

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Zarator 10 mg filmuhúðaðar töflur
Zarator 20 mg filmuhúðaðar töflur
Zarator 40 mg filmuhúðaðar töflur
Zarator 80 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg atorvastatín (sem atorvastatínkalsíumþríhýdrat).
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg atorvastatín (sem atorvastatínkalsíumþríhýdrat).
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg atorvastatín (sem atorvastatínkalsíumþríhýdrat).
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 80 mg atorvastatín (sem atorvastatínkalsíumþríhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 10 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 27,25 mg laktósaeinhýdrat og 0,00004 mg bensósýru.
Hver 20 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 54,50 mg laktósaeinhýdrat og 0,00008 mg bensósýru.
Hver 40 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 109,00 mg laktósaeinhýdrat og 0,00016 mg bensósýru.
Hver 80 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 218,00 mg laktósaeinhýdrat og 0,00032 mg bensósýru.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar kringlóttar (5,6 mm) filmuhúðaðar töflur merktar „10“ á annarri hliðinni og „ATV“ á hinni hliðinni.

Hvítar kringlóttar (7,1 mm) filmuhúðaðar töflur merktar „20“ á annarri hliðinni og „ATV“ á hinni hliðinni.

Hvítar kringlóttar (9,5 mm) filmuhúðaðar töflur merktar „40“ á annarri hliðinni og „ATV“ á hinni hliðinni.

Hvítar kringlóttar (11,9 mm) filmuhúðaðar töflur merktar „80“ á annarri hliðinni og „ATV“ á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Kólesterólhækkun

Zarator er ætlað 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, ættgenga kólesterólhækkun (arfblendna), eða blandaða blóðfituhækkun (svo sem IIa- og IIb-gerð skv. flokkun Fredericksons), þegar viðunandi árangur hefur ekki náðst með sérstöku mataræði eða öðrum ráðstöfunum en lyfjagjöf.

Zarator er einnig ætlað til lækkunar á heildarkólesteróli og LDL-kólesteróli hjá fullorðnum með arfhreina (homozygot), ættgenga kólesterólhækkun sem viðbót við aðra blóðfitulækkandi meðferð (t.d. LDL-blóðhreinsun (apheresis)) eða ef slík meðferð er ekki tiltæk.

Til varnar hjarta- og æðasjúkdómum

Sem viðbót til að leiðrétta aðra áhættuþætti og til varnar hjarta- og æðasjúkdómum hjá sjúklingum sem eru taldir vera í mikilli áhættu á að fá hjartaáfall í fyrsta skipti (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

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

Skammta skal ákveða fyrir hvern einstakling með tilliti til upphaflegs LDL-kólesterólgildis, markmiði meðferðarinnar og svörun sjúklings.

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

Frumkomin kólesterólhækkun og blönduð (samsett) blóðfituhækkun

Hæfilegur skammtur handa flestum sjúklingum er 10 mg Zarator einu sinni á sólarhring. Árangur kemur greinilega í ljós innan tveggja vikna og hámarkssvörun næst venjulega innan fjögurra vikna. Svörunin helst í horfinu við langtímameðferð.

Arfblendin ættgeng kólesterólhækkun

Upphafsskammtur er 10 mg Zarator á sólarhring. Skammta skal ákveða fyrir hvern einstakling og aðlaga (leiðrétta) með 4 vikna millibili í allt að 40 mg á sólarhring. Síðan má auka skammt annað hvort í 80 mg hámarksskammt á sólarhring eða gefa 40 mg af atorvastatín einu sinni á sólarhring og gallsýrubindandi lyf samhliða.

Arfhrein ættgeng kólesterólhækkun

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1).

Sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun er gefið atorvastatín í 10-80 mg skömmtum á sólarhring (sjá kafla 5.1). Atorvastatín skal nota til viðbótar annarri blóðfitulækkandi meðferð (t.d. LDL-blóðhreinsun (apheresis)) eða ef slík meðferð er ekki tiltæk.

