SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 48,23 mg lactose monohydraat.
Elke filmomhulde tablet bevat 96,45 mg lactose monohydraat.
Elke filmomhulde tablet bevat 192,9 mg lactose monohydraat.
Elke filmomhulde tablet bevat 385,8 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Atorvastatine Xiromed 10 mg filmomhulde tabletten
Ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met een breuklijn aan de ene zijde en de inscriptie '10' aan de andere zijde. Diameter 7 mm ± 0,2 mm.

Atorvastatine Xiromed 20 mg filmomhulde tabletten
Ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met een breuklijn aan de ene zijde en de inscriptie '20' aan de andere zijde.Diameter 9,0 ± 0,2 mm.

Atorvastatine Xiromed 40 mg filmomhulde tabletten
Ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met een breuklijn aan de ene zijde en de inscriptie '40' aan de andere zijde.Diameter 11,0 ± 0,3 mm.

Atorvastatine Xiromed 80 mg filmomhulde tabletten
Ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met een breuklijn aan de ene zijde en de inscriptie '80' aan de andere zijde.Diameter 13.0 ± 0,3 mm.

De breuklijn is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

<u>Hypercholesterolemie</u>

Atorvastatine Xiromed 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 familiaire hypercholesterolemie (heterozygote variant) of gecombineerde (gemengde) hyperlipidemie (overeenkomend met types IIa en IIb van de Fredrickson classificatie) als de respons op dieet en andere niet-farmacologische maatregelen onvoldoende is.

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

Preventie van hart- en vaataandoeningen

Preventie van cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen 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 Xiromed en moet dit dieet tijdens de behandeling met Atorvastatine Xiromed 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 Xiromed 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 familiaire hypercholesterolemie
Patiënten dienen te beginnen met 10 mg Atorvastatine Xiromed per dag. Doseringen dienen op individuele basis, iedere 4 weken, te worden aangepast tot 40 mg per dag. Daarna kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 80 mg per dag of kan eenmaal daags 40 mg atorvastatine worden gecombineerd met een galzuurbindend middel.

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

De dosis atorvastatine bij patiënten met homozygote familiaire hypercholesterolemie is 10 tot 80 mg per dag (zie rubriek 5.1). Bij deze patiënten dient atorvastatine te worden gebruikt als adjuvans op andere lipidenverlagende behandelingen (bijvoorbeeld LDL-aferese) of indien dergelijke behandelingen niet beschikbaar zijn.

Preventie van hart- en vaataandoeningen
In de primaire preventieonderzoeken was de dosis 10 mg per dag. Er kunnen hogere doseringen nodig zijn om (LDL-)cholesterolwaarden te verkrijgen die voldoen aan de geldende richtlijnen.

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie
Atorvastatine Xiromed dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Atorvastatine Xiromed is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve leverziekte (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 zijn de werkzaamheid en veiligheid die werden waargenomen bij patiënten ouder dan 70 jaar vergelijkbaar met die bij de algemene populatie.

Pediatrische patiënten
Hypercholesterolemie

Toepassing bij kinderen dient uitsluitend te geschieden door artsen met ervaring in de behandeling van pediatrische hyperlipidemie en patiënten moeten regelmatig geëvalueerd worden om de voortgang te beoordelen.

Voor patiënten met heterozygote familiare hypercholesterolemie van 10 jaar en ouder bedraagt de aanbevolen startdosering van atorvastatine 10 mg per dag (zie rubriek 5.1). De dosering kan worden verhoogd tot 80 mg per dag, afhankelijk van de respons en verdraagbaarheid. Doseringen dienen per persoon te worden bepaald naargelang het aanbevolen doel van de therapie. Aanpassingen van de dosering moeten worden gedaan met tussenpozen van 4 weken of meer. De dosistitratie tot dagelijks 80 mg wordt ondersteund door onderzoeksgegevens bij volwassenen en door beperkte klinische gegevens van onderzoeken bij kinderen met heterozygote familiare hypercholesterolemie (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Er zijn beperkte gegevens uit open-labelonderzoeken beschikbaar met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen met heterozygote familiare hypercholesterolemie in de leeftijd van 6 tot 10 jaar. Atorvastatine is niet aangewezen voor de behandeling van patiënten onder de 10 jaar. De huidige beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, maar een aanbeveling over de dosering kan niet worden gedaan.

