkzaamheidsgegevens beschikbaar bij kinderen met Heterozygote Familiale Hypercholesterolemie tussen 6 en 10 jaar, afgeleid van open label studies. Atorvastatine is

<p><b>Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten</b></p> <p><b>RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995</b></p>	 <b>AUROBINDO</b>
<p><b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information</p>	
<p><b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b></p>	<p>Rev.nr. 2601      Pag. 4 van 27</p>

niet aangetoond bij de behandeling van patiënten jonger dan 10 jaar. Beschikbare gegevens hierover worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan nog geen dosisaanbeveling worden gemaakt.

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

#### Wijze van toediening

Atorvastatine Aurobindo 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 Aurobindo is gecontra-indiceerd bij patiënten:

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### 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 Aurobindo te verlagen of de behandeling te staken (zie rubriek 4.8).


Atorvastatine Aurobindo 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 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 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) spiegel (> 10 maal ULN), myoglobinemie en myoglobulinurie wat tot nierfalen kan leiden.

<p><b>Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten</b></p> <p><b>RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995</b></p>	 <b>AUROBINDO</b>
<p><b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information</p>	<p>Rev.nr. 2601      Pag. 5 van 27</p>
<p><b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b></p>	

Er zijn zeer zelden meldingen geweest van een immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie (IMNM) tijdens of na de behandeling met sommige statines. IMNM wordt klinisch gekenmerkt door aanhoudende proximale spierzwakte en verhoogde serum creatine kinase, die aanhouden ondanks het staken van de behandeling met statines, een positief anti-HMG-CoA-reductase antilichaam en verbetering door immunosuppressieve middelen

#### Vóór de behandeling

Atorvastatine dient met voorzichtigheid te worden voorgeschreven aan patiënten met predisponerende factoren voor rhabdomyolyse. 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 rhabdomyolyse
- 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  $\leq 5$  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 rhabdomyolyse wordt gediagnosticeerd of vermoed.

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

<p><b>Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten</b>  <b>RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995</b></p>	 <b>AUROBINDO</b>
<p><b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information</p>	
<p><b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b></p>	<p>Rev.nr. 2601      Pag. 6 van 27</p>

symptomen. Er zijn recidieven gemeld wanneer dezelfde of een andere statine (opnieuw) werd toegediend.

#### 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 krachtige remmers van CYP3A4 of van transporteiwitten (zoals ciclosporine, telitromycine, claritromycine, delavirdine, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir en HIV- proteaseremmers waaronder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir enz.). Het risico op myopathie kan ook worden verhoogd bij gelijktijdig gebruik van gemfibrozil en andere fibrinezuurderivaten, antivirale middelen voor de behandeling van hepatitis C (HCV) (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 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 met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het staken van een behandeling met fusidinezuur worden toegediend. Bij patiënten bij wie het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel wordt geacht, dient de behandeling met statines gedurende de gehele duur van de behandeling met fusidinezuur te worden stopgezet. Er zijn meldingen geweest van rhabdomyolyse (waaronder enkele gevallen met dodelijke afloop) bij patiënten die een combinatie van fusidinezuur en statines kregen (zie rubriek 4.5). De patiënt dient het advies te krijgen om onmiddellijk medische hulp in te roepen als hij of zij symptomen van spierzwakte, -pijn of -gevoeligheid krijgt.


De behandeling met statines kan zeven dagen na de laatste dosis fusidinezuur weer worden gestart.

In uitzonderlijke omstandigheden wanneer langdurig systemisch fusidinezuur nodig is, bijv. bij behandeling van ernstige infecties, moet de noodzaak van gelijktijdige toediening van Atorvastatine Aurobindo en fusidinezuur alleen naar individuele beoordeling en onder streng medisch toezicht worden overwogen.

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 populatie*

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).

<p><b>Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten</b></p> <p><b>RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995</b></p>	 <b>AUROBINDO</b>
<p><b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information</p>	<p>Rev.nr. 2601      Pag. 7 van 27</p>
<p><b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b></p>	

### Interstitiële longziekte

Bij een aantal statines is in uitzonderlijke gevallen melding gemaakt van interstitiële longziekte, vooral bij langetermijn behandeling (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.