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

Ekki þarf að breyta skömmtum (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarástarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun Zarator hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Zarator skal ekki nota handa sjúklingum með virkan lifrarsjúkdóm (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 atorvastatínskammturinn ekki vera stærri en 20 mg/sólarhring (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 er svipuð og hjá öðrum fullorðnum.

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

Zarator er til inntöku. Sólarhringsskammt á að taka í einu lagi, en hann má taka hvenær sólarhringsins sem er með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

Zarator er ekki ætlað til notkunar hjá sjúklingum:

- sem hafa ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- sem eru með virkan lifrarsjúkdóm eða óskýrða viðvarandi hækkun á transamínösum í sermi þar sem hækkunin er meiri en þreföld efri eðlileg mörk;
- á meðgöngu, við brjóstgjöf og hjá 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 meðan á meðferð stendur. Gera skal prófanir á lifrarstarfsemi sjúklinga ef teikn eða einkenni um hugsanlegar lifrarskemmdir koma fram. Hækki transamínasagildi skal fylgjast með sjúklingum þar til gildi verða eðlileg. Hækki transamínasar meira en þrefalt miðað við efri eðlileg mörk er mælt með því að minnka skammta eða stöðva Zarator gjöf (sjá kafla 4.8).

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

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

Við eftirágreiningu gagna (post-hoc analysis) á slags-undirgerð hjá sjúklingum án blóðþurrðar í hjarta, sem nýlega höfðu fengið slag eða skammvinnt blóðþurrðarkast í heila, var tíðni blæðingarslags hærrí hjá sjúklingum sem fengu atorvastatín 80 mg, samanborið við lyfleysu. Einkum var greint frá aukinni tíðni hjá sjúklingum sem voru með blæðingarslag eða drep í heilavef (lacunar infarct) við upphaf rannsóknar.

Hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið blæðingarslag eða drep í heilavef var hlutfall áhættu/ávinninga fyrir atorvastatín 80 mg óþekkt. Meta skal vandlega hugsanleg líkurnar á blæðingarslagi áður en meðferð hefst (sjá kafla 5.1).

Áhrif á beinagrindarvöðva

Atorvastatín, eins og aðrir HMG CoA redúktasahemlar, getur í einstaka tilvikum haft áhrif á beinagrindarvöðva og valdið vöðvaþrautum, vöðvaþrota og vöðvakvillum sem geta leitt til rákvöðvalýsu, sem er lífshættulegt ástand sem einkennist af hækkuðun CPK-gildum (meiri en tífföld efri eðlileg mörk), vöðvarauða í blóði (myoglobinaemia) og vöðvarauðamigu (myoglobinuria) sem getur valdið nýrnabilun.

Örsjaldan hefur verið greint frá tilvikum um ónæmismiðlaðan vöðvakvilla með drep (immune-mediated necrotizing myopathy), meðan á meðferð með tilteknum statínum stendur eða eftir að henni lýkur. Klínísk einkenni ónæmismiðlaðs vöðvakvilla með drep eru þrálátt máttleysi í nærlægum (proximal) vöðvum og hækkuð gildi kreatínkínasa í sermi, sem haldast þrátt fyrir að meðferð með statíni sé hætt, mótefni gegn HMG CoA redúktasa séu til staðar og ástandið batni við notkun ónæmisbælandi lyfja.

Áður en meðferð hefst

Atorvastatín skal nota með varúð hjá sjúklingum sem eru útsettir fyrir rákvöðvalýsu. Mæla á kreatínfosfókínasagildi (CPK-gildi) áður en meðferð með statínum hefst, þegar um er að ræða:

- Skerta nýrnastarfsemi.
- Skjaldvakabrest.
- Einstaklings- eða fjölskyldusögu um arfgenga vöðvakvilla.
- Ef vöðvakvillar hafa komið fram eftir fyrri notkun statína eða fíbrata.
- Fyrri sögu um lifrabílu og/eða þegar um mikla alkóhólneyslu er að ræða.
- Aldraða (70 ára og eldri), meta skal þörf fyrir slíka mælingu, ef fyrrgreindir áhættuþættir rákvöðvalýsu er til staðar.
- Við aðstæður þar sem hætta er á hækkuðum plasmagildum eins og við milliverkanir (sjá kafla 4.5) og hjá sérstökum hópum þ.m.t. erfðafræðilegum undirhópum (sjá kafla 5.2).