Andere farmaceutische vormen/sterkten kunnen voor deze populatie geschikter zijn.

Wijze van toediening

Atorvastatine Xiromed 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 Xiromed is gecontra-indiceerd bij patiënten:
- met een overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- met actieve leverziekte of een onverklaarde aanhoudende verhoging van de serumtransaminasen tot meer dan 3 maal de bovengrens van de normaalwaarden;
- tijdens zwangerschap, tijdens het geven van borstvoeding en bij vruchtbare vrouwen die geen adequate anticonceptiemaatregelen treffen (zie rubriek 4.6);

- behandeld met de antivirale middelen glecaprevir/pibrentasvir tegen hepatitis C.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverinsufficiëntie
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 Xiromed te verlagen of de behandeling te staken (zie rubriek 4.8).

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

Voorkomen van beroerte door sterke reductie van de cholesterolspiegels (SPARCL)
In een post-hoc-analyse van subtypes van een beroerte bij patiënten zonder coronaire hartziekte (CHZ) die recent een beroerte of TIA hadden doorgemaakt, was er een hogere incidentie van hersenbloedingen bij patiënten die waren gestart met 80 mg atorvastatine vergeleken met placebo. Het verhoogde risico werd vooral waargenomen bij patiënten die vóór opname in het onderzoek al een hersenbloeding of lacunair infarct hadden gehad. Bij patiënten die eerder een hersenbloeding of lacunair infarct hebben gehad, is de balans tussen risico en voordeel van 80 mg atorvastatine onduidelijk. Het potentiële risico op een hersenbloeding dient zorgvuldig te worden afgewogen alvorens met de behandeling te beginnen (zie rubriek 5.1).

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

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

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

Vóór de behandeling
Atorvastatine dient met voorzichtigheid te worden voorgeschreven aan patiënten met predisponerende factoren voor rabdomyolyse. In de volgende situaties dient de creatinekinasespiegel te worden bepaald voordat met de statinebehandeling wordt begonnen:
- Nierinsufficiëntie
- Hypothyreoïdie
- Persoonlijke of familiaire voorgeschiedenis van erfelijke spieraandoeningen
- Voorgeschiedenis van spiertoxiciteit bij gebruik van een statine of fibraat
- Voorgeschiedenis van leverziekte en/of aanzienlijk alcoholgebruik
- Bij ouderen (leeftijd > 70 jaar) dient de noodzaak van een dergelijke bepaling te worden overwogen aan de hand van de aanwezigheid van andere predisponerende factoren voor rabdomyolyse

- Situaties waarin de plasmaspiegels kunnen stijgen, zoals bij interacties (zie rubriek 4.5) en speciale populaties waaronder genetische subpopulaties (zie rubriek 5.2)

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

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

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

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

Gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen
Het risico op rabdomyolyse is groter wanneer atorvastatine gelijktijdig wordt toegediend met bepaalde geneesmiddelen die de plasmaconcentratie van atorvastatine kunnen verhogen, zoals krachtige remmers van CYP3A4 of van transporteiwitten (zoals ciclosporine, telitromycine, claritromycine, delavirdine, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, 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 worden toegediend met systemische formuleringen van fusidinezuur of binnen 7 dagen na het stopzetten van de behandeling met fusidinezuur. Bij patiënten bij wie het gebruik van systemisch fusidinezuur essentieel wordt geacht, moet de behandeling met de statine gestaakt worden gedurende de behandeling met fusidinezuur. Er zijn meldingen van rabdomyolyse (waaronder enkele met fatale afloop) bij patiënten die fusidinezuur en statines in combinatie kregen toegediend (zie rubriek 4.5). De patiënt moet geadviseerd worden om onmiddellijk medisch advies in te winnen bij enige symptomen van spierzwakte, -pijn of –gevoeligheid.

De statinebehandeling kan 7 dagen na de laatste dosis fusidinezuur worden herstart.

In uitzonderlijke omstandigheden, waarbij systemisch fusidinezuur voor langere duur nodig is, bijvoorbeeld voor de behandeling van ernstige infecties, moet de gelijktijdige toediening van Atorvastatine Xiromed 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, beoordeling van het Tannerstadium en het meten van lengte en gewicht (zie rubriek 4.8).

Interstitiële longziekte
Bij een aantal statines is in uitzonderlijke gevallen melding gemaakt van interstitiële longziekte, vooral bij lange termijnbehandeling (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 gegevens die erop duiden dat statines als klasse het bloedglucosegehalte verhogen en dat het bij sommige patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes, tot zo'n mate van hyperglykemie kan leiden dat diabeteszorg op zijn plaats is.
Dit risico weegt echter minder zwaar dan de vermindering van het vasculaire risico met statines en moet daarom geen reden zijn om te stoppen met de statinebehandeling. Risicopatiënten (nuchter glucose 5,6 tot 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, verhoogde triglyceriden, hypertensie) dienen zowel klinisch als biochemisch gemonitord te worden conform de nationale richtlijnen.

Hulpstof(fen):
Atorvastatine Xiromed bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke stoornissen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel 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 Atorvastatinee
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 de effluxtransporters ‘P-glycoprotein’ (P-gp) en ‘breast cancer resistance protein’ (BCRP), waardoor de intestinale absorptie in de darmen en de biliaire klaring van atorvastatine beperkt kan worden (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die remmers zijn van CYP3A4 of transporteiwitten kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van atorvastatine en een verhoogd risico op myopathie. Het risico kan ook verhoogd zijn bij gelijktijdige toediening van atorvastatine met andere geneesmiddelen die potentieel myopathie kunnen induceren, zoals fibrinezuurderivaten en ezetimib (zie 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 gebruikt bij de behandeling van HCV (zoals elbasvir/grazoprevir) en HIV-proteaseremmers waaronder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, enz.) dient indien mogelijk te worden vermeden. In

gevallen waarin gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met atorvastatine niet kan worden vermeden, dienen lagere start- en maximumdoseringen van atorvastatine te worden overwogen en wordt adequate klinische controle van de patiënt aanbevolen (zie tabel 1).

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

CYP3A4-inductoren
Gelijktijdige toediening van atorvastatine en inductoren van cytochroom P450 3A (bijv. efavirenz, rifampine, sint-janskruid) kan leiden tot variabele afnames in de plasmaconcentraties van atorvastatine. Vanwege het tweevoudige interactiemechanisme van rifampine (inductie van cytochroom P450 3A en remming van opname in de levercel via transporter OATP1B1) wordt exact gelijktijdige toediening van atorvastatine en rifampine aanbevolen, omdat uitgestelde toediening van atorvastatine na toediening van rifampine in verband is gebracht met een significante afname van de plasmaconcentraties van atorvastatine. Het effect van rifampine op atorvastatineconcentraties in hepatocyten is echter onbekend en als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op werkzaamheid.

Transportremmers
Remmers van transporteiwitten kunnen de systemische blootstelling aan atorvastatine verhogen. Ciclosporine en letermovir zijn beide transportremmers betrokken bij de vrijgifte van atorvastatine, bijv OATP1B1/1B3, P-gp, en BCRP leidend tot een verhoging van de systemische blootstelling van atorvastatine (zie tabel 1). Het effect van remming van leveropnametransporters op atorvastatineconcentraties in hepatocyten is onbekend. Als gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, worden een doseringsverlaging en klinische controle op werkzaamheid aangeraden (zie tabel 1).

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).

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

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

Fusidinezuur

Het risico op myopathie, waaronder rabdomyolyse, kan worden verhoogd door gelijktijdige toediening van systemisch fusidinezuur met statines. Het mechanisme van deze interactie (of deze farmacodynamisch of farmacokinetisch of beide is) is nog niet bekend. Er zijn meldingen van rabdomyolyse (waaronder enkele met met fatale afloop) bij patiënten die deze combinatie toegediend kregen.
Als behandeling met systemsich fusidinezuur noodzakelijk is, moet atorvastatine worden gestaakt gedurende de behandeling met fusidinezuur (zie rubriek 4.4.)

Colchicine
Hoewel er geen interactie-onderzoeken met atorvastatine en colchicine zijn uitgevoerd, zijn gevallen van myopathie gemeld bij gelijktijdige toediening van atorvastatine met colchicines. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van atorvastatine met colchicine.

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 Xiromed met een oraal anticonceptivum leidde tot toename van de plasmaconcentraties van norethisteron en ethinylestradiol.

Warfarine
In een klinisch onderzoek onder patiënten die chronisch met warfarine werden behandeld, veroorzaakte gelijktijdige toediening van 80 mg storvastatine 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
Onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties zijn uitsluitend bij volwassenen uitgevoerd. Het is niet bekend in welke mate er interacties optreden bij pediatrische patiënten. Ook bij pediatrische patiënten dient rekening te worden gehouden met bovengenoemde interacties bij volwassenen en met de waarschuwingen in rubriek 4.4.

Geneesmiddel interacties

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

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel en doseringsregime	**Atorvastatine**		
	Dosering (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 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 dosering	7,9	
Ciclosporine 5,2 mg/kg/dag, stabiele dosis	10 mg eenmaal daags gedurende 28 dagen	8,7	
Lopinavir 400 mg tweemaal daags/ Ritonavir 100 mg tweemaal daags, 14 dagen	20 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	5,9	In gevallen waarin gelijktijdige toediening met atorvastatine nodig is, worden lagere onderhoudsdoses van atorvastatine aanbevolen. Bij atorvastatinedoses van meer dan 20 mg wordt klinische controle van deze patiënten aanbevolen.
Claritromycine 500 mg tweemaal daags, 9 dagen	80 mg eenmaal daags gedurende 8 dagen	4,4	
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, 14 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg tweemaal daags, 14 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 4 dagen	2,3	
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.
Letermovir 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 tweemaal daags, 14 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 28 dagen	1,74	Geen specifieke aanbeveling
Grapefruitsap (pompelmoessap), 240 ml eenmaal daags*	40 mg, enkele dosis	1,37	Gelijktijdige inname van grote hoeveelheden grapefruitsap en atorvastatine wordt niet aanbevolen.
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 daag gedurende 8 weeks	0,74**	Geen specifieke aanbeveling.
Antacidumsuspensie van magnesium en aluminiumhydroxiden, 30 ml viermaal daags, 17 dagen	10 mg eenmaal daags gedurende 15 dagen	0,66	Geen specifieke aanbeveling.
Efavirenz 600 mg eenmaal daags, 14 dagen	10 mg gedurende 3 dagen	0,59	Geen specifieke aanbeveling.
Rifampine 600 mg eenmaal daags, 7 dagen (gelijktijdig 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 orthohydroxymetaboliet. 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 metabolieten) HMG-CoA reductase remmers 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[&]**	**Klinische aanbeveling**
80 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen	Digoxine 0,25 mg eenmaal daags, 20 dagen	1,15	Patiënten die digoxine gebruiken dienen adequaat te worden gecontroleerd.
40 mg eenmaal daags gedurende 22 dagen	Orale contraceptie eenmaal daags, 2 maanden - 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, eenmaal daags	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 Atorvastatinee 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 Xiromed is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.3). De veiligheid bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. Er zijn geen gecontroleerde klinische onderzoeken met atorvastatine uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Er is in zeldzame gevallen melding gemaakt van aangeboren afwijkingen na intra-uteriene blootstelling aan HMG-CoA reductaseremmers. Studies in dieren hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

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

Om deze redenen dient Atorvastatine Xiromed niet te worden gebruikt bij vrouwen die zwanger zijn, proberen zwanger te worden of vermoeden dat ze zwanger zijn. Behandeling met Atorvastatine Xiromed 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 bijwerkingen dienen vrouwen die Atorvastatine Xiromed gebruiken geen borstvoeding te geven (zie rubriek 4.3). Atorvastatine is gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap (zie rubriek 4.3).

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

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen

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

4.8 Bijwerkingen

In de database van de placebogecontroleerde klinische onderzoeken met atorvastatine van 16.066 patiënten (8.755 Atorvastatine Xiromed vs. 7.311 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 Xiromed gepresenteerd.

De geschatte frequenties van bijwerkingen zijn aangegeven volgens de volgende conventie: vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen
Vaak: 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.
Zelden: visusstoornis.
Niet bekend: oculaire myasthenie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen
Soms: tinnitus
Zeer zelden: gehoorverlies.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Vaak: faryngolaryngeale pijn, neusbloedingen.

Maagdarmstelselaandoeningen
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.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
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: immuungemedieerde necrotiserende myopathie (zie rubriek 4.4).

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Zeer zelden: gynaecomastie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Soms: malaise, asthenie, pijn in de borstkas, perifeer oedeem, vermoeidheid, pyrexie.

Onderzoeken
Vaak: abnormale uitslagen van leverfunctietest, bloed creatinekinase verhoogd.
Soms: urine positief voor witte bloedcellen.

Net als met andere HMG-CoA-reductaseremmers zijn verhoogde serumtransaminasen gerapporteerd bij patiënten die Atorvastatine Xiromed kregen. Deze veranderingen waren meestal gering en van voorbijgaande aard en onderbreking van de behandeling was niet noodzakelijk. Klinisch belangrijke (> 3 maal bovengrens van de normaalwaarden) stijgingen van serumtransaminasen traden op bij 0,8% van de patiënten die Atorvastatine Xiromed 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 Xiromedwerden behandeld, vergelijkbaar met andere HMG-CoA-reductaseremmers in klinische onderzoeken. Concentraties 10 maal hoger dan de bovengrens van de normaalwaarden traden op bij 0,4% van de met Atorvastatine Xiromed 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 bijwerkingen dat over het algemeen overeenkwam met dat van met placebo behandelde patiënten, waarbij de bijwerkingen 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 geslachtrijping 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, van wie 7 patiënten < 6 jaar oud waren, 121 patiënten van 6 t/m 9 jaar oud, en 392 patiënten van 10 t/m 17 jaar oud.

Op basis van de beschikbare gegevens zijn de frequentie, aard en ernst van bijwerkingen bij kinderen gelijk aan die bij volwassenen.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij een aantal statines:
- Seksuele disfunctie.
- Depressie.
- Uitzonderlijke gevallen van interstitiële longziekte, met name bij lange termijnbehandeling (zie rubriek 4.4).
- Diabetes mellitus: De frequentie is afhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren (nuchtere bloedglucose ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30kg/m^2, verhoogde triglyceriden, voorgeschiedenis 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).

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

Atorvastatine verlaagt de concentratie plasmacholesterol en serumlipoproteïne doordat het HMG-CoA reductase en vervolgens de cholesterolbiosynthese in de lever remt. Het aantal LDL-receptoren op het leverceloppervlak neemt toe 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 familiaire 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 familiaire hypercholesterolemie, niet-familiaire vormen van hypercholesterolemie en gemengde hyperlipidemie, onder wie 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.

<u>Homozygote familiaire hypercholesterolemie</u>

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

<u>Atherosclerose</u>

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

Het mediane percentage verandering in totaal atheroomvolume (het primaire onderzoekscriterium) ten opzichte van het uitgangsniveau was -0,4% (p=0,98) in de atorvastatinegroep en +2,7% (p=0,001) in de pravastatinegroep (n=249). Vergeleken met pravastatine waren de effecten van atorvastatine statistisch significant (p=0,02). Het effect van intensieve lipidenverlaging op cardiovasculaire

eindpunten (bijv. de noodzaak van revascularisatie, een niet-fataal myocardinfarct, sterfte ten gevolge van coronaire hartziekten) werd bij dit onderzoek niet onderzocht.

In de atorvastatinegroep werd het LDL-C gereduceerd tot gemiddeld 2,04 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 dit onderzoek niet onderzocht. Daarom is de klinische significantie van deze beeldvormingsresultaten met betrekking tot de primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire voorvallen onbekend.

Acuut coronair syndroom
In het MIRACL-onderzoek is atorvastatine 80 mg geëvalueerd bij 3.086 patiënten (atorvastatine n=1.538; placebo n=1.548) met een acuut coronair syndroom (non Q-wave MI of instabiele angina). De behandeling werd gestart tijdens de acute fase na ziekenhuisopname en duurde 16 weken. Behandeling met 80 mg atorvastatine per dag verlengde de tijd tot het optreden van het gecombineerde primaire eindpunt, gedefinieerd als sterfte door alle oorzaken, niet-fataal MI, reanimatie na hartstilstand, of angina pectoris met aanwijzingen van myocardischemie die ziekenhuisopname vereist, wat wees op een risicoverlaging van 16% (p=0,048). Dit was voornamelijk te danken aan een reductie van 26% van hernieuwde ziekenhuisopname voor angina pectoris met aanwijzingen van myocardischemie (p=0,018). De andere secundaire eindpunten bereikten op zichzelf geen statistische significantie (totaal: placebo: 22,2%, atorvastatine: 22,4%).

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

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

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

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

Voorval	Relatieve risicoreductie (%)	Aantal voorvallen (Atorvastatine vs. placebo)	Absolute risicoreductie[1]	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

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

CHZ = 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 subgroepanalyses (81% mannen, 19% vrouwen) werd een gunstig effect van atorvastatine waargenomen bij mannen, maar kon dit niet worden vastgesteld bij vrouwen, mogelijk door het lage aantal voorvallen in de vrouwelijke subgroep. De totale en cardiovasculaire mortaliteit waren numeriek hoger bij de vrouwelijke patiënten (38 vs. 30 en 17 vs. 12), maar dit was niet statistisch significant. Er was een significante behandelingsinteractie door de antihypertensieve basistherapie. Het primaire eindpunt (fatale CHZ plus niet-fataal MI) was significant verminderd door atorvastatine bij patiënten die waren behandeld met amlodipine (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), maar niet bij diegenen die waren behandeld met atenolol (HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287).

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

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

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

Voorval	Relatieve risicoreductie (%)	Aantal voorvallen (atorvastatine vs. placebo)	Absolute risicoreductie[1] (%)	p-waarde
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

[1]Gebaseerd op verschil in ongecorrigeerde verhoudingen van voorvallen die plaatsvonden gedurende een mediane follow-upperiode van 3,9 jaar.
AMI = acuut myocardinfarct; CABG = coronaire-arteriebypassoperatie; CHZ = coronaire hartziekte; MI = myocardinfarct; PTCA = percutane transluminale coronaire angioplastiek.

Er waren geen aanwijzingen voor een verschil in het behandelingseffect met betrekking tot geslacht, leeftijd of uitgangs-LDL-C-spiegel van de patiënt. Er werd een gunstige trend waargenomen met betrekking tot de mortaliteitsratio (82 sterfgevallen in de placebogroep vs. 61 sterfgevallen in de atorvastatinegroep, p=0,0592).

Terugkerende beroerte

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

Atorvastatine 80 mg verminderde het risico op het primaire eindpunt van fatale of niet-fatale beroerte met 15% (HR 0,85; 95% 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 het onderzoek 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 op 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 het onderzoek 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 ischemische beroerte 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.

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 familiaire hypercholesterolemie bij pediatrische patiënten van 6 t/m 17 jaar oud

In een openlabel onderzoek van 8 weken werden de farmacokinetische en farmacodynamische parameters, de veiligheid en de verdraagzaamheid van atorvastatine geëvalueerd bij kinderen en adolescenten met een genetisch bevestigde heterozygote familiaire hypercholesterolemie en een LDL-C uitgangswaarde van ≥ 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 ≥ 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 dosis atorvastatine mocht verdubbeld worden als de patiënt de LDL-C-streefwaarde van < 3,35 mmol/l in week 4 niet bereikte en als atorvastatine goed werd verdragen.

De gemiddelde waarden voor LDL-C, TC, VLDL-C en Apo B verminderden in week 2 bij alle patiënten. Bij de patiënten van wie de dosis was verdubbeld werden al na 2 weken bij de eerste beoordeling na de dosisverhoging bijkomende verminderingen opgemerkt. De gemiddelde procentuele daling van de lipidenparameters waren identiek voor beide cohorten ongeacht of de patiënten bij hun begindosis bleven of hun begindosis 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-labelonderzoek met één arm werden 271 kinderen, jongens en meisjes, met heterozygote familiaire hypercholesterolemie (HeFH) in de leeftijd van 6-15 jaar opgenomen en gedurende maximaal 3 jaar behandeld met atorvastatine. Voor opname in het onderzoek waren bevestigde HeFH en LDL-C-uitgangswaarde van ≥ 4 mmol/l (ongeveer 152 mg/dl) vereist. Er werden 139 kinderen met een Tanner-ontwikkelingsstadium 1 (over het algemeen met een spreiding van 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 (dwz. 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 familiare hypercholesterolemie (mmol/l)

Tijdspunt	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’ lipoproteïne cholesterol; HDL-C =’high density’ lipoproteïne cholesterol;
TG = triglyceriden; Apo B = apolipoproteïne B; “Maand 36/ET” zijn de gegevens van het laatste bezoek opgenomen voor proefpersonen die hun deelname vóór het geplande tijdstip van 36 maanden beëindigden en de gegevens van de volledige 36 maanden voor proefpersonen die hun deelname van 36 maanden voltooiden. ; “*”= N in maand 30 was voor deze parameter 207; “**”= N bij uitgangswaarde was voor parameter 270; “***” = N in maand 36/ET N was voor deze parameter 243; “#”=g/l for Apo B.

Heterozygote familiaire hypercholesterolemie bij pediatrische patiënten van 10 t/m 17 jaar oud

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek gevolgd door een open-label fase, werden 187 jongens en postmenarchale meisjes in de leeftijd van 10 t/m 17 jaar (gemiddelde leeftijd 14,1 jaar) met heterozygote familiaire hypercholesterolemie (FH) of ernstige hypercholesterolemie gerandomiseerd voor atorvastatine (n=140) of placebo (n=47) gedurende 26 weken en kregen ze allemaal atorvastatine gedurende 26 weken. De dosering van atorvastatine (eenmaal daags) was 10 mg gedurende de eerste 4 weken en verhoogd tot 20 mg als het LDL-C-gehalte > 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 atorvastatine-groep in vergelijking met 5,91 mmol/l (bereik: 3,93-9,96 mmol/l) in de placebogroep tijdens de dubbelblinde fase van 26 weken.

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

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

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

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om resultaten in te dienen van onderzoeken met atorvastatine 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 familiaire hypercholesterolemie, gecombineerde (gemengde) hypercholesterolemie, primaire hypercholesterolemie en voor de preventie van cardiovasculaire voorvallen (zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik bij pediatrische patiënten).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

Biotransformatie
Atorvastatine wordt door cytochroom P450 3A4 gemetaboliseerd tot ortho- en para-gehydroxyleerde 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 para-gehydroxyleerde metabolieten equivalent aan die van atorvastatine. Circa 70% van de circulerende remmende activiteit voor HMG-CoA-reductase wordt toegeschreven aan actieve metabolieten.

Eliminatie
Atorvastatine wordt voornamelijk uitgescheiden in de gal na hepatische en/of extrahepatische omzetting. Atorvastatine lijkt echter weinig enterohepatische recirculatie te ondergaan. De gemiddelde plasma- eliminatiehalfwaardetijd van atorvastatine bij de mens is circa 14 uur. De halfwaardetijd van remmende activiteit voor HMG-CoA-reductase is circa 20 tot 30 uur vanwege de bijdrage van de actieve metabolieten.

Atorvastatine is een substraat van de levertransporters, de organisch anion-transporterend polypeptide 1B1 (OATP1B1) en 1B3 (OATP1B3) -transporter. Metabolieten van atorvastatine zijn substraten van

OATP1B1. Atorvastatine is ook geïdentificeerd als substraat van de effluxtransporters ‘P-glycoprotein’ (P-gp) en ‘breast cancer resistance protein’ (BCRP), waardoor de intestinale absorptie en biliaire klaring van atorvastatine beperkt kan worden.

Speciale populaties

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

Pediatrische patiënten
In een open-label onderzoek van 8 weken werden pediatrische patiënten (in de leeftijd van 6 t/m 17 jaar) met Tannerstadium 1 (N=15) en Tannerstadium ≥2 (N=24) met heterozygote familiaire hypercholesterolemie en een LDL-C-uitgangswaarde van ≥4 mmol/l behandeld met respectievelijk atorvastatine-kauwtabletten van 5 of 10 mg of filmomhulde atorvastatine-tabletten van 10 of 20 mg eenmaal daags. Het lichaamsgewicht was de enige significante covariabele in het PK-model van de atorvastatinepopulatie. De schijnbare orale klaring van atorvastatine bij pediatrische proefpersonen bleek gelijk aan die van volwassenen wanneer deze allometrisch werd geschaald naar lichaamsgewicht. Consistente dalingen in LDL-C en TC werden waargenomen in het bereik van blootstellingen aan atorvastatine- en o-hydroxyAtorvastatine.

Geslacht
Concentraties van atorvastatine en actieve metabolieten daarvan 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).

SLOC1B1-polymorfisme

Bij leveropname van alle HMG-CoA-reductaseremmers, inclusief atorvastatine, speelt de OATP1B1-transporter een rol. Bij patiënten met SLCO1B1-polymorfisme bestaat er een risico op verhoogde blootstelling aan Atorvastatine, wat kan leiden tot een verhoogd risico op rabdomyolyse (zie rubriek 4.4). Polymorfisme in het gen dat voor 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-vitrotesten en 1 in-vivoassay. Atorvastatine bleek niet carcinogeen te zijn bij ratten, maar hoge doses bij muizen (resulterend in 6-11 maal de AUC_{0-24} die bij mensen met de hoogste aanbevolen dosering wordt bereikt) gingen bij mannelijke dieren met hepatocellulaire adenomen en bij vrouwelijke dieren met hepatocellulaire carcinomen gepaard.

Er zijn aanwijzingen uit dierenstudies 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 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:

Calciumcarbonaat, E170
Microkristallijne cellulose, E460
Lactosemonohydraat
Croscarmellosenatrium
Copovidon
Crospovidon
Magnesiumstearaat, E470b
Natriumlaurylsulfaat
Silica, colloïdaal watervrij
Talk

Tabletomhulling:

Glycerylmono- en dicaprylocapraat
Polyvinylalcohol
Talk
Titaniumdioxide
Macrogol (PEG)polyvinylalcohol graft copolymeer

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PVC-PE-PVDC/aluminium blisterverpakking: 3 jaar
Georiënteerde polyamide-aluminium-polyvinylchloride (PVC)/aluminiumfolie blisterverpakking: 3 jaar
HDPE fles: 2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

PVC-PE-PVDC/ aluminium blisterverpakking: Bewaren beneden 25°C.
Georiënteerde polyamide-aluminium-polyvinylchloride (PVC)/aluminiumfolie blisterverpakking: Bewaren beneden 30ºC.
HDPE fles: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante triplex (PVC-PE-PVDC)/aluminium blisterverpakking
Verpakkingsgrootten van 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 en 100 filmomhulde tabletten.

Georiënteerde polyamide-aluminium-polyvinylchloride (PVC)/aluminiumfolie blisterverpakking
Verpakkingsgrootten van 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 en 100 filmomhulde tabletten.

HDPE fles met met silicagel als droogmiddel in de polypropyleen dop:
Verpakkingsgrootte van 98 filmomhulde tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

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

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Zweden

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

Atorvastatin Xiromed 10 mg filmomhulde tabletten - RVG 118177
Atorvastatin Xiromed 20 mg filmomhulde tabletten - RVG 118178
Atorvastatin Xiromed 40 mg filmomhulde tabletten - RVG 118179
Atorvastatin Xiromed 80 mg filmomhulde tabletten - RVG 118180

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 juli 2017
Datum van laatste verlenging: 5 december 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 3 en 6.1: 1 mei 2024