### Diabetes mellitus

Er zijn aanwijzingen dat statines als klasse een stijging van bloedglucose veroorzaken en bij sommige patiënten, met een hoog risico op het ontwikkelen van diabetes, een niveau van hyperglykemie kunnen veroorzaken waarvoor formele diabeteszorg is aangewezen. Dit risico weegt echter op tegen het lagere vasculaire risico door gebruik van statines en mag daarom geen reden zijn de behandeling met statines te staken. Patiënten met verhoogd risico (nuchtere glucose  $\geq 5,6$  tot  $6,9$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, verhoogde triglyceriden, hypertensie) dienen klinisch en biochemisch te worden gecontroleerd volgens de nationale richtlijnen.

### Hulpstoffen:

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

Atorvastatine Aurobindo bevat sojalecithine, zie rubriek 4.3.

### **Atorvastatine Aurobindo bevat natrium**

Atorvastatine Aurobindo 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 hepatische transporters, organisch anion-transporterend polypeptide 1B1 (OATP1B1) en 1B3 (OATP1B3) transporter. Metabolieten van atorvastatine zijn substraten van OATP1B1. Atorvastatine wordt ook geïdentificeerd als een substraat van het multi-drug-resistentie-eiwit 1 (MDR1) en borstkankerresistentie-eiwit (BCRP), dat de intestinale absorptie en de galklaring van atorvastatine kan beperken (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 ezetimibe (zie rubriek 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 die worden gebruikt bij de behandeling van HCV (bijv. 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).

<p><b>Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten</b></p> <p><b>RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995</b></p>	 <p><b>AUROBINDO</b></p>
<p><b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information</p>	
<p><b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b></p>	<p>Rev.nr. 2601      Pag. 8 van 27</p>

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 dosering 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.

#### Transport remmers

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 van atorvastatine in hepatocyten is onbekend. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, worden een doseringsverlaging en klinische controle op werkzaamheid aangeraden (zie tabel 1).

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

#### Gemfibrozil/fibrinezuurderivaten


Het gebruik van fibraten alleen 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).

#### Ezetimibe

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

#### Colestipol

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

<p><b>Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten</b></p> <p><b>RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995</b></p>	 <b>AUROBINDO</b>
<p><b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information</p>	<p>Rev.nr. 2601      Pag. 9 van 27</p>
<p><b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b></p>	

### Fusidinezuur

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

### Effect van atorvastatine op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

#### Digoxine

Bij gelijktijdige toediening van meerdere 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 Aurobindo met een oraal anticonceptivum leidde tot toename van de plasmaconcentraties van norethisteron en ethinylestradiol.

#### Warfarine

In een klinische studie 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.

#### Pediatrische patiënten


De geneesmiddeleninteractiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd. De mate van interacties bij de pediatrie populatie is niet bekend. Bij de pediatrie populatie moet met de bovenstaande interacties voor volwassenen en de waarschuwingen in rubriek 4.4 rekening gehouden worden

<p><b>Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten</b></p> <p><b>RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995</b></p>	 <p><b>AUROBINDO</b></p>
<p><b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information</p>	
<p><b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b></p>	<p>Rev.nr. 2601      Pag. 10 van 27</p>


Interacties met geneesmiddelen

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

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel en doseringsregime	Atorvastatine		
	Dosering (mg)	Ratio van AUC <sup>&amp;</sup>	Klinische aanbeveling <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg tweemaal daags/ Ritonavir 200 mg tweemaal daags, 8 dagen (dag 14 t/m 21)	40 mg op dag 1, 10 mg op dag 20	9,4	In gevallen waarin gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, niet meer dan 10 mg atorvastatine per dag geven. Bij deze patiënten wordt klinische controle aanbevolen.
Telaprevir 750 mg om de 8 uur, 10 dagen	20 mg, enkele dosis	7,9	
Ciclosporine 5,2 mg/kg/dag, stabiele dosis	10 mg eenmaal daags gedurende 28 dagen	8,7	
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).
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.
Clarithromycine 500 mg tweemaal daags, 9 dagen	80 mg eenmaal daags gedurende 8 dagen	4,5	
Saquinavir 400 mg tweemaal daags/ Ritonavir (300 mg tweemaal daags van dag 5-7, verhoogd tot 400 mg tweemaal daags op dag 8), dag 4-18, 30 min. na atorvastatinetoediening	40 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	3,9	In gevallen waarin gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, worden lagere onderhoudsdoses van atorvastatine aanbevolen. Bij atorvastatinedoses van meer dan 40 mg wordt klinische controle van deze patiënten aanbevolen.
Darunavir 300 mg tweemaal daags/ Ritonavir 100 mg tweemaal daags, 9 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	3,4	
Itraconazol 200 mg eenmaal daags, 4 dagen	40 mg, enkele dosis	3,3	
Fosamprenavir 700 mg tweemaal daags/Ritonavir 100 mg tweemaal daags,	10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	2,5	