Í þessum tilvikum þarf að íhuga vandlega hugsanlegt ávinning umfram áhættu meðferðarinnar og mælt er með nákvæmu klínísku eftirliti.

Ef CPK gildi er marktækt hátt (meira en fimmföld efri eðlileg mörk) skal ekki hefja meðferð.

Mælingar kreatínfosfókínasa (CPK)

Ekki á að mæla CPK í kjölfar erfiðra æfinga, eða ef einhver þáttur er til staðar sem líklegur er til að hækka CPK-gildið, vegna þess að það gerir túlkun erfiða. Ef CPK-gildi er marktækt hátt (meira en fimmföld efri eðlileg mörk) á að endurtaka mælingu eftir 5-7 daga til staðfestingar.

Meðan á meðferð stendur

- Gera þarf sjúklingum grein fyrir mikilvægi þess að tilkynna strax ef þeir finna fyrir vöðvaverkjum, krömpum eða máttleysi sérstaklega ef lasleiki eða hiti fylgir.
- Ef þessi einkenni koma fram meðan á atorvastatín meðferð stendur, skal mæla CPK-gildi og ef það reynist marktækt hækkað (meira en fimmföld efri eðlileg mörk) skal hætta meðferð.
- Ef einkenni frá vöðvum eru alvarleg eða valda daglegum óþægindum skal íhuga að hætta meðferð, jafnvel þótt CPK-gildi reynist ekki vera hærrí en fimmföld efri eðlileg mörk.
- Ef einkenni hverfa og CPK-gildi verður eðlilegt skal íhuga að hefja aftur meðferð atorvastatíns eða annars statíns, þá með lögsta skammti og undir nákvæmu eftirliti.

- Ef klínísk merki um hækkað CPK-gildi (meira en tíföld efri eðlileg mörk) eða rákvöðvalýsu eða grunur um rákvöðvalýsu koma fram á að hætta meðferð atorvastatíns.

Samhliðameðferð með öðrum lyfjum

Líkur á rákvöðvalýsu eru auknar þegar atorvastatín er gefið samhliða lyfjum sem geta aukið plasmabéttni atorvastatíns, eins og öflugum CYP3A4-hemlum eða flutningsprótein hemlum (t.d. ciklósporíni, telitrómýsíní, klaritrómýsíní, delavirdíni, stiripentóli, ketókónazóli, vorikónazóli, ítrakónazóli, pósakónazóli, letermovíri og HIV-próteasahemlum þ. á m. rítonavíri, lopinavíri, atazanavíri, indinavíri, darúnnavíri, tipranavíri/ritonavíri o.fl.). Líkur á vöðvakvillum geta einnig aukist við samhliðanotkun með gemfibrózíli og öðrum fibrínsýruafleiðum, veirulyfjum til meðferðar við lifrabólgu C (HCV) (t.d. boceprevíri, telaprevíri, elbasvíri/grazoprevíri, ledípasvíri/sófosbúvíri), erytrómýsíní, níasíní eða ezetimíbi. Ef mögulegt er, skal íhuga annars konar meðferðir (án milliverkana) í stað þessara lyfja.

Í þeim tilfellum þar sem samhliðagjöf þessara lyfja með atorvastatíní er nauðsynleg, skal meta ávinning/áhættu samhliðameðferðar vandlega. Ráðlagðir eru lægri upphafsskammtar af atorvastatíní, þegar sjúklingar fá lyf sem auka þéttni atorvastatíns í plasma. Minnka skal upphafsskammt atorvastatíns og hafa viðeigandi klínískt eftirlit með sjúklingum með tilliti til öflugra CYP3A4 hemla (sjá kafla 4.5).

Hætta á vöðvakvillum og/eða rákvöðvalýsu getur verið aukin við samhliða notkun HMG-CoA redúktasahemla (t.d. atorvastatíns) og daptómýcíns (sjá kafla 4.5). Íhuga skal að gera hlé á notkun Zarator hjá sjúklingum sem taka daptómýcín, nema ávinningurinn af samhliða notkun sé meiri en áhættan. Ef ekki verður komist hjá samhliða notkun skal mæla kreatínkínasagildi 2–3 sinnum í viku og fylgjast náið með því hvort fram komi teikn eða einkenni sem geta bent til vöðvakvilla.

Ekki má nota atorvastatín meðan á altækri meðferð með fúsídínsýru stendur eða í 7 daga eftir að henni lýkur. Ef altæk meðferð með fúsídínsýru er nauðsynleg á að gera hlé á meðferð með statínnum allan tímann meðan á henni stendur. Sést hafa tilvik rákvöðvalýsu (sum banvæn) hjá sjúklingum sem fengu fúsídínsýru og statín samhliða (sjá kafla 4.5). Upplýsa á sjúklinga um að þeir eigi að leita læknis tafarlaust ef þeir finna fyrir máttleysi, verkjum eða eymslum í vöðvum.

Hefja má meðferð með statínnum á ný 7 dögum eftir síðasta skammt af fúsídínsýru.

Í sérstökum tilvikum, þar sem löng altæk meðferð með fúsídínsýru er nauðsynleg, t.d. við meðferð við alvarlegum sýkingum, á að meta þörf fyrir samhliðameðferð með Zarator og fúsídínsýru í hverju tilviki fyrir sig og fylgjast vandlega með sjúklingum.

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).

Millivefslungnasjúkdómur

Í undantekningartilvikum hefur verið greint frá millivefslungnasjúkdómi við notkun statína, einkum við langtíma meðferð (sjá kafla 4.8). Einkennin geta verið andnauð, hósti án uppgangs og versnun almennrar heilsu (þreyta, þyngdartap og hiti). Ef grunur leikur á að sjúklingur sé haldinn millivefslungnasjúkdómi skal hætta meðferð með statínnum.

Sykursýki

Nokkrar vísbendingar hafa komið fram um að statín geti hækkað blóðsykur og hjá sumum sjúklingum, í áhættuhópi á að fá sykursýki, getur blóðsykurshækkunin orðið það mikil að þörf sé á viðeigandi meðferð við sykursýki. 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 með sjúklingum í áhættuhópi (fastandi blóðsykur 5,6 til 6,9 mmól/l, BMI > 30kg/m², hækkuð þríglýseríð, háþrýstingur) bæði klínískt og með mælingum í samræmi við gildandi leiðbeiningar.

Vöðvaslensfár

Í nokkrum tilvikum hefur verið tilkynnt um að statín hafi kallað fram eða valdið versnun á vöðvaslensfári sem fyrir er eða augneinkennum vöðvaslensfárs (sjá kafla 4.8). Hætta skal notkun Zarator ef einkenni versna. Tilkynnt hefur verið um að einkenni komi aftur fram þegar gjöf sama eða annars statíns er endurtekin.

Hjálparefni

Zarator inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

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

10 mg töflur

Lyfið inniheldur 0,00004 mg af bensósýru í hverri töflu.

20 mg töflur

Lyfið inniheldur 0,00008 mg af bensósýru í hverri töflu.

40 mg töflur

Lyfið inniheldur 0,00016 mg af bensósýru í hverri töflu.

80 mg töflur

Lyfið inniheldur 0,00032 mg af bensósýru í hverri töflu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif lyfja sem gefin eru samhliða atorvastatíni

Atorvastatín umbrotar fyrir áhrif cytókróm 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 útflæðisferjanna P-glykópróteins (P-gp) og viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP), sem geta takmarkað frásog atorvastatíns í meltingarvegi og útskilnað þess með galli (sjá kafla 5.2). Samhliðagjöf lyfja sem hamla CYP3A4 eða flutningsprótein getur því leitt til aukinnar plasmabéttni atorvastatíns og aukið hættu á vöðvakvilla. Hættan getur einnig aukist ef atorvastatín er gefið samhliða öðrum lyfjum sem hugsanlega geta valdið vöðvakvilla, eins og fíbrínsýruafleiðum og ezetimíbi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

CYP 3A4 hemlar

Sýnt hefur verið fram á að öflugir CYP3A4 hemlar auka greinilega þéttni atorvastatíns (sjá töflu 1 og nákvæmar upplýsingar hér fyrir neðan). Forðast skal samhliðagjöf öflugra CYP3A4 hemla (t.d. ciklósporíns, telitrómýcíns, klaritrómýsíns, delavirdíns, stiripentóls, ketokónazóls, vorikónazóls, itrakónazóls, posakónazóls, sumra veirulyfja sem notuð eru til meðferðar við lifrabólgu C (HCV) (t.d. elbasvír/grazoprevír) og HIV-próteasahemla þ. á m. ritónavírs, lópínavírs, atazanavírs, indinavírs, darunavírs o.fl.) ef mögulegt er. Í tilvikum þar sem ekki verður komist hjá samhliðagjöf þessara lyfja með atorvastatíni skal íhuga minni upphafs- og hámarksskammta atorvastatíns og viðeigandi klínískt eftirlit með sjúklingnum er ráðlagt (sjá töflu 1).

Meðal öflugir CYP3A4 hemlar (t.d. erytrómýcín, diltíazem, verapamíl og flúkónazól) geta aukið plasmabéttni atorvastatíns (sjá töflu 1). Greint hefur verið frá aukinni hættu á vöðvakvilla við notkun erytrómýcíns samhliða statínum. Ekki hafa verið framkvæmdar milliverkanarannsóknir til að meta áhrif amíódaróns eða verapamíls á atorvastatín. Bæði amíódarón og verapamíl eru þekktir hemlar CYP3A4 og getur samhliða notkun atorvastatíns leitt til aukinnar útsetningar fyrir atorvastatíni. Því skal íhuga minni hámarksskammt af atorvastatíni og viðeigandi klínískt eftirlit með sjúklingum er ráðlagt þegar lyfið er notað samhliða meðal öflugum CYP3A4 hemlum. Viðeigandi klínískt eftirlit er ráðlagt eftir upphaf meðferðar eða eftir að skammtar hemilsins hafa verið aðlagðir.

CYP3A4 virkjar

Samhliðagjöf atorvastatíns með cýtókróm P450 3A virkjum (t.d. efavírenz, rifampicín, jónsmessurunni/jóhannesarjurt) getur leitt til mismikillar lækkunar á plasmabéttni atorvastatíns. Vegna tvíþættra milliverkana rifampicíns (cýtókróm P450 3A virkjun og hömlun OATP1B1- lifrarfrumu upptöku flutningskerfisins) er samhliðagjöf atorvastatíns og rifampicíns ráðlögð, vegna þess að seinkuð gjöf atorvastatíns eftir rifampicín gjöf er tengt marktækri lækkun á plasmabéttni atorvastatíns. Áhrif rifampicíns á atorvastatín þéttni í lifrarfrumum er hinsvegar ekki þekkt og ef ekki er komist hjá samhliðagjöf skal hafa nákvæmt eftirlit með sjúklingum varðandi verkun.

Flutningshemlar

Hemlar flutningspróteina geta aukið altæka útsetningu atorvastatíns. Bæði ciklósporín og letermovír eru flutningshemlar sem tengjast dreifingu og brotthvarfi atorvastatíns, t.d. OATP1B1/1B3, P-gp og BCRP sem leiðir til aukinnar altækrar útsetningar atorvastatíns (sjá töflu 1). Áhrif hömlunar lifrarfrumu upptöku flutningskerfisins á útsetningu atorvastatíns í lifrarfrumum er óþekkt. Ef ekki verður komist hjá samhliðagjöf er ráðlagt að minnka skammta og hafa klínískt eftirlit með áhrifum (sjá töflu 1).

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

Gemfíbrózíl/fibrínsýruafleiður

Notkun fíbrata eingöngu er einstaka sinnum tengd við vöðvakvilla, þ.m.t. rákvöðvalýsu. Hætta á vöðvakvilla getur aukist við samhliða notkun fíbrínsýruafleiða og atorvastatín. Ef ekki verður komist hjá samhliðagjöf skal nota minnsta virka skammt atorvastatíns og hafa skal viðeigandi eftirlit með sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Ezetímíb

Notkun ezetimíbs eingöngu er tengt vöðvakvilla, þ. á m. rákvöðvalýsu. Hætta á vöðvakvilla getur því aukist við samhliða notkun ezetimíbs og atorvastatíns. Viðeigandi klínískt eftirlit þessara sjúklinga er ráðlagt.

Colestipól

Plasmabéttni atorvastatíns og virkra niðurbrotsefna var lægri (hlutfall af heildarþéttni atorvastatíns: 0,74) þegar colestipól var gefið samhliða Zarator. Hinsvegar voru lípíða áhrif meiri þegar Zarator og colestipól voru gefin samhliða en þegar annað lyfið var gefið eingöngu.

Fúsídínsýra

Aukin hætta getur verið á vöðvakvilla, þ.m.t. rákvöðvalýsu, við notkun statína samhliða altækri meðferð með fúsídínsýru. Verkunarháttur þessarar milliverkunar (varðandi lyfhrif, lyfjahvörf eða hvort tveggja) er ekki þekktur. Sést hafa tilvik rákvöðvalýsu (sum banvæn) hjá sjúklingum sem fengu þessi lyf samhliða.

Ef altæk meðferð með fúsídínsýru er nauðsynleg á að gera hlé á meðferð með atorvastatín allan tímann meðan á henni stendur (sjá 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.

Daptómýcín

Tilkynnt hefur verið um tilfelli vöðvakvilla og/eða rákvöðvalýsu við gjöf HMG-CoA redúktasahemla (t.d. atorvastatíns) samhliða daptómýcín. Ef ekki verður komist hjá samhliða gjöf er mælt með viðeigandi klínísku eftirliti (sjá kafla 4.4).

Áhrif atorvastatíns á lyf sem gefin eru samhliða

Digoxín

Þegar margir skammtar af digoxíni og atorvastatín 10 mg voru gefnir samhliða jókst þéttni digoxíns við jafnvægi lítillega. Hafa skal viðeigandi eftirlit með sjúklingum sem taka digoxín.

Getnaðarvarnalyf til inntöku

Samhliðagjöf Zarator og getnaðarvarnalyfja til inntöku jók plasmabéttni noretíndróns og etínýlestradíóls.

Warfarín

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum í langtímameðferð með warfarín sem fengu atorvastatín 80 mg á sólarhring samhliða warfaríni stýttist prótombíntími lítillega, eða um 1,7 sekúndu á fyrstu 4 dögum meðferðarinnar, en varð aftur eðlilegur innan 15 daga. Þrátt fyrir að einungis hafi verið greint frá örfáum klínískt mikilvægum tilfellum milliverkana við segavarnalyf skal mæla prótombíntíma 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 prótombíntíma. Þegar stöðugum prótombíntíma hefur verið náð má hafa reglulegt eftirlit með prótombíntíma með því millibili sem venjulega er ráðlagt hjá sjúklingum sem taka kúmarín segavarnarlyf. Endurtaka skal mælinguna ef atorvastatín skammti er breytt eða meðferð hætt. Atorvastatín meðferð hefur ekki verið tengd við blæðingu eða við breytingar á prótombíntíma 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 lyfjahvörf atorvastatíns

Lyf gefin samhliða og skömmun	Atorvastatín		
	Skammtar (mg)	Hlutfall AUC ^{&}	Klínískar ráðleggingar [#]
Glecaprevír 400 mg OD/ Pibrentasvír 120 mg OD, 7 sólarhringar	10 mg OD í 7 sólarhringa	8,3	Samhliðagjöf með lyfjum sem innihalda glecaprevír eða pibrentasvír er frábending (sjá kafla 4.3)
Tipranavír 500 mg BID/ Ritónavír 200 mg BID, 8 sólarhringar (sólarhringur 14 til 21)	40 mg á sólarhringi 1, 10 mg á sólarhringi 20	9,4	Þegar nauðsynlegt er að gefa lyfin samhliða atorvastatíni skal ekki gefa meira en 10 mg atorvastatín á sólarhring.
Telaprevír 750 mg á 8 klst. fresti, 10 sólarhringar	20 mg, SD	7,9	Klínískt eftirlit með sjúklingum er ráðlagt.
Ciklósporín 5,2 mg/kg/sólarhring, stöðugur skammtur	10 mg OD í 28 sólarhringa	8,7	
Lopinavír 400 mg BID/ Ritónavír 100 mg BID, 14 sólarhringar	20 mg OD í 4 sólarhringa	5,9	Þegar nauðsynlegt er að gefa lyfin samhliða atorvastatíni, er minni viðhaldsskammtur af atorvastatíni ráðlagður. Þegar atorvastatín skammtur fer yfir 20 mg er klínískt eftirlit með sjúklingum ráðlagt.
Klaritromycín 500 mg BID, 9 sólarhringar	80 mg OD í 8 sólarhringa	4,5	

Lyf gefin samhliða og skömmtun	Atorvastatín		
	Skammtar (mg)	Hlutfall AUC ^{&}	Klínískar ráðleggingar [#]
Glecaprevír 400 mg OD/ Pibrentasvír 120 mg OD, 7 sólarhringar	10 mg OD í 7 sólarhringa	8,3	Samhliðagjöf með lyfjum sem innihalda glecaprevír eða pibrentasvír er frábending (sjá kafla 4.3)
Sakvínavír 400 mg BID/ Ritónavír (300 mg BID frá sólarhringi 5-7, aukið í 400 mg BID á sólarhringi 8), sólarhringi 5-18, 30 mín eftir atorvastatín skömmtun	40 mg OD í 4 sólarhringa	3,9	Þegar nauðsynlegt er að gefa lyfin samhliða atorvastatíni, er minni viðhaldsskammtur af atorvastatíni ráðlagður. Þegar atorvastatín skammtur fer yfir 40 mg er klínískt eftirlit með sjúklingum ráðlagt.
Darunavír 300 mg BID/ Ritónavír 100 mg BID, 9 sólarhringar	10 mg OD í 4 sólarhringa	3,4	
Ítrakónazól 200 mg OD, 4 sólarhringar	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavír 700 mg BID/ Ritónavír 100 mg BID, 14 sólarhringar	10 mg OD í 4 sólarhringa	2,5	
Fosamprenavír 1400 mg BID, 14 sólarhringar	10 mg OD í 4 sólarhringa	2,3	
Elbasvír 50 mg OD/ Grazoprevír 200 mg OD, 13 sólarhringar	10 mg SD	1,95	Skammtur atorvastatíns má ekki vera stærri en 20 mg á sólarhring meðan á samhliðagjöf með lyfjum sem innihalda elbasvír eða grazoprevír stendur.
Letermovír 480 mg OD, 10 sólarhringar	20 mg SD	3,29	Skammtur atorvastatíns má ekki vera stærri en 20 mg á sólarhring meðan á samhliðagjöf með lyfjum sem innihalda letermovír stendur.
Nelfinavír 1.250 mg BID, 14 sólarhringar	10 mg OD í 28 sólarhringa	1,74	Engin sérstök fyrirmæli.
Greipaldinsafi, 240 ml OD *	40 mg, SD	1,37	Samhliða inntaka mikils magns greipaldinsafa og atorvastatíns er ekki ráðlögð.
Diltíazem 240 mg OD, 28 sólarhringar	40 mg, SD	1,51	Eftir að meðferð er hafin eða eftir að skammtar diltíazem hafa verið aðlagðir er viðeigandi klínískt eftirlit með sjúklingum ráðlagt.
Erýtrómýcín 500 mg QID, 7 sólarhringar	10 mg, SD	1,33	Ráðlagðir eru minni hámarksskammtur og klínískt eftirlit með sjúklingum.
Amlodipín 10 mg, stakur skammtur	80 mg, SD	1,18	Engin sérstök fyrirmæli.
Cimetidín 300 mg QID, 2 vikur	10 mg OD í 2 vikur	1,00	Engin sérstök fyrirmæli.
Colestipól 10 g x 2, 24 vikur	40 mg x 1 í 8 vikur	0,74**	Engin sérstök fyrirmæli.
Sýrubindandi lyf (magnesíum og álhýdroxíð dreifa), 30 ml QID, 17 dagar	10 mg OD í 15 daga	0,66	Engin sérstök fyrirmæli.
Efavírenz 600 mg OD, 14 sólarhringar	10 mg í 3 sólarhringa	0,59	Engin sérstök fyrirmæli.

Lyf gefin samhliða og skömmtun	Atorvastatín		
	Skammtar (mg)	Hlutfall AUC ^{&}	Klínískar ráðleggingar [#]
Glecaprevír 400 mg OD/ Pibrentasvír 120 mg OD, 7 sólarhringar	10 mg OD í 7 sólarhringa	8,3	Samhliðagjöf með lyfjum sem innihalda glecaprevír eða pibrentasvír er frábending (sjá kafla 4.3)
Rifampicín 600 mg OD, 7 sólarhringar (gefið samtímis)	40 mg SD	1,12	Ef ekki verður komist hjá samhliðanotkun er samhliðagjöf atorvastatíns með rifampicíni ráðlögð með klínísku eftirliti.
Rifampicín 600 mg OD, 5 sólarhringar (aðskildir skammtar)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrózíl 600 mg BID, 7 sólarhringar	40 mg SD	1,35	Ráðlagðir eru minni upphafsskammtar og klínískt eftirlit með sjúklingum.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 sólarhringar	40 mg SD	1,03	Ráðlagðir eru minni upphafsskammtar og klínískt eftirlit með sjúklingum.
Boceprevír 800 mg TID, 7 sólarhringar	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 fyrir klínískt mikilvægi.

^{*} Inniheldur meira en eitt efni sem hamlar CYP3A4 og getur aukið plasmabættni lyfja sem umbrotna með CYP3A4. 240 ml glas af greipaldinsafa olli minnkun á AUC um 20,4% fyrir virka umbrotsefnið orthohýdroxý. Stórir skammtar af greipaldinsafa (meira en 1,2 l á sólarhring í 5 sólarhringa) auka AUC atorvastatíns 2,5 falt og AUC fyrir virka (atorvastatín og umbrotsefni) HMG-CoA redúktasahemla 1,3 falt.

^{**} 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 skömmtun	Lyf sem gefin eru samhliða		
	Lyf/Skammtur (mg)	Hlutfall AUC ^{&}	Klínískar ráðleggingar
80 mg OD í 10 sólarhringa	Digoxín 0,25 mg OD, 20 sólarhringar	1,15	Hafa skal viðeigandi eftirlit með sjúklingