

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Atacor 10 mg filmuhúðaðar töflur  
Atacor 20 mg filmuhúðaðar töflur  
Atacor 40 mg filmuhúðaðar töflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg atorvastatín (sem atorvastatín kalsíum).  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg atorvastatín (sem atorvastatín kalsíum).  
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg atorvastatín (sem atorvastatín kalsíum).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar til beinhvítar, sporöskjulaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur með annarri hliðinni ígreyptri með „10“ og slétt á hinni hliðinni. Stærð: ca. 8 mm x 4 mm.

Hvítar til beinhvítar, sporöskjulaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur með annarri hliðinni ígreyptri með „20“ og deiliskoru á hinni hliðinni. Stærð: ca. 10 mm x 6 mm. Töflunni má skipta í jafna skammta.

Hvítar til beinhvítar, sporöskjulaga, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur með annarri hliðinni ígreyptri með „40“ og deiliskoru á hinni hliðinni. Stærð: ca. 13 mm x 7 mm. Töflunni má skipta í jafna skammta.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

##### Kólesterólhækkun

Atacor er ætlað til notkunar sem viðbót við mataræðisbreytingu til að lækka of hátt heildarkólesteról, LDL-kólesteról, apólípóprótein B og þríglýseríð hjá fullorðnum, unglingum og börnum 10 ára og eldri með kólesterólhækkun af ókunnri orsök (primary hypercholesterolaemia), þ.m.t. ættgenga kólesterólhækkun (arfblendið afbrigði) eða blandaða blóðfituhækkun (sem samsvarar IIa- og IIb-gerð skv. flokkun Fredericksons), þegar svörun við mataræði eða öðrum ráðstöfunum en lyfjagjöf er ekki fullnægjandi.

Atacor er einnig ætlað til að lækka heildarkólesteról og LDL-kólesteról hjá fullorðnum með arfhreina (homozygot), ættgenga kólesterólhækkun, sem viðbót við aðrar blóðfitulækkandi meðferðir (t.d. LDL-blóðskilun) eða ef slíkar meðferðir standa ekki til boða.

##### Til varnar hjarta- og æðasjúkdómum

Til varnar hjarta- og æðasjúkdómum hjá fullorðnum sjúklingum sem eru taldir vera í mikilli áhættu á að fá hjartaáfall í fyrsta skipti (sjá kafla 5.1), sem viðbót við leiðréttingu annarra áhættuþátta.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

Sjúklingur ætti að byrja á stöðluðu kólesteróllækkandi mataræði áður en honum er gefið Atacor og ætti að halda því áfram meðan á meðferð með Atacor stendur.

Skammtinn á að ákveða fyrir hvern einstakling með tilliti til upphaflegra LDL-kólesterólgilda, markmiði meðferðarinnar og svörunar sjúklings.

Venjulegur upphafsskammtur er 10 mg einu sinni á sólarhring. Skammta skal aðlaga með 4 vikna millibili eða sjaldnar. Hámarksskammtur er 80 mg einu sinni á sólarhring.

#### *Frumkomin kólesterólhækkun og blönduð (samsett) blóðfituhækkun*

Hjá flestum sjúklingum er hægt að ná stjórn á blóðfitu með Atacor 10 mg einu sinni á sólarhring. Árangur af meðferð kemur greinilega í ljós innan 2 vikna og hámarkssvörun næst venjulega innan 4 vikna. Svörunin helst í horfinu við langtímameðferð.

#### *Arfblendin ættgeng kólesterólhækkun*

Hefja skal meðferð hjá sjúklingum með Atacor 10 mg á sólarhring. Skammta skal ákveða fyrir hvern einstakling og aðlaga með 4 vikna millibili í 40 mg á sólarhring. Síðan má annað hvort auka skammtinn í að hámarki 80 mg á sólarhring eða gefa gallskýrubindandi lyf samtímis 40 mg af atorvastatíni á sólarhring.

#### *Arfhrein ættgeng kólesterólhækkun*

Aðeins liggja fyrir takmarkaðar upplýsingar (sjá kafla 5.1).

Skammturinn af atorvastatíni hjá sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun er 10 til 80 mg á sólarhring (sjá kafla 5.1). Atorvastatín skal nota til viðbótar öðrum fitulækkandi meðferðum (t.d. LDL-blóðskilun) hjá þessum sjúklingum eða ef slíkar meðferðir koma ekki til greina.

#### *Til varnar hjarta- og æðasjúkdómum*

Í fyrstu forvarnarrannsóknunum var skammturinn 10 mg á sólarhring. Nauðsynlegt getur verið að nota stærri skammta til að ná (LDL-) kólesterólgildum sem eru samkvæmt núgildandi leiðbeiningum.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg (sjá kafla 4.4).

#### *Skert lifrarástarfsemi*

Gæta skal varúðar við notkun Atacor hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Virkur lifrarsjúkdómur er frábending fyrir notkun Atacor (sjá kafla 4.3).

#### *Samhliðagjöf með öðrum lyfjum*

Hjá sjúklingum sem taka veirulyfin elbasvír/grazoprevír gegn lifrabólgu C eða letermovír sem er notað til að fyrirbyggja cytómegalóveirusýkingar samhliða atorvastatíni, má atorvastatín skammturinn ekki vera stærri en 20 mg/dag (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Atorvastatín skal ekki nota hjá sjúklingum sem fá meðferð með letermovíri samhliða ciklósporíni (sjá kafla 4.4 og 4.5).

#### *Aldraðir*

Verkun og öryggi af notkun ráðlagðra skammta hjá sjúklingum eldri en 70 ára eru svipuð og almennt kemur fram.

#### *Börn*

#### Kólesterólhækkun

Notkun hjá börnum skal vera undir eftirliti sérfræðings með reynslu í meðferð blóðfituhækkunar hjá börnum og unglíngum og endurmeta skal sjúklinga reglulega með tilliti til árangurs.

Ráðlagður upphafsskammtur atorvastatíns fyrir sjúklinga 10 ára og eldri með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun er 10 mg á sólarhring (sjá kafla 5.1). Auka má skammtinn í 80 mg á sólarhring með tilliti til svörunar og þolunar. Stilla á skammta fyrir hvern einstakling eftir markmiði meðferðarinnar.

A.m.k. 4 vikur eiga að líða milli breytinga á skömmtum. Aukning skammta í 80 mg á dag er studd klínískum gögnum um fullorðna og í takmörkuðum mæli um börn með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Takmörkuð gögn liggja fyrir um öryggi og verkun úr opnum klínískum rannsóknum hjá börnum á aldrinum 6-10 ára með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun. Atorvastatín er ekki ætlað til notkunar handa börnum yngri en 10 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Önnur lyfjaform eða aðrir styrkleikar gætu hentað betur fyrir þennan sjúklingahóp.

### Lyfjagjöf

Atacor er til inntöku. Sólarhringsskammturinn er gefinn allur í einu og má gefa hann á hvaða tíma dags sem er, með eða án fæðu.

### **4.3 Frábendingar**

Atacor á ekki að gefa sjúklingum:

- með ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.
- með virkan lifrarsjúkdóm eða óskýrðar viðvarandi hækkunir á transamínösum í sermi sem fara yfir 3 sinnum eðlileg efri mörk.
- á meðgöngu, samhliða brjóstgjöf eða konum á barneignaraldri, sem nota ekki getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6).
- sem fá meðferð með veirulyfjunum glecaprevír/pibrentasvír gegn lifrabólgu C.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Skert lifrarstarfsemi

Rannsaka skal lifrarstarfsemi áður en meðferð hefst og síðan reglulega eftir það. Gera skal prófanir á lifrarstarfsemi hjá sjúklingum ef einhver merki eða einkenni sem benda til lifrarskemmda koma fram. Hækki transamínasagildi skal fylgjast með sjúklingum þar til gildi verða eðlileg. Verði hækkun transamínasa upp fyrir 3 sinnum eðlileg efri mörk viðvarandi, er mælt með því að minnka skammta af Atacor eða hætta notkun þess (sjá kafla 4.8).

Nota skal Atacor með varúð hjá sjúklingum sem neyta talsverðs magns áfengis og/eða hafa fengið lifrarsjúkdóm.

#### Til varnar heilablóðfalli með kröftugri lækkun á kólesterólgildum (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL))

Við eftirá greiningu gagna (post-hoc analysis) á heilablóðfalls-undirgerð hjá sjúklingum án kransæðasjúkdóma, sem nýlega höfðu fengið heilablóðfall eða skammvinnt blóðþurrðarkast, var tíðni blæðandi heilablóðfalls hærrí hjá sjúklingum sem hófu notkun atorvastatíns 80 mg, samanborið við lyfleysu. Aukin tíðni sást einkum hjá sjúklingum sem höfðu fengið blæðandi heilablóðfall eða drep í heilavef (lacunar infarct) áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni. Hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið blæðandi heilablóðfall eða drep í heilavef var hlutfall áhættu/ávinnings atorvastatíns 80 mg óljóst og íhuga skal vandlega hugsanlegar líkur á blæðandi heilablóðfalli áður en meðferð er hafin (sjá kafla 5.1).

#### Áhrif á beinagrindarvöðva

Atorvastatín, eins og aðrir HMG CoA redúktasahemlar, getur í mjög sjaldgæfum tilvikum haft áhrif á beinagrindarvöðva og valdið vöðvaþrautum (myalgia), vöðvaþrota (myositis) og vöðvakvillum (myopathia) sem geta þróast í rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis), sem getur reynst lífshættuleg og einkennist af verulega hækkaðri þéttni kreatínínasa (CK) (> 10 sinnum eðlileg efri mörk),

vöðvarauða í blóði (myoglobinaemia) og vöðvarauðamigu (myoglobinuria) sem getur leitt til nýrnabilunar.

Örsjaldan hefur verið greint frá tilvikum um ónæmismiðlaðan vöðvakvilla með drepi (immune-mediated necrotizing myopathy), meðan á meðferð með tilteknum statínum stendur eða eftir að henni lýkur. Klínísk einkenni ónæmismiðlaðs vöðvakvilla með drepi eru þrálátt máttleysi í nærlægum (proximal) vöðvum og hækkuð gildi kreatínínasa í sermi, sem haldast þrátt fyrir að meðferð með statíni sé hætt, jákvæðu and-HMG CoA redúktasa mótefni og bata með ónæmisbælandi lyfjum.

Vöðvaslensfár (Myasthenia gravis), vöðvaslen í augum (ocular myasthenia)

Nokkrum sinnum hefur verið tilkynnt um að statín hafi leitt til *de novo* eða versunar vöðvaslensfárs eða vöðvaslens í augum (sjá kafla 4.8). Hætta skal notkun þessa lyfs ef einkenni versna. Tilkynnt hefur verið um að einkenni hafi tekið sig upp þegar sama eða annað statín var gefið aftur.

#### *Fyrir meðferðina*

Gæta skal varúðar við ávísun atorvastatíns hjá sjúklingum sem hafa áhættuþætti fyrir rákvöðvalýsu. Mæla á kreatínínasa (CK) gildi áður en meðferð með statínum er hafin við eftirfarandi aðstæður:

- Skerta nýrnastarfsemi
- Skjaldvakabrest (hypothyroidism)
- Einstaklings- eða fjölskyldusögu um arfgenga vöðvakvilla
- Sögu um eiturverkanir í vöðva af völdum statína eða fibrata
- Sögu um lifrarsjúkdóm og/eða ef óhóflega mikils er neytt af alkóhóli
- Hjá öldruðum (> 70 ára) skal meta þörf fyrir slíka mælingu með hliðsjón af öðrum áhættuþáttum rákvöðvalýsu
- Þegar hækun á þéttni í plasma getur komið fram, svo sem vegna milliverkana (sjá kafla 4.5) og hjá sérstökum sjúklingahópum þ.m.t. erfðafræðilegum undirhópum (sjá kafla 5.2)

Í slíkum tilvikum þarf að íhuga vandlega áhættu tengda meðferðinni með tilliti til hugsanlegs ávinnings og mælt er með klínísku eftirliti.

Ef CK gildi eru verulega hækkuð (> 5 sinnum eðlileg efri mörk) í upphafi, skal ekki hefja meðferð.

#### *Mælingar kreatínínasa*

Ekki ætti að mæla kreatínínasa (CK) í kjölfar erfiðra æfinga eða ef einhver þáttur er til staðar sem líklegur er til að hækka CK-gildi, þar sem það gerir túlkun mæligilda erfiða. Ef CK gildi eru verulega hækkuð í upphafi (> 5 sinnum eðlileg efri mörk) ætti að endurtaka mælingu innan 5 til 7 daga til að staðfesta niðurstöðurnar.

#### *Meðan á meðferð stendur:*

- Sjúklinga verður að biðja um að tilkynna strax ef þeir finna fyrir vöðvaverkjum, krömpum eða máttleysi, sérstaklega ef lasleiki eða hiti fylgir.
- Ef slík einkenni koma fram meðan sjúklingar fá meðferð með atorvastatíni skal mæla hjá þeim kreatínínasa (CK) gildi. Ef þessi gildi reynast marktækt hækkuð (> 5 sinnum eðlileg efri mörk) ætti að hætta meðferð.
- Ef einkenni frá vöðvum eru alvarleg og valda daglegum óþægindum, jafnvel þótt CK-gildi séu hækkuð upp í  $\leq 5$  sinnum eðlileg efri mörk, ætti að hugleiða að hætta meðferð.
- Ef einkenni hverfa og CK-gildi verða aftur eðlileg má hugleiða að hefja aftur meðferð með atorvastatíni eða öðru statíni, með lægsta skammti og undir nákvæmu eftirliti.
- Hætta verður notkun atorvastatíns ef hækun af klínískri þýðingu verður á CK-gildum (> 10 sinnum eðlileg efri mörk) eða ef rákvöðvalýsa greinist eða grunur leikur á að um rákvöðvalýsu sé að ræða.

#### *Samhliða meðferð með öðrum lyfjum*

Hætta á rákvöðvalýsu eykst þegar atorvastatín er gefið samtímis ákveðnum lyfjum sem geta aukið þéttni atorvastatíns í plasma svo sem öflugum CYP3A4 hemlum eða flutningspróteinum (t.d. ciklósporíni, telítromýsín, klarítromýsín, delavírdín, stíripentólí, ketókónazólí, vorikónazólí, ítrakónazólí, pósakónazólí, letermovíri og HIV-próteasa hemlum, þ.m.t. rítónavíri, lópínavíri, atazanavíri, indínavíri, darúnavíri, típranavír/rítónavír o.fl.). Hætta á vöðvakvillum getur einnig aukist við samhliða notkun gemfibrózóls og annarra fibrínsýruafleiða, veirulyfja til meðferðar við lifrabólgu C (HCV) (t.d. boceprevírs, telaprevírs, elbasvír/grazóprevír, ledípasvír/sófosbúvír) erýtrómýsíns, níacíns eða ezetimíbs. Ef mögulegt, skal íhuga annars konar meðferð (án milliverkana) í stað þessara lyfja.

Í þeim tilfellum þar sem samhliðagjöf þessara lyfja og atorvastatíns er nauðsynleg, skal meta ávinning og áhættu samhliðameðferðar vandlega. Ráðlagðir eru lægri hámarksskammtar af atorvastatíni, þegar sjúklingar fá lyf sem auka þéttni atorvastatíns í plasma. Auk þess ætti að íhuga lægri upphafsskammt af atorvastatíni við samhliða notkun öflugra CYP3A4 hemla og mælt er með viðeigandi klínísku eftirliti hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.5).

Hætta á vöðvakvilla og/eða rákvöðvalýsu getur aukist við samhliða notkun HMG-CoA redúktasa hemla (t.d. atorvastatíns) með daptómýsín (sjá kafla 4.5). Íhuga ætti að hætta notkun Atacor tímabundið hjá sjúklingum sem nota daptómýsín nema ávinningur af samhliða notkun sé meiri en áhættan af notkuninni. Sé ekki hægt að sleppa samhliða notkun skal mæla CK gildi 2-3 sinnum í viku og fylgjast náið með hvort einhver merki eða einkenni vöðvakvilla koma fram.

Atacor má hvorki gefa samhliða lyfjaformum fúsidínsýru til altækrar notkunar né innan 7 daga frá því meðferð með fúsidínsýru var hætt. Ef altæk notkun fúsidínsýru er talin nauðsynleg hjá sjúklingum skal stöðva meðferð með statínunum allan tímann sem meðferð með fúsidínsýru stendur. Greint hefur verið frá rákvöðvalýsu (þar á meðal nokkrum dauðsföllum) hjá sjúklingum sem fengu fúsidínsýru og statín samhliða (sjá kafla 4.5). Sjúklingum skal ráðlagt að leita strax til læknis ef þeir fá einhver einkenni máttleysis í vöðvum, verki eða eymsli.

Hefja má meðferð með statínunum að nýju sjö dögum eftir síðasta skammtinn af fúsidínsýru.

Í undantekningartilvikum þegar þörf er á langvinnri, altækri meðferð með fúsidínsýru, t.d. við meðferð alvarlegra sýkinga, skal þörf á samhliða meðferð með atorvastatíni og fúsidínsýru aðeins íhuguð í hverju tilfelli fyrir sig og undir nákvæmu lækniseftirliti.

### Millivefslungnasjúkdómur

Tilkynnt hefur verið um einstök tilfelli millivefslungnasjúkdóms vegna ákveðinna statína, sérstaklega eftir langtíma meðferð (sjá kafla 4.8). Einkenni sem koma fram geta verið mæði, þurr hósti, versnandi almenn heilsa (þreyta, þyngdartap og hiti). Ef grunur leikur á að millivefslungnasjúkdómur hafi komið fram hjá sjúklingi ætti að hætta meðferð með statínunum.

### Sykursýki

Ýmis gögn benda til að statín hækki blóðsykur og geti hjá sumum sjúklingum, sem eru í mikilli hættu að fá sykursýki síðar meir, valdið blóðsykurhækkun sem gerir formlega sykursýkismeðferð viðeigandi. Þessi áhætta vegur þó ekki þyngra en ávinningur vegna minnkaðrar hættu á æðasjúkdómum við statínmeðferð og á því ekki að verða til þess að hætta þurfi statínmeðferð. Fylgjast skal bæði klínískt og lífefnafræðilega með sjúklingum í áhættuhópi (fastandi blóðsykur 5,6 til 6,9 mmól/L, BMI>30 kg/m<sup>2</sup>, hækkuð þriglýceríð, háþrýstingur) í samræmi við gildandi leiðbeiningar.

### Börn

Í 3 ára klínískri rannsókn, þar sem mat var lagt á heildarþroska og Tanner-stig, auk mælinga á hæð og þyngd, sáust engin áhrif á vöxt eða kynþroska sem höfðu klíníska þýðingu (sjá kafla 4.8).

## Hjálparefni

### *Natríum*

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Áhrif lyfja sem gefin eru samhliða atorvastatíni

Atorvastatín umbrotar fyrir tilstilli cýtókróm P450 3A4 (CYP3A4) og er hvarfefni lifrarfrumu-flutningskerfanna, lífræna anjónflutningspólýpeptíðsins 1B1 (OATP1B1) og 1B3 (OATP1B3) flutningskerfisins. Umbrotsefni atorvastatíns eru hvarfefni OATP1B1. Atorvastatín reynist einnig vera hvarfefni P-glýkópróteins (P-gp) og viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP), sem geta takmarkað frásog atorvastatíns í meltingarvegi og útskilnað þess með galli (sjá kafla 5.2). Samhliða gjöf lyfja sem eru CYP3A4 hemlar eða hemlar flutningspróteina getur valdið aukinni þéttni atorvastatíns í plasma og aukið hættuna á vöðvakvilla. Hættan gæti einnig aukist við samhliða gjöf atorvastatíns og annarra lyfja sem geta leitt til vöðvakvilla, svo sem fibrínsýruafleiður og ezetimíb (sjá kafla 4.4).

### *CYP3A4 hemlar*

Öflugir CYP3A4 hemlar hafa reynst auka verulega þéttni atorvastatíns (sjá Töflu 1 og sértækar upplýsingar hér á eftir). Samhliða gjöf öflugra CYP3A4 hemla (t.d. ciklósporíns, telítrómýsíns, klarítrómýsíns, delavirdíns, stiripentóls, ketókónazóls, vorikónazóls, ítrakónazóls, pósakónazóls, sumra veirulyfja sem notuð eru til meðferðar við lifrabólgu C (HCV) (t.d. elbasvír/grazóprevír) og HIV próteasahemla þ.m.t. rítónavírs, lópínavírs, atazanavírs, indínavírs, darúnavírs, o.fl.) ætti að forðast ef mögulegt er. Ef ekki er hægt að komast hjá gjöf þessara lyfja samhliða atorvastatíni ætti að íhuga notkun lægri upphafs- og hámarksskammta af atorvastatíni og mælt er með viðeigandi klínísku eftirliti með sjúklingnum (sjá Töflu 1).

Miðlungi öflugir CYP3A4 hemlar (t.d. erýtrómýsín, díltíazem, verapamíl og flúkónazól) geta aukið þéttni atorvastatíns í plasma (sjá Töflu 1). Aukin hætta á vöðvakvilla hefur komið fram við notkun erýtrómýsíns ásamt statínunum. Rannsóknir á milliverkunum sem meta áhrif amíóðaróns eða verapamíls á atorvastatín hafa ekki verið gerðar. Vitað er að bæði amíóðarón og verapamíl hindra virkni CYP3A4 og gjöf samhliða atorvastatíni getur aukið útsetningu fyrir atorvastatíni. Því ætti að íhuga lægri hámarksskammt af atorvastatíni og mælt er með viðeigandi klínísku eftirliti með sjúklingnum þegar miðlungi öflugir CYP3A4 hemlar eru notaðir samhliða. Viðeigandi klínískt eftirlit er ráðlagt eftir að notkun með hemlinum er hafin og í kjölfar skammtabreytinga.

### *CYP3A4 örvar*

Samhliðagjöf atorvastatíns og cýtókróm P450 3A örva (t.d. efavírenz, rifampíns eða jónsmessurunna/jóhannesarjurtar) getur leitt til mismikillar lækkunar á plasmabéttni atorvastatíns. Vegna tvíþættra milliverkana rifampíns (cýtókróm P450 3A örvun og hömlun OATP1B1- lifrarfrumu upptöku flutningskerfisins) er samhliðagjöf atorvastatíns og rifampíns ráðlögð, þar sem seinkuð gjöf atorvastatíns eftir rifampín gjöf er tengd marktækri lækkun á plasmabéttni atorvastatíns. Áhrif rifampíns á þéttni atorvastatíns í lifrarfrumum er hins vegar ekki þekkt og ef ekki er hægt að forðast samhliða gjöf skal fylgjast vandlega með verkun hjá sjúklingum.

### *Flutningshemlar*

Hemlar flutningspróteina geta aukið almenna útsetningu fyrir atorvastatíni. Ciklósporín og letermovír eru hvoru tveggja hemlar flutningspróteina sem taka þátt í dreifingu og brotthvarfi atorvastatíns, þ.e. OATP1B1/1B3, P-gp og BCRP, sem leiðir til aukinnar almennrar útsetningar fyrir atorvastatíni (sjá töflu 1) Áhrif hindrunar lifrarfrumu upptöku flutningskerfisins á atorvastatín útsetningu í lifrarfrumum

er ekki þekkt. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða gjöf er mælt með skammtalækkun og klínísku eftirliti með verkun (sjá töflu 1).

Atorvastatín skal ekki nota hjá sjúklingum sem fá meðferð með letermovíri samhliða ciklósporíni (sjá kafla 4.4).

#### *Gemfibrózil / fibrínsýruafleiður*

Notkun fibrata einna sér tengist stöku sinnum vöðvakvillum, þ.m.t. rákvöðvalýsu. Hætta á þessum kvillum getur aukist við samhliða notkun fibrínsýruafleiða og atorvastatíns. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðagjöf ætti að nota lægsta skammt af atorvastatíni til að ná meðferðarmarkmiðum og sjúklingar skulu vera undir viðeigandi eftirliti (sjá kafla 4.4).

#### *Ezetimíb*

Notkun ezetimíbs eins sér tengist vöðvakvillum, þ.m.t. rákvöðvalýsu. Hættan á þessum kvillum getur því aukist við samhliða notkun ezetimíbs og atorvastatíns. Mælt er með viðeigandi klínísku eftirliti með þessum sjúklingum.

#### *Kólestopól*

Þéttni atorvastatíns og virkra umbrotsefna þess í plasma var lægri (hlutfall af heildarþéttni atorvastatíns: 0,74) þegar kólestopól var gefið samhliða atorvastatíni. Áhrif á lípíð voru hins vegar meiri þegar atorvastatín og kólestopól voru gefin samhliða en við gjöf hvors lyfs eins sér.

#### *Fúsidínsýra*

Hætta á vöðvakvilla, þ.m.t. rákvöðvalýsu getur verið aukin við samhliðagjöf fúsidínsýru til altækrar notkunar og statína. Verkunarháttur þessarar milliverkunar (hvort sem hann felst í lyfhrifum eða lyfjahvörfum eða hvoru tveggja) er enn óþekktur. Greint hefur verið frá rákvöðvalýsu (þar á meðal nokkrum dauðsföllum) hjá sjúklingum sem fengu þessi lyf samhliða.

Ef meðferð með fúsidínsýru til altækrar notkunar er nauðsynleg skal stöðva meðferð með atorvastatíni allan tímann sem meðferð með fúsidínsýru stendur. Sjá einnig kafla 4.4.

#### *Kolsisín*

Þótt ekki hafi verið gerðar rannsóknir á milliverkunum atorvastatíns og kolsisíns hefur verið tilkynnt um tilvik vöðvakvilla þegar atorvastatín var gefið samhliða kolsisíni; því skal gæta varúðar þegar atorvastatíni er ávísað ásamt kolsisíni.

#### *Daptómýsín*

Tilkynnt hefur verið um tilfelli vöðvakvilla og/eða rákvöðvalýsu þegar HMG-CoA rekúktasahemlar (t.d. atorvastatín) hafa verið notaðir samhliða daptómýsíni. Sé ekki hægt að forðast samhliðanotkun er mælt með viðeigandi klínísku eftirliti (sjá kafla 4.4).

#### Áhrif atorvastatíns á lyf gefin samhliða

##### *Digoxín*

Við gjöf endurtekinna skammta af digoxíni og 10 mg af atorvastatíni samhliða, jókst þéttni digoxíns við jafnvægi svölítið. Hafa skal viðeigandi eftirlit með sjúklingum sem taka digoxín.

##### *Getnaðarvarnarlyf til inntöku*

Samhliða gjöf atorvastatíns og getnaðarvarnarlyfja til inntöku eykur þéttni noretindróns og etínýlestradíóls í plasma.

### Warfarín

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum sem fengu langtímameðferð með warfaríni, stytta gjöf 80 mg af atorvastatíni á sólarhring samhliða warfaríni prótrombín tíma lítillaga, eða um 1,7 sekúndu fyrstu 4 daga meðferðarinnar, en hann varð aftur eðlilegur á innan við 15 dögum við meðferð með atorvastatíni. Þrátt fyrir að einungis hafi verið greint frá örfáum klínískt mikilvægum tilfellum milliverkana við segavarnalyf skal mæla prótrombín tíma áður en meðferð með atorvastatíni hefst hjá sjúklingum sem taka kúmarín segavarnarlyf og nógu oft meðan á meðferð stendur til að tryggja að engin þýðingarmikil breyting verði á prótrombín tíma. Þegar stöðugum prótrombín tíma hefur verið náð má hafa reglulegt eftirlit með prótrombín tíma með því millibili sem venjulega er ráðlagt hjá sjúklingum sem taka kúmarín segavarnarlyf. Ef skammtinum af atorvastatíni er breytt eða notkun hætt, skal endurtaka ferlið. Meðferð með atorvastatíni hefur ekki verið tengd blæðingum eða breytingum á prótrombín tíma hjá sjúklingum sem ekki taka segavarnarlyf.

### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum. Umfang milliverkana hjá börnum er ekki þekkt. Milliverkanirnar sem lýst er hjá fullorðnum hér að ofan og varnaðarorðin í kafla 4.4 skal hafa í huga þegar börn og unglingar eru meðhöndluð.

### Milliverkanir

**Tafla 1: Áhrif lyfja, sem gefin eru samhliða, á lyfjahlvörf atorvastatíns**

Lyf gefið samhliða og meðferðaráætlun	Atorvastatín		
	Skammtur (mg)	Hlutfall AUC <sup>&amp;</sup>	Klínískar ráðleggingar <sup>#</sup>
Glecaprevír 400 mg OD/ Píbrentasvír 120 mg OD, 7 dagar	10 mg OD í 7 daga	8,3	Samhliðagjöf með lyfjum sem innihalda glecaprevír eða píbrentasvír er frábending (sjá kafla 4.3).
Tipranavír 500 mg BID/ rítónavír 200 mg BID, 8 dagar (dagar 14 til 21)	40 mg á degi 1, 10 mg á degi 20	9,4	Ef samhliða gjöf atorvastatíns er nauðsynleg skal ekki fara yfir 10 mg af atorvastatíni á dag. Mælt er með klínísku eftirliti með þessum sjúklingum.
Telaprevír 750 mg á 8 klst. Fresti, 10 dagar	20 mg, SD	7,9	
Ciklósporín 5,2 mg/kg/dag, stöðugur skammtur	10 mg OD í 28 daga	8,7	
Lópínavír 400 mg BID/ rítónavír 100 mg BID, 14 dagar	20 mg OD í 4 daga	5,9	Ef samhliða gjöf atorvastatíns er nauðsynleg, er mælt með lægri viðhaldsskömmum af atorvastatíni. Við skammta af atorvastatíni sem eru hærri en 20 mg er mælt með klínísku eftirliti með þessum sjúklingum.
Klaritrómýsín 500 mg BID, 9 dagar	80 mg OD í 8 daga	4,5	
Sakínavír 400 mg BID/ rítónavír (300 mg BID frá dögum 5-7, hækkað í 400 mg BID á degi 8), dagar 4-18, 30 mínútum eftir gjöf atorvastatíns	40 mg OD í 4 daga	3,9	Ef samhliða gjöf atorvastatíns er nauðsynleg, er mælt með lægri viðhaldsskömmum af atorvastatíni. Við skammta af atorvastatíni sem eru hærri en 40 mg er mælt með klínísku eftirliti með þessum sjúklingum.
Darúnavír 300 mg BID/ rítónavír 100 mg BID, 9 dagar	10 mg OD í 4 daga	3,4	

Ítrakónazól 200 mg OD, 4 dagar	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavír 700 mg BID/ rítónavír 100 mg BID, 14 dagar	10 mg OD í 4 daga	2,5	
Fosamprenavír 1.400 mg BID, 14 dagar	10 mg OD í 4 daga	2,3	
Elbasvír 50 mg OD/ Grazóprevír 200 mg OD, 13 dagar	10 mg SD	1,95	Skammtur atorvastatíns má ekki vera stærri en 20 mg á dag meðan á samhliðagjöf með lyfjum sem innihalda elbasvír eða grazóprevír stendur.
Letermovír 480 mg OD, 10 dagar	20 mg SD	3,29	Skammtur atorvastatíns má ekki vera stærri en 20 mg á dag meðan á samhliðagjöf með lyfjum sem innihalda letermovír stendur.
Nelfínavír 1.250 mg BID, 14 dagar	10 mg OD í 28 daga	1,74	Engar sérstakar ráðleggingar
Greipaldinsafi, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	Ekki er mælt með neyslu mikils magns af greipaldinssafa samhliða notkun atorvastatíns.
Diltíazem 240 mg OD, 28 dagar	40 mg, SD	1,51	Mælt er með viðeigandi klínísku eftirliti með þessum sjúklingum eftir að meðferð er hafin eða eftir breytingar á skömmtum diltíazems
Erýtrómýsín 500 mg QID, 7 dagar	10 mg, SD	1,33	Mælt er með lægri hámarksskammti og klínísku eftirliti hjá þessum sjúklingum.
Amlóðipín 10 mg, stakur skammtur	80 mg SD	1,18	Engar sérstakar ráðleggingar.
Címetidín 300 mg, QID, 2 vikur	10 mg OD í 2 vikur	1,00	Engar sérstakar ráðleggingar.
Colestipól 10 g BID, 24 vikur	40 mg OD í 8 vikur	0,74**	Engar sérstakar ráðleggingar.
Sýrubindandi dreifa með magnesíum og álhýdroxíðum, 30 ml QID, 17 dagar	10 mg OD í 15 daga	0,66	Engar sérstakar ráðleggingar.
Efavírenz 600 mg OD, 14 dagar	10 mg í 3 daga	0,59	Engar sérstakar ráðleggingar.
Rífampín 600 mg OD, 7 dagar (samhliða gjöf)	40 mg SD	1,12	Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðagjöf, er mælt með því að gefa atorvastatín og rífampín samtímis undir klínísku eftirliti
Rífampín 600 mg OD, 5 dagar (aðskildir skammtar)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrózíl 600 mg BID, 7 dagar	40 mg SD	1,35	Mælt er með lægri upphafsskammti og klínísku eftirliti með þessum sjúklingum.
Fenófíbrat 160 mg OD, 7 dagar	40 mg SD	1,03	Mælt er með lægri upphafsskammti og klínísku eftirliti með þessum sjúklingum.
Boceprevír 800 mg TID, 7 dagar	40 mg SD	2,3	Ráðlagt er að nota minni upphafsskammt og hafa klínískt eftirlit með sjúklingunum. Skammtar af atorvastatíni eiga ekki að vera stærri en 20 mg á dag meðan lyfið er notað samhliða boceprevíri.

& Tákna hlutfall eftir meðferð (samhliða meðferð með tilgreindu lyfi og atorvastatíni borið saman við meðferð með atorvastatíni einu sér).

# Sjá kafla 4.4 og 4.5 varðandi klínísku þýðingu.

\* Inniheldur einn eða fleiri þætti sem hindra CYP3A4 og geta aukið plasmabéttni lyfja sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP3A4. Neysla eins 240 ml glass af greipaldinsafa lækkaði einnig AUC um 20,4% fyrir virka ortóhýdroxy umbrotsefnið. Mikið magn af greipaldinsafa (yfir 1,2 l á dag í 5 daga) jók AUC fyrir atorvastatín 2,5 sinnum og AUC fyrir virka (atorvastatín og umbrotsefni) HMG CoA redúktasahemla 1,3 sinnum.

\*\* Hlutfall byggist á stöku sýni sem tekið var 8-16 klukkustundum eftir inntöku.

OD = einu sinni á sólarhring; SD = stakskammtur; BID = tvisvar sinnum á sólarhring; TID = þrisvar sinnum á sólarhring; QID = fjórum sinnum á sólarhring.

**Tafla 2: Áhrif atorvastatíns á lyfjahvörf lyfja sem gefin eru samhliða**

Atorvastatín og meðferðaráætlun	Lyf gefin samhliða		
	Lyf/skammtur (mg)	Hlutfall AUC <sup>&amp;</sup>	Klínískar ráðleggingar
80 mg OD í 10 daga	Digoxín 0,25 mg OD, 20 dagar	1,15	Viðeigandi eftirlit skal haft með sjúklingum sem taka digoxín.
40 mg OD í 22 daga	Getnaðarvarnarlyf til inntöku OD, 2 mánuðir - noretindrón 1 mg - etínýlestradíól 35 míkrog	1,28 1,19	Engar sérstakar ráðleggingar.
80 mg OD í 15 daga	*Fenazón, 600 mg SD	1,03	Engar sérstakar ráðleggingar.
10 mg SD	Tipranavír 500 mg BID/rítónavír 200 mg BID, 7 dagar	1,08	Engar sérstakar ráðleggingar.
10 mg OD í 4 daga	Fosamprenavír 1.400 mg BID, 14 dagar	0,73	Engar sérstakar ráðleggingar.
10 mg OD í 4 daga	Fosamprenavír 700 mg BID/rítónavír 100 mg BID, 14 dagar	0,99	Engar sérstakar ráðleggingar.

& Tákna hlutfall eftir meðferð (samhliða meðferð með tilgreindu lyfi og atorvastatíni borið saman við meðferð með atorvastatíni einu sér).

\* Samhliða gjöf endurtekinna skammta af atorvastatíni og fenazóni sýndi lítil eða engin greinanleg áhrif á úthreinsun fenazóns.

OD = einu sinni á sólarhring; SD = stakskammtur; BID = tvisvar sinnum á sólarhring

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar ættu að nota viðeigandi getnaðarvarnir meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.3).

##### Meðganga

Ekki má nota Atacor á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi notkunar hjá þunguðum konum. Engar klínískar samanburðarrannsóknir á atorvastatíni hafa verið gerðar hjá þunguðum konum. Mjög sjaldan hefur verið greint frá fæðingargöllum í kjölfar útsetningar fyrir HMG CoA redúktasa hemlum í legi. Eiturverkanir á æxlun hafa komið fram í dýrarrannsóknum (sjá kafla 5.3).

Meðferð móður með atorvastatíni getur lækkað þéttni mevalónats, sem er undanfari við nýmyndun kólesteróls, hjá föstri. Æðakölkun er langtímaferli og yfirleitt ætti það að hætta notkun blóðfitulækkandi lyfja á meðgöngu að hafa lítil áhrif á langtímaáhættu er tengist of háu kólesteróli í blóði.

Af þessum ástæðum ætti ekki að nota Atacor hjá konum sem eru þungaðar, að reyna að verða þungaðar eða sem grunar að þær séu þungaðar. Gera skal hlé á meðferð með Atacor meðan á meðgöngu stendur eða þar til gengið hefur verið úr skugga um að konan sé ekki þunguð (sjá kafla 4.3).

### Brjóstagið

Ekki er vitað hvort atorvastatín eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki hjá mönnum. Þéttni atorvastatíns og virkra umbrotsefna þess er svipuð í plasma og í mjólk hjá rottum (sjá kafla 5.3). Vegna hættu á alvarlegum aukaverkunum eiga konur sem taka Atacor ekki að hafa börn sín á brjósti (sjá kafla 4.3). Ekki má nota atorvastatín samhliða brjóstagið (sjá kafla 4.3).

### Frjósemi

Atorvastatín hafði engin áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra í dýrarannsóknnum (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Atacor hefur engin eða hverfandi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

## **4.8 Aukaverkanir**

Í gagnagrunni með upplýsingum um 16.066 (8.755 atorvastatín, 7.311 lyfleysa) sjúklinga í klínískum rannsóknnum á atorvastatíni með samanburð við lyfleysu sem fengu meðferð í að meðaltali 53 vikur, hættu 5,2% sjúklinga sem fengu atorvastatín þátttöku vegna aukaverkana, samanborið við 4,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Aukaverkanamynstri atorvastatíns er lýst í eftirfarandi lista sem byggður er á upplýsingum úr klínískum rannsóknnum og víðtækri reynslu eftir markaðssetningu lyfsins.

Áætluð tíðni aukaverkana er flokkuð samkvæmt eftirfarandi skilgreiningum: algengar ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/100$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

### Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Algengar: nefkoksþólga.

### Blóð og eitlar

Mjög sjaldgæfar: blóðflagnafæð.

### Ónæmiskerfi

Algengar: ofnæmisviðbrögð.

Koma örsjaldan fyrir: bráðaofnæmi.

### Efnaskipti og næring

Algengar: blóðsykurshækkun.

Sjaldgæfar: blóðsykurslækkun, þyngdaraukning, lysterleysi.

### Geðræn vandamál

Sjaldgæfar: martraðir, svefnleysi.

### Taugakerfi

Algengar: höfuðverkur.

Sjaldgæfar: sundl, náladofi, snertiskynsminnkun, bragðskynstruflun, minnisleysi.

Mjög sjaldgæfar: úttaugakvilli.

Tíðni ekki þekkt: Vöðvaslensfár.

### Augu

Sjaldgæfar: þokusýn.

Mjög sjaldgæfar: sjóntruflanir.

Tíðni ekki þekkt: augneinkenni vöðvaslensfárs.

### Eyru og vöfundarhús

Sjaldgæfar: eyrnasuð.

Koma örsjaldan fyrir: heyrnarskerðing.

### Æðar

Mjög sjaldgæfar: æðabólga

### Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Algengar: verkur í koki og barkakýli, blóðnasir.

### Meltingarfæri

Algengar: hægðatregða, vindgangur, meltingartruflun, ógleði, niðurgangur.

Sjaldgæfar: uppköst, verkir ofarlega og neðarlega í kvið, ropar, brisbólga.

### Lifur og gall

Sjaldgæfar: lifrabólga.

Mjög sjaldgæfar: gallteppa.

Koma örsjaldan fyrir: lifrabilun.

### Húð og undirhúð

Sjaldgæfar: ofsakláði, húðútbrot, kláði, skalli.

Mjög sjaldgæfar: ofsabjúgur, blöðruhúðbólga þ.m.t. regnbogaroðasótt, Steven-Johnsons heilkenni og eitrunardrep í húðþekju, húðskæning.

### Stoðkerfi og bandvefur

Algengar: vöðvaþraitir (myalgia), liðverkir, verkir í útlimum, vöðvakrampar, liðbólga, bakverkur.

Sjaldgæfar: verkur í hálsi, þreyta í vöðvum.

Mjög sjaldgæfar: vöðvakvilli (myopathia), vöðvaþroti (myositis), rákvöðvalýsa (rhabdomyolysis), vöðvarof (muscle rupture), sinakvilli, stundum ásamt sinarofi.

Koma örsjaldan fyrir: heilkenni sem líkist rauðum úlfum.

Tíðni ekki þekkt: ónæmismiðlaður vöðvakvilli með drepi (sjá kafla 4.4).

### Æxlunarfæri og brjóst

Koma örsjaldan fyrir: brjóstastækkun hjá körlum.

### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Sjaldgæfar: slappleiki, þróttleysi, brjóstverkur, bjúgur á útlimum, þreyta, hiti.

### Rannsóknaniðurstöður

Algengar: óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, hækkun kreatínkínasa í blóði.

Sjaldgæfar: jákvætt próf fyrir hvítum blóðfrumum í þvagi.

Eins og á við um aðra HMG-CoA redúktasa hemla hefur verið greint frá hækkun transamínasa í sermi hjá sjúklingum sem fá atorvastatín. Þessar breytingar voru yfirleitt vægar, tímabundnar og ekki reyndist þörf á að hætta meðferð. Hækkun á transamínösum í sermi sem hafði klíníska þýðingu (> 3 sinnum eðlileg efri mörk) kom fram hjá 0,8% sjúklinga sem fengu Atacor. Þessar hækkunir voru skammtaháðar og gengu til baka hjá öllum sjúklingunum.

Hækkun á kreatínkínasa (CK) gildum í sermi hærri en 3 sinnum eðlileg efri mörk komu fram hjá 2,5% sjúklinga sem fengu atorvastatín sem er svipað og af völdum annarra HMG-CoA redúktasahemla, í klínískum rannsóknum. Þéttni yfir 10 sinnum eðlileg efri mörk komu fram hjá 0,4% sjúklinga sem fengu atorvastatín (sjá kafla 4.4).

## Börn

Aukaverkanir hjá börnum á aldrinum 10-17 ára, sem fengu meðferð með atorvastatíni, voru svipaðar þeim sem sáust hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Algengasta aukaverkun í báðum hópum, óháð mati á orsakasamhengi, var sýking. Í 3 ára klínískri rannsókn, þar sem mat var lagt á heildarþroska og Tanner-stig, auk mælinga á hæð og þyngd, sáust engin áhrif á vöxt eða kynþroska sem höfðu klínísku þýðingu. Öryggi og þolun hjá börnum bar saman við þekkt öryggissnið atorvastatíns hjá fullorðnum.

Niðurstöður klínískra rannsókna á öryggi sýna niðurstöður fyrir 520 sjúklinga, börn og unglínga, sem fengu atorvastatín, þar af voru 7 sjúklingar < 6 ára, 121 sjúklingur var á aldrinum 6-9 ára og 392 sjúklingar voru á aldrinum 10-17 ára. Samkvæmt tiltækum gögnum eru tíðni, eðli og alvarleiki aukaverkana svipuð hjá börnum og fullorðnum.

### Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir vegna statína:

- Kynlífstruflanir
- Geðdeyfð
- Einstök tilfelli millivefslungnasjúkdóms, sérstaklega eftir langtímameðferð (sjá kafla 4.4.)
- Sykursýki: Tíðni er háð því hvort áhættuþættir eru til staðar eða ekki (fastandi blóðsykur  $\geq$  5,6 mmól/L, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, hækkuð þríglýseríð, saga um háþrýsting).

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## **4.9 Ofskömmun**

Engin sérstök meðferð er til við ofskömmun atorvastatíns. Eigi ofskömmun sér stað skal sjúklingur meðhöndlaður eftir einkennum og honum veitt stuðningsmeðferð eftir þörfum. Gera skal lifrarpróf og hafa eftirlit með CK-gildum í sermi. Vegna mikillar bindingar atorvastatíns við plasmaprótein er þess ekki að vænta að blóðskilun auki úthreinsun atorvastatíns marktækt.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Lyf til temprunar á blóðfitu, HMG CoA redúktasa hemlar, ATC-flokkun: C10AA05

#### Verkunarháttur

Atorvastatín er sérhæfður samkeppnishemill við HMG CoA redúktasa, hraðatakmarkandi ensím, sem sér um ummyndun 3-hýdroxý-3-metýl-glútarýl-kóensím A í mevalónat, en það er forefni steróla, þ.m.t. kólesteróls. Þríglýseríð og kólesteról í lifur bindast VLDL (very low density lipoprotein = fituprótein með mjög lágan eðlismassa) og losna í plasma og berast til útlægra vefja. Fituprótein með lágan eðlismassa (LDL = low density lipoprotein) myndast úr VLDL og sundrast einkum fyrir tilstilli viðtaka með mikla sækni í LDL (LDL-viðtaka).

Atorvastatín lækkar kólesterólþéttni í plasma og þéttni fitupróteina í sermi með því að hamla HMG CoA redúktasa og þar af leiðandi nýmyndun kólesteróls í lifur og eykur fjölda LDL-viðtaka í lifur á yfirborði frumna til að auka upptöku og niðurbrot LDL.

#### Lyfhrif

Atorvastatín dregur úr myndun LDL og fjölda LDL-agna. Atorvastatín veldur umtalsverðri og stöðugri aukningu á virkni LDL-viðtaka sem tengist æskilegum breytingum á eiginleikum þeirra LDL-agna,

sem berast um. Atorvastatín er árangursríkt við að lækka LDL-kólesteról hjá sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun, þýði sem hefur venjulega ekki svarað fitulækkandi lyfjum.

### Verkun og öryggi

Sýnt hefur verið fram á að atorvastatín lækkar þéttni heildarkólesteróls (30% - 46%), LDL-kólesteróls (41% - 61%), apólípópróteins B (34% - 50%) og þrigglýseríða (14% - 33%), meðan það veldur mismikilli aukningu á HDL-kólesteróli og apólípópróteini A1 í rannsókn á svörum við mismunandi skömmtum. Samræmi er í þessum niðurstöðum hjá sjúklingum með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun, kólesterólhækkunarir sem ekki eru arfgengar og blandaða blóðfituhækkun, þ.m.t. sjúklingum með sykursýki, sem þarfnast ekki insúlínmeðferðar.

Sýnt hefur verið fram á að lækkun á heildarkólesteróli, LDL-kólesteróli og apólípópróteini B minnkar hættuna á hjarta- og æðasjúkdómum og fækkar dauðsföllum af þeirra völdum.

### Arfhrein ættgeng kólesterólhækkun

Í fjölsetra, 8 vikna, opinni meðferðarrannsókn (compassionate use study) með möguleika á mislöngum framlengingarfasa, voru 335 sjúklingar skráðir til þátttöku, þar af voru 89 sjúklingar greindir með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun. Hjá þessum 89 sjúklingum var meðalhlotfall lækkunar LDL-kólesteróls um 20%. Atorvastatín var gefið í skömmtum allt að 80 mg/dag.

### Æðakölkun

Í rannsókninni „Viðsnúningur æðakölkunar með kröftugri blóðfitulækkun“ (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study (REVERSAL)), voru áhrif kröftugar blóðfitulækkandi meðferðar með 80 mg atorvastatíni og hefðbundinnar blóðfitulækkandi meðferðar með 40 mg pravastatíni á kransæðakölkun metin með ómskoðun æða (Intravascular ultrasound) meðan á æðamyndatöku (angiography) stóð, hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma. Í þessari slembivalstíðblindu, fjölsetra samanburðarrannsókn voru æðar ómskoðaðar við upphaf rannsóknar (baseline) og eftir 18 mánuði hjá 502 sjúklingum. Í atorvastatínhópnum (n=253) versnaði æðakölkunin ekki.

Miðgildi breytinga sem hundraðshluti, frá upphafsgildi, á heildarrúmmáli æðakölkunarskellna (fyrsta takmark rannsóknarinnar (the primary study criteria)) var -0,4% (p=0,98) í atorvastatínhópnum og +2,7% (p=0,001) í pravastatínhópnum (n=249). Áhrif atorvastatíns samanborið við pravastatín voru tölfræðilega marktæk (p=0,02). Áhrif kröftugar blóðfitulækkandi meðferðar á endapunkta hjarta- og æðasjúkdóma (svo sem þörf á kransæðaaðgerð, hjartadrep sem ekki er banvænt, dauðsföll af völdum kransæðasjúkdóma) voru ekki athuguð í þessari rannsókn.

Í atorvastatínhópnum lækkaði LDL-kólesteról að meðaltali í 2,04 mmól/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) frá grunnlínu 3,89 mmól/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) og í pravastatínhópnum lækkaði LDL-kólesteról að meðaltali í 2,85 mmól/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) frá upphafsgildi 3,89 mmól/L ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p<0,0001). Atorvastatín lækkaði einnig marktækt, meðaltal heildarkólesteróls um 34,1% (pravastatín: -18,4%, p<0,0001), meðaltal þrigglýseríða um 20% (pravastatín: -6,8%, p<0,0009) og meðaltal apólípópróteins B um 39,1% (pravastatín: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatín jók meðal HDL-kólesteról um 2,9% (pravastatín: +5,6%, p=NS). Hjá atorvastatínhópnum varð 36,4% meðallækkun á CRP samanborið við 5,2% lækkun í pravastatínhópnum (p<0,0001).

Niðurstöður rannsóknarinnar voru fengnar með 80 mg styrkleika. Því er ekki hægt að heimfæra þær yfir á lægri styrkleika.

Öryggis- og þolferill beggja hópanna var sambærilegur.

Áhrif öflugrar blóðfitulækkunar á aðalendapunkta hjarta- og æðasjúkdóma voru ekki könnuð í þessari rannsókn. Því er klínísk þýðing þessara niðurstaðna myndgreiningar, með tilliti til fyrirbyggjandi meðferðar hjá sjúklingum með og án sögu um hjarta- og æðasjúkdóma, óþekkt.

## Brátt kransæðaheilkenni

Í MIRACL rannsókninni var lagt mat á gjöf atorvastatíns 80 mg hjá 3.086 sjúklingum (atorvastatín n=1.538; lyfleysa n= 1.548) með brátt kransæðaheilkenni (ekki-Q-bylgju hjartadrep (non-Q-wave MI) eða hvikula hjartaöng). Meðferð var hafin í bráðafasanum eftir innlögn á spítala og stóð í 16 vikur. Meðferð með 80 mg af atorvastatíni á sólarhring lengdi tímann að samsettum aðalendapunkti, sem var skilgreindur sem dauðsfall af hvaða orsökum sem var, hjartadrep án dauða (non-fatal myocardial infarction), endurlífingun eftir hjartaáfall, eða hjartaöng með einkennum blóðþurrðar í hjartavöðva sem krafðist innlagnar á spítala, sem benti til að áhætta minnkaði um 16% (p=0,048). Þetta var aðallega vegna 26% (p=0,018) færri endurinnlagna vegna hjartaangar með einkennum blóðþurrðar í hjartavöðva. Varðandi aðra seinni endapunkta eina sér voru niðurstöður ekki tölfræðilega marktækar (í heild: lyfleysa: 22,2%, atorvastatín: 22,4%).

Öryggi atorvastatíns í MIRACL rannsókninni var í samræmi við aukaverkanirnar sem lýst er í kafla 4.8

## Til varnar hjarta- og æðasjúkdómum

Áhrif atorvastatíns á kransæðasjúkdóma, banvæna og ekki banvæna, voru metin í slembaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn við lyfleysu, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Sjúklingar voru á aldrinum 40-79 ára með háþrýsting, án fyrri sögu um hjartadrep eða meðferð við hjartaöng og með TC-gildi  $\leq 6,5$  mmól/l (251 mg/dl). Allir þessir sjúklingar höfðu að minnsta kosti 3 af áður skilgreindum áhættuþáttum fyrir hjarta- og æðasjúkdómum; karlar,  $\geq 55$  ára, reykingar, sykursýki, saga um kransæðasjúkdóma hjá nákomnum ættingja, TC:HDL-C  $>6$ , æðasjúkdómar í útlimum, stækkun vinstri slegils, saga um heilablóðfall, ákvæðin frávik á hjartarafriti, próteinmiga/albúmínmiga. Ekki voru allir sjúklingarnir í rannsókninni taldir vera í mikilli áhættu á að fá hjartaáfall í fyrsta sinn.

Sjúklingar fengu blóðþrýstingslækkandi meðferð (annað hvort með amlóðipíni eða atenólóli) og annað hvort atorvastatín 10 mg á sólarhring (n=5.168) eða lyfleysu (n= 5.137)

Hlutfallsleg og alger áhættuminnkun atorvastatíns var eftirfarandi:

Kvillar	Hlutfallsleg áhættuminnkun (%)	Fjöldi tilvika (atorvastatín m.v. lyfleysu)	Alger áhættuminnkun <sup>1</sup> (%)	p-gildi
Banvænir kransæðasjúkdómar og ekki banvæn blóðþurrð í hjartavöðva	36%	100 m.v.154	1,1%	0,0005
Heildarfjöldi hjarta- og æðasjúkdóma og æðaaðgerða	20%	389 m.v.483	1,9%	0,0008
Heildarfjöldi kransæðasjúkdóma	29%	178 m.v.247	1,4%	0,0006

<sup>1</sup> Byggt á óunnum tölum um tilvik sem komu fyrir við eftirfylgni sem var að miðgildi 3,3 ár.

Heildardánartíðni og dánartíðni vegna hjarta- og æðasjúkdóma minnkaði ekki marktækt (185 samanborið við 212 tilvik, p=0,17 og 74 samanborið við 82 tilvik, p=0,51). Í greiningu á undirhópum, eftir kyni (81% karlar, 19% konur) voru hagstæð áhrif atorvastatíns staðfest hjá körlum en ekki hjá konum líklega vegna þess að færri tilvik koma fram hjá konum. Heildardánartíðni og dánartíðni af völdum hjarta- og æðasjúkdóma var hærri hjá konum (38 samanborið við 30 og 17 samanborið við 12), en munurinn var ekki marktækur. Grunnmeðferð háþrýstings hafði töluverð áhrif þar á. Aðalmarkþættir (banvænir kransæðasjúkdómar og ekki banvænt hjartadrep) voru verulega færri hjá þeim sem voru meðhöndlaðir með atorvastatíni og amlóðipíni (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008) en ekki hjá þeim sem voru meðhöndlaðir með atorvastatíni og atenólóli (HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287).

Áhrif atorvastatíns á hjarta- og æðasjúkdóma, þar með talið þá sem geta leitt til dauða, voru metin í tvíblindri, fjölsetra slembivalssamanburðarrannsókn við lyfleysu, The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 á aldrinum 40-75 ára, án sögu um

hjarta- og æðasjúkdóma og með LDL-kólesteról  $\leq 4,14$  mmól/l (160 mg/dl) og þriglýseríð  $\leq 6,78$  mmól/l (600 mg/dl). Auk þess höfðu allir sjúklingarnir að minnsta kosti einn af eftirtöldum áhættuþáttum: háþrýsting, reykingar, sjónukvilla, míkróalbúmínigu eða makróalbúmínigu.

Sjúklingar fengu annað hvort atorvastatín 10 mg á sólarhring (n=1.428) eða lyfleysu (n=1.410) og miðgildi eftirfylgni var 3,9 ár.

Hlutfallsleg og alger áhættuminnkun atorvastatíns var eftirfarandi:

Kvillar	Hlutfallsleg áhættuminnkun (%)	Fjöldi tilvika (atorvastatín m.v.lyfleysu)	Alger áhættuminnkun <sup>1</sup> (%)	p-gildi
Alvarlegir hjarta- og æðasjúkdómar (banvænt og ekki banvænt brátt hjartadrep, þögult hjartadrep, skyndidauði af völdum kransæðasjúkdóms, hvikul hjartaöng, kransæða-hjáveituaðgerð, PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty) æðaaðgerðir, heilablóðfall)	37%	83 m.v. 127	3,2 %	0,0010
Hjartadrep (banvænt og ekki banvænt brátt hjartadrep, þögult hjartadrep)	42%	38 m.v. 64	1,9%	0,0070
Heilablóðföll (banvæn og ekki banvæn)	48%	21 m.v. 39	1,3%	0,0163

<sup>1</sup> Byggt á óunnum tölum um tilvik sem komu fyrir við eftirfylgni sem var að miðgildi 3,9 ár.

Ekki kom fram neinn munur á áhrifum meðferðarinnar eftir kyni, aldri eða grunn-LDL-kólesteról gildi. Fram kom hagstæð áhættuminnkun á dauðsföllum (82 dauðsföll í lyfleysu hópnum samanborið við 61 dauðsföll í atorvastatín hópnum, p=0,0592).

### Endurtekið heilablóðfall

Áhrif atorvastatíns 80 mg á sólarhring eða lyfleysu á heilablóðfall voru metin í rannsókninni „Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)“ hjá 4.731 sjúklingi sem fékk heilablóðfall eða skammvinnt blóðþurrðarkast innan s.l. 6 mánaða og enga sögu um kransæðasjúkdóm. 60% sjúklinganna voru karlmenn, 21-92 ára (meðalaldur 63 ár), með LDL-kólesteról í upphafi að meðaltali 133 mg/dl (3,4 mmól/l). LDL-kólesteról var að meðaltali 73 mg/dl (1,9 mmól/l) meðan á meðferð með atorvastatíni stóð og 129 mg/dl (3,3 mmól/l) meðan á meðferð með lyfleysu stóð. Miðgildi eftirfylgni var 4,9 ár.

Atorvastatín 80 mg minnkaði hættuna á aðalendapunktinum, banvænu eða ekki banvænu heilablóðfalli um 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; p=0,05 eða 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; p=0,03 eftir aðlögun fyrir grunnlínuþætti) samanborið við lyfleysu. Dauðsföll af öllum orsökum voru 9,1% (216/2.365) með atorvastatíni samanborið við 8,9% (211/2.366) með lyfleysu.

Við eftirá greiningu gagna (post-hoc analysis), lækkaði atorvastatín 80 mg tíðni blóðþurrðar heilablóðfalls (218/2.365, 9,2% samanborið við 274/2.366, 11,6%, p=0,01) og jók tíðni blæðandi heilablóðfalls (55/2.365, 2,3% samanborið við 33/2.366, 1,4%, p=0,02) samanborið við lyfleysu.

- Hætta á blæðandi heilablóðfalli var meiri hjá sjúklingum sem hófu rannsóknina með sögu um blæðandi heilablóðfall (7/45 með atorvastatíni samanborið við 2/48 með lyfleysu; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57) og hætta á blóðþurrðar heilablæðingu var svipuð hjá báðum hópum (3/45 með atorvastatíni samanborið við 2/48 með lyfleysu; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).

- Hætta á blæðandi heilablóðfalli var meiri hjá sjúklingum sem hófu rannsóknina með sögu um drep í heilavef (20/708 með atorvastatíni samanborið við 4/701 með lyfleysu; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), en hætta á blóðþurrðar heilablóðfalli minnkaði einnig hjá þessum sjúklingum (79/708 með atorvastatíni samanborið við 102/701 með lyfleysu; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Hugsanlegt er að heildar líkur á heilablóðfalli séu auknar hjá sjúklingum með sögu um drep í heilavef sem fá atorvastatín 80 mg/sólarhring.

Í undirhópi sjúklinga með sögu um blæðandi heilablóðfall voru dauðsföll af öllum orsökum 15,6% (7/45) með atorvastatíni samanborið við 10,4% (5/48) með lyfleysu. Í undirhópi sjúklinga með sögu um drep í heilavef voru dauðsföll af öllum orsökum 10,9% (77/708) með atorvastatíni samanborið við 9,1% (64/701) með lyfleysu.

## Börn

### Arfblendin ættgeng kólesterólshækkun hjá börnum á aldrinum 6-17 ára

8 vikna, opin rannsókn var gerð til að meta lyfjahvörf, lyfhrif, öryggi og þol m.t.t. atorvastatíns hjá börnum og unglíngum með erfðafræðilega staðfesta arfblendna ættgenga kólesterólshækkun og grunnildi LDL-kólesteróls  $\geq 4$  mmól/l. Alls tóku 39 börn og unglíngar á aldrinum 6-17 ára þátt í rannsókninni. Í hópi A voru 15 börn á aldrinum 6-12 ára sem voru á 1. stigi á Tanner kvarða. Í hópi B voru 24 börn á aldrinum 10-17 ára á  $\geq 2$ . stigi á Tanner kvarða.

Upphafsskammtur var 5 mg atorvastatín tuggutöflur á sólarhring í hópi A og 10 mg atorvastatín töflur á sólarhring í hópi B. Tvöfalda mátti atorvastatín skammtinn ef einstaklingur hafði ekki náð markmiðinu LDL-kólesteróli  $< 3,35$  mmól/l á 4. viku ef atorvastatín þoldist vel.

Meðalgildi LDL-kólesteróls, heildarkólesteróls, VLDL-kólesteróls og Apo B minnkuðu í 2. viku hjá öllum einstaklingunum. Hjá einstaklingunum sem fengu tvöfaldan skammt varð lækkunin enn meiri jafnvel eftir 2 vikur, við fyrsta mat eftir að skammturinn var aukinn. Meðalprósentulækkun fitugilda var sambærileg hjá báðum hópunum óháð því hvort einstaklingar héldu áfram á upphafsskammti eða tvöfölduðu upphafsskammtinn. Í 8. viku var breytingin á LDL-kólesteróli að meðaltali 40 % frá upphafsgildi og breytingin á heildarkólesteróli að meðaltali 30% frá upphafsgildi óháð því hve útsetningin fyrir lyfinu var mikil.

Í annarri opinri klínískri rannsókn, þar sem allir fengu sömu meðferð, fengu 271 stúlkur og drengir með arfblendna ættgenga kólesterólshækkun, á aldrinum 6-15 ára, meðferð með atorvastatíni í allt að 3 ár. Inntökuskilyrði voru staðfest arfblendin ættgeng kólesterólshækkun og LDL-kólesteról  $\geq 4$  mmól/l (u.þ.b. 152 mg/dl) við upphaf rannsóknarinnar. Klíníska rannsóknin náði til 139 barna á Tanner-þroskastigi 1 (almennt á aldrinum 6-10 ára). Upphafsskammtur af atorvastatíni fyrir börn yngri en 10 ára var 5 mg (sem tuggutafla) 1 sinni á dag. Upphafsskammtur af atorvastatíni fyrir börn 10 ára og eldri var 10 mg 1 sinni á dag. Auka mátti skammta hjá öllum börnum til að ná markmiðinu sem var  $< 3,35$  mmól/l LDL-kólesteról. Vegið meðaltal hjá börnum á aldrinum 6-9 ára var 19,6 mg, en hjá börnum 10 ára og eldri var það 23,9 mg.

Meðalgildi LDL-kólesteróls í upphafi (+/- staðalfrávik) var 6,12 (1,26) mmól/l, sem jafngildir u.þ.b. 233 (48) mg/dl. Sjá allar niðurstöður í töflu 3 hér fyrir neðan.

Gögnin sýndu engin áhrif atorvastatíns á neinar breytur fyrir vöxt eða þroska (t.d. hæð, þyngd, líkamsþyngdarstuðul (BMI), Tanner-stig eða mat rannsakaða á heildarþroska) hjá börnum með arfblendna ættgenga kólesterólshækkun, sem fengu meðferð með atorvastatíni í þau 3 ár sem klíníska rannsóknin stóð. Rannsakendur sáu heldur engin áhrif af hæð, þyngd eða BMI eftir aldri eða kyni.

**Tafla 3 Blóðfitulækkandi áhrif atorvastatíns hjá ungum drengjum og stúlkum með arfblendna ættgenga kólesterólshækkun (mmól/l)**

Tími	N	Heildar-kólesteról	LDL-C (stakur skammtur)	HDL-C (stakur skammtur)	Þríglýseríðar (stakur skammtur)	Apólípó-prótein-B

		(stakur skammtur)				(stakur skammtur) g/l
Upphaf	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Mánuður 30	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
Mánuður 36/ET	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

LDL-C = *Low density lipoprotein cholesterol*-C; HDL-C = *High density lipoprotein cholesterol*-C; Mánuður 36/ET = gögn fyrir síðustu komu sjúklunga sem hættu þátttöku áður en áætlaðir 36 mánuðir voru liðnir, auk gagna fyrir sjúklunga sem luku öllum 36 mánuðum klínísku rannsóknarinnar.

\* N fyrir þessa breyту var 207  
\*\* N fyrir þessa breyту var 270  
\*\*\* N fyrir þessa breyту var 243

### Arfblendin ættgenga kólesterólhækkun hjá börnum á aldrinum 10-17 ára

Í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem síðan var fylgt eftir með opnum fasa var 187 drengjum og stúlkum, sem byrjaðar voru á blæðingum, á aldrinum 10-17 ára (meðalaldur 14,1 ár) með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun eða alvarlega kólesterólhækkun slembiraðað í hóp sem fengu atorvastatín (n=140) eða lyfleysu (n=47) í 26 vikur og eftir þann tíma fengu báðir hóparnir atorvastatín í 26 vikur. Skammtur atorvastatíns var 10 mg (einu sinni á sólarhring) fyrstu 4 vikurnar og síðan stækkaður upp í 20 mg ef LDL-kólesterólgildi var > 3,36 mmól/l. Fyrstu 26 vikurnar í tvíblinda fasanum lækkaði atorvastatín plasmabéttni heildarkólesteróls, LDL-kólesteróls, þríglýseríða og apólípópróteins B marktækt. Í 26 vikna tvíblinda fasanum var meðalgildi LDL-kólesteróls í atorvastatín hópnum 3,38 mmól/l (á bilinu: 1,81-6,26 mmól/l) samanborið við 5,91 mmól/l (á bilinu: 3,93-9,96 mmól/l) í lyfleysuhópnum.

Í viðbótarrannsókn hjá börnum þar sem gerður var samanburður á atorvastatíni og colestipól hjá sjúklingum á aldrinum 10-18 ára, sem voru með kólesterólshækkun, kom fram að atorvastatín (n=25) olli marktækri lækkun á LDL-kólesterólgildum á 26. viku (p<0,05) samanborið við colestipól (n=31).

Í sérstakri meðferðarrannsókn (compassionate use study) hjá sjúklingum með alvarlega kólesterólshækkun (þ.m.t. arfhreina kólesterólshækkun) tóku þátt 46 börn og unglíngar sem fengu meðferð með atorvastatíni þar sem skammtar voru stilltir m.t.t. svörunar (sumir sjúklinganna fengu 80 mg af atorvastatíni á sólarhring). Rannsóknin stóð yfir í 3 ár: LDL-kólesteról lækkaði um 36%.

Langtímaáhrif atorvastatínmeðferðar í barnæsku til að draga úr sjúkdómum og dánartíðni á fullorðinsárum hafa ekki verið rannsökuð.

Lyfjastofnun Evrópu hefur veitt undanþágu frá þeirri skyldu að leggja fram niðurstöður rannsóknarinnar á atorvastatíni hjá börnum, frá fæðingu að 6 ára aldri, á meðferð gegn arfblendinni kólesterólshækkun og hjá börnum og unglíngum, frá fæðingu að 18 ára aldri, sem fengu meðferð gegn arfhreinni ættgengri kólesterólshækkun, blandaðri kólesterólshækkun, frumkominni (primary) kólesterólshækkun og til varnar gegn hjarta- og æðasjúkdómum (sjá upplýsingar um notkun hjá börnum og unglíngum í kafla 4.2).

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog

Atorvastatín frásogast hratt eftir inntöku; hámarksplasmabéttni (C<sub>max</sub>) kemur fram innan 1 til 2 klst. Það magn sem frásogast eykst í réttu hlutfalli við skammt atorvastatíns. Aðgengi atorvastatíns eftir inntöku filmuhúðaðra taflna er 95% til 99% miðað við aðgengi þess úr atorvastatín mixtúru, lausn. Heildaraðgengi atorvastatíns er um 12% og almennt aðgengi HMG CoA redúktasa hemils verkunar er um 30%. Lágt almennt aðgengi er rakið til úthreinsunar sem verður fyrst í slímu meltingarvegar og/eða vegna umbrota við fyrstu umferð um lifur.

## Dreifing

Meðaldreifingarrúmmál atorvastatíns er um 381 lítrar. Atorvastatín er  $\geq 98\%$  bundið plasmapróteinum.

## Umbrot

Atorvastatín umbrotnar fyrir áhrif cytókróm P450 3A4 í ortó- og parahýdroxýleraðar afleiður og ýmis beta-oxunarefni. Auk annarra ferla eru þessi efnasambönd umbrotin frekar með glúkúróneringu. *In vitro* hamla ortó- og parahýdroxýleruðu umbrotsefnin HMG CoA redúktasa í sama mæli og atorvastatín. Um 70% af hömlunaryrkni HMG CoA redúktasa í blóði má rekja til virkra umbrotsefna.

## Brotthvarf

Brotthvarf atorvastatíns er aðallega með galli eftir umbrot í eða utan lifrar. Hins vegar virðist atorvastatín ekki að marki fara í garna-lifrar hringrás (enterohepatic recirculation). Meðalhelmingunartími brotthvarfs atorvastatíns í plasma hjá mönnum er um 14 klst. Helmingunartími á hömlunaryrkni HMG CoA redúktasa er um 20-30 klst., vegna framlags virkra umbrotsefna.

Atorvastatín er hvarfefni lifrarfrumu-flutningskerfanna, lífræna anjónflutningspólýpeptíðsins 1B1 (OATP1B1) og 1B3 (OATP1B3) flutningskerfisins. Umbrotsefni atorvastatíns eru hvarfefni OATP1B1. Atorvastatín reynist einnig vera hvarfefni útflæðisflutningskerfanna P-glýkópróteins (P-gp) og viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP), sem geta takmarkað frásog atorvastatíns í meltingarvegi og útskilnað þess með galli.

## Sérstakir sjúklingahópar

*Aldraðir:* Plasmabéttni atorvastatíns og virkra umbrotsefna þess er hærri hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum en hjá ungum fullorðnum, en verkun á blóðfitu er sambærileg við það sem sést hjá yngri sjúklingahópum.

*Börn:* Í opinni 8 vikna rannsókn á atorvastatíni hjá sjúklingum (á aldrinum 6-17 ára) með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun og upphafsgildi LDL-kólesteróls  $\geq 4$  mmól/l, fengu börn á 1. stigi Tanner kvarða (n=15) meðferð með 5 eða 10 mg tuggutöflum og börn á  $\geq 2$ . stigi Tanner kvarða (n=24) meðferð með 10 eða 20 mg filmuhúðuðum töflum einu sinni á dag. Líkamsþyngd var eina marktæka breytan (covariate) sem haft gæti áhrif á svörum í lyfjahvarfalíkaninu fyrir atorvastatín. Sýnileg úthreinsun atorvastatíns eftir inntöku, hjá börnum, virtist vera sambærileg og hjá fullorðnum samkvæmt mati sem tók mið af líkamsþyngd. Sambærileg lækkun LDL-kólesteróls og heildarkólesteróls kom fram á öllu skammtabili atorvastatíns og o-hýdroxýatorvastatíns.

*Kyn:* Béttni atorvastatíns og virkra umbrotsefna þess hjá konum er öðruvísi en hjá körlum (Konur: C<sub>max</sub> um 20% hærri og AUC um 10% lægri). Þessi munur hefur ekki klíniska þýðingu, sem leiðir til þess að enginn marktækur klíniskur munur er á verkun á blóðfitu milli karla og kvenna.

*Skert nýrnastarfsemi:* Nýrnasjúkdómar hafa engin áhrif á plasmabéttni atorvastatíns og virkra umbrotsefna eða verkun þeirra á blóðfitu.

*Skert lifrarstarfsemi:* Plasmabéttni atorvastatíns og virkra umbrotsefna þess hækkar verulega (C<sub>max</sub> u.þ.b. 16-falt og AUC 11-falt) hjá sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm af völdum áfengisneyslu (Child-Pugh B).

*SLC1B1 fjölbreytileiki:* OATP1B1 flutningsprótein tekur þátt í upptöku allra HMG-CoA redúktasahemla, þ.m.t. atorvastatíns, í lifur. Hjá sjúklingum með SLC1B1 fjölbreytileika er hætta á aukinni útsetningu fyrir atorvastatíni, sem getur valdið aukinni hættu á rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.4). Fjölbreytileiki í geninu sem tjáir (gene encoding) OATP1B1 (SLC1B1 c.521CC) tengist 2,4 sinnum hærri útsetningu (AUC) fyrir atorvastatíni en hjá einstaklingum án afbrigðis þessarar arfgerðar

(c.521TT). Erfðafræðilega skert upptaka atorvastatíns í lifur er einnig hugsanleg hjá þessum sjúklingum. Hugsanlegar afleiðingar á verkun eru ekki þekktar.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Svörun prófa fyrir stökkbreytandi og litningasundrandi eiginleikum atorvastatíns var neikvæð í samstæðu 4 *in vitro* prófa og 1 *in vivo* prófun. Atorvastatín reyndist ekki krabbameinsvaldur hjá rottum, en við háa skammta hjá músum (sem ollu 6-11 földu AUC0-24 klst. sem næst hjá mönnum við hæstu ráðlagða skammta) komu fram lifrarfrumukirtilæxli hjá karldýrum og lifrarfrumukrabbamein hjá kvendýrum.

Vísbendingar úr dýrarannsóknnum sýna að HMG-CoA redúktasahemlar geta haft áhrif á þroska fósturvísa eða föstra. Atorvastatín hafði engin áhrif á frjósemi hjá rottum, kaninum og hundum og var ekki vansköpunarvaldur, hins vegar komu fram eiturverkanir á fóstur við skammta sem höfðu eiturverkanir á móður hjá rottum og kaninum. Þroska rottunga seinkaði og lifun eftir fæðingu minnkaði við útsetningu mæðra fyrir háum skömmtum af atorvastatíni. Vísbendingar eru um flutning um fylgju hjá rottum. Hjá rottum er þéttni atorvastatíns í plasma svipuð og í mjólk. Ekki er vitað hvort atorvastatín eða umbrotsefni þess eru skilin út í brjóstamjólk.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E 460)

Kalsíumkarbónat (E 170)

Maltósi

Natríumkroskarmellósi (E 466)

Pólýsorbit 80 (E 433)

Magnesíum álmetasilíkat

Magnesíumsterat (E 470b)

#### Töfluhúð

Hyprómellósi (E 464)

Hýdroxýprópýlsellulósi (E 463)

Tríetýlsítrat (E 1505)

Pólýsorbit 80 (E 433)

Títantvíoxíð (E171)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

PVC/PVDC-ál þynnupakkning: 30 mánuðir

PA/Al/PVC-Al þynnupakkning: 3 ár

HDPE töfluglas: 3 ár

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

PA/Al/PVC-Al þynnupakkning sem inniheldur 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 eða 100, 105 filmuhúðaðar töflur og stakskammta þynnupakkning sem inniheldur 10x1, 14x1, 15x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1 eða 105x1 filmuhúðaðar töflur.

PVC/PVDC-ál þynnupakkning sem inniheldur 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 eða 105 filmuhúðaðar töflur.

[10 mg og 40 mg]

HDPE töfluglas með PP loki sem inniheldur 28, 30, 50, 90, 100, 120, 250 eða 500 filmuhúðaðar töflur.

[20 mg]

HDPE töfluglas með PP loki sem inniheldur 28, 30, 50, 90, 100, 120, 250, 500 eða 1000 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

10 mg: IS/1/24/142/01  
20 mg: IS/1/24/142/02  
40mg: IS/1/24/142/03

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. október 2024.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

3. nóvember 2025.