<p><b>Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten</b>  <b>RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995</b></p>	
<p><b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information</p>	
<p><b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b></p>	<p>Rev.nr. 2601      Pag. 11 van 27</p>

14 dagen			
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
Elbasvir 50 mg eenmaal daags/ Grazoprevir 200 mg eenmaal daags, 13 dagen	10 mg enkele dosis	1,95	De dosis atorvastatine mag niet hoger zijn dan een dosis van 20 mg bij 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
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 4 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.

<b>Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2601      Pag. 12 van 27

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.

& 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 orthohydroxymetaboliëet. 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.

<b>Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2601      Pag. 13 van 27

40 mg eenmaal daags gedurende 22 dagen	Orale contraceptie eenmaal daags, 2 maanden - norethisteron 1 mg - ethinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Geen specifieke aanbeveling.
80 mg eenmaal daags gedurende 15 dagen	* Fenazon, 600 mg, enkele dosis	1,03	Geen specifieke aanbeveling
10 mg, enkele dosis	Tipranavir 500 mg tweemaal daags /ritonavir 200 mg tweemaal daags, 7 dagen	1,08	Geen specifieke aanbeveling
10 mg, eenmaal 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

##### Vruchtbare vrouwen

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

##### Zwangerschap


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

Behandeling van de moeder met atorvastatine kan de foetale mevalonaatspiegels verlagen, 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 langetermijnrisico in verband met primaire hypercholesterolemie.

Om deze redenen dient Atorvastatine Aurobindo niet te worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn, proberen zwanger te worden of vermoeden dat ze zwanger zijn. Behandeling met Atorvastatine Aurobindo 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 onbekend 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

<p><b>Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten</b></p> <p><b>RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995</b></p>	 <b>AUROBINDO</b>
<p><b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information</p>	
<p><b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b></p>	<p>Rev.nr. 2601      Pag. 14 van 27</p>

bijwerkingen dienen vrouwen die Atorvastatine Aurobindo gebruiken geen borstvoeding te geven (zie rubriek 4.3). Atorvastatine is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (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 om machines te bedienen**

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

#### **4.8 Bijwerkingen**

In de database van de placebogecontroleerde klinische studies 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 Aurobindo gepresenteerd.

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

#### 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.

Niet bekend:      myasthenia gravis

#### Oogaandoeningen

Soms:                wazig zien.

<p><b>Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten</b></p> <p><b>RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995</b></p>	 <b>AUROBINDO</b>
<p><b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information</p>	
<p><b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b></p>	<p>Rev.nr. 2601      Pag. 15 van 27</p>

Zelden: visusstoornis.  
Niet bekend: oculaire myasthenie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: tinnitus.  
Zeer zelden: gehoorverlies.

Bloedvataandoeningen

Zelden: Vasculitis

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 en toxische epidermale necrolyse, Lichenoïde medicijnreactie.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: myalgie, artralgie, pijn in extremiteiten, spierspasmen, zwelling in de gewrichten, rugpijn.  
Soms: nekpijn, vermoeide spieren.  
Zelden: myopathie, myositis, rabdomyolyse, spierscheur, tendinopathie, soms gecompliceerd door ruptuur.  
Zeer zelden: lupusachtig syndroom  
Niet bekend: immuun-gemedieerde 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

<p><b>Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten</b></p> <p><b>RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995</b></p>	 <p><b>AUROBINDO</b></p>
<p><b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information</p>	
<p><b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b></p>	<p>Rev.nr. 2601      Pag. 16 van 27</p>

(> 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 studies. 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).

#### 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

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 kan verwacht worden dat de frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen dezelfde zal zijn als bij volwassenen.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij een aantal statines:

- Seksuele disfunctie.
- Depressie.
- Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, met name bij langetermijnbehandeling (zie rubriek 4.4).
- Diabetes mellitus: Frequentie is afhankelijk van de aanwezigheid of afwezigheid van risicofactoren (nuchtere glucose 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, 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. 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**

<p><b>Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten</b></p> <p><b>RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995</b></p>	
<p><b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information</p>	
<p><b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b></p>	<p>Rev.nr. 2601      Pag. 17 van 27</p>

## 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-methylglutaryl-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'-studie 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 doseringen 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 deze gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde klinische studie 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.

<b>Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2601      Pag. 18 van 27

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 deze studie niet onderzocht.

In de atorvastatinegroep werd het LDL-C gereduceerd tot gemiddeld 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) vanaf het uitgangsniveau 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) en in de pravastatinegroep werd het LDL-C gereduceerd tot gemiddeld 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) vanaf het uitgangsniveau 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 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 deze studie 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 de MIRACL-studie is atorvastatine 80 mg geëvalueerd bij 3.086 patiënten (atorvastatine n=1.538; placebo n=1.548) met een acuut coronair syndroom (non Q-wave 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 de MIRACL-studie was consistent met wat is beschreven in rubriek 4.8.

#### Preventie van hart- en vaatandoeningen

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 pectoris 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

<b>Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2601      Pag. 19 van 27

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
Totale 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 subgroep analyses (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. 17 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) entriglyceriden ≤ 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:

Voorval	Relatieve risicoreductie (%)	Aantal voorvallen (atorvastatine vs. placebo)	Absolute risicoreductie <sup>1</sup> (%)	p-waarde

<b>Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2601      Pag. 20 van 27

Belangrijke cardiovasculaire voorvallen (fataal en niet-fataal AMI, stil MI, acute dood door CHZ, 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

<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 uitgang-**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 (transiënte ischemische aanval) 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% BI, 0,72-1,00;  $p=0,05$  of 0,84; 95% BI, 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 de studie al een hersenbloeding hadden gehad (7/45 voor atorvastatine versus 2/48 voor placebo; HR 4,06; 95% BI, 0,84-19,57), en het risico van ischemische beroerte was vergelijkbaar tussen de groepen (3/45 voor atorvastatine versus 2/48 voor placebo; HR 1,64; 95% BI, 0,27-9,82)
- Het risico op een hersenbloeding was verhoogd bij patiënten die bij opname in de studie al een lacunair infarct hadden gehad (20/708 voor atorvastatine versus 4/701 voor placebo; HR 4,99; 95% BI, 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% BI, 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.

<p><b>Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten</b></p> <p><b>RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995</b></p>	 <p><b>AUROBINDO</b></p>
<p><b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information</p>	
<p><b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b></p>	<p>Rev.nr. 2601      Pag. 21 van 27</p>

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


In een open-label studie 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 begindosering van atorvastatine was 5 mg in een kauwtablet in Cohort A en 10 mg dagelijks in de tabletformule in Cohort B. De dosering 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 dosering 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 begindosering bleven of hun begindosering 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 (+/- 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.

Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2601      Pag. 22 van 27

**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; "#" =  $\mu\text{l}$  voor Apo B.

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

In een dubbelblinde placebogecontroleerde studie 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.


Een additionele pediatrische studie 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'-studie 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). De studie 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 studies 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

<p><b>Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten</b>  <b>RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995</b></p>	 <b>AUROBINDO</b>
<p><b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information</p>	<p>Rev.nr. 2601      Pag. 23 van 27</p>
<p><b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b></p>	

### 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  $\geq 98\%$  gebonden aan plasma-eiwitten.

### Biotransformatie

Atorvastatine wordt door cytochroom P450 3A4 gemetaboliseerd tot ortho- en paragehydroxyleerde 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 paragehydroxyleerde 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 hepatische transporters, organisch-anion-transporterend polypeptide 1B1 (OATP1B1) en 1B3 (OATP1B3) transporter. Metabolieten van atorvastatine zijn substraten van OATP1B1. Atorvastatine wordt ook geïdentificeerd als een substraat van de effluxtransporters P-glycoproteïne (P-gp) en borstkankerresistente-eiwit (BCRP), die de intestinale absorptie en de galklaring van atorvastatine kunnen beperken.

### 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 studie 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 pediatrische 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.

<p><b>Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten</b></p> <p><b>RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995</b></p>	 <b>AUROBINDO</b>
<p><b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information</p>	<p>Rev.nr. 2601      Pag. 24 van 27</p>

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 rhabdomyolyse (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 6-11 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 (Gebruiksklare coatingmateriaal):

Mannitol

Crospovidon

Natriumcarbonaat

Croscarmellose-natrium

<p><b>Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten</b></p> <p><b>RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995</b></p>	 <b>AUROBINDO</b>
<p><b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information</p>	
<p><b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b></p>	<p>Rev.nr. 2601      Pag. 25 van 27</p>

Verkiezelde microkristallijne cellulose (bevat Colloïdaal watervrij siliciumdioxide en microkristallijne cellulose)

Lactosemonohydraat

Natriumlaurylsulfaat

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

*Filmomhulling:*

Polivinyalcohol- gedeeltelijk gehydrolyseerd

Titaandioxide (E171)

Talk (E553b)

Sojalecithine (E322)

Xanthaangom (E415)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

## **6.3 Houdbaarheid**

Blisters:

3 jaar

HDPE flacon:

Ongeopend: 3 jaar

Na eerste opening: 9 maanden

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

### **Blisterverpakking:**

Voor 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg en 80 mg (PA/Al/PVC-Al):

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor 10 mg en 20 mg (PVC / PE / PVdC / Al):

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

Voor 40 mg en 80 mg (PVC/PE/PVdC-Al):

Bewaren beneden 30 °C


### **HDPE Flesverpakking:**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

### **Voor 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg en 80 mg**

Atorvastatine Aurobindo filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in polyamide/Aluminium folie/PVC - Aluminium blisterverpakking en HDPE-fles met polypropyleen dop. HDPE- fles bevat droogmiddel (silicagel).

<p><b>Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten</b>  <b>RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995</b></p>	 <b>AUROBINDO</b>
<p><b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information</p>	
<p><b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b></p>	<p>Rev.nr. 2601      Pag. 26 van 27</p>

**Voor 10 mg, 20 mg, 40 mg en 80 mg:**

Atorvastatine Aurobindo filmomhulde tabletten zijn ook verkrijgbaar in PVC / PE / PVdC- Aluminiumfolie blister als alternatieve blisterverpakking

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking:

**Voor 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg:** 14, 28, 30, 50, 56, 90, 100 en 500 filmomhulde tabletten.

**Voor 30 mg en 60 mg:** 28, 30, 50, 60 en 100 filmomhulde tabletten.

HDPE-fles verpakking:

**Voor 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg:**

30, 90, 100, 200 en 250 filmomhulde tabletten (voor 10 mg, 20 mg en 40 mg).

30 en 200 filmomhulde tabletten (voor 80 mg).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn  
Nederland

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


Atorvastatine Aurobindo 10 mg:	RVG 113990
Atorvastatine Aurobindo 20 mg:	RVG 113993
Atorvastatine Aurobindo 30 mg:	RVG 119340
Atorvastatine Aurobindo 40 mg:	RVG 113994
Atorvastatine Aurobindo 60 mg:	RVG 119342
Atorvastatine Aurobindo 80 mg:	RVG 113995

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

Datum van eerste verlening van de vergunning voor 10 mg, 20 mg, 40 mg en 80 mg: 6 maart 2015

Datum van eerste verlening van de vergunning voor 30 mg en 60 mg: 6 juli 2017

Datum van laatste verlenging voor 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg en 80 mg: 3 juli 2019

<p><b>Atorvastatine Aurobindo 10, 20, 30, 40, 60, 80 mg, filmomhulde tabletten</b>  <b>RVG 113990 , 113993 , 119340, 113994 , 119342, 113995</b></p>	
<p><b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information</p>	
<p><b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b></p>	<p>Rev.nr. 2601      Pag. 27 van 27</p>

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 16 april 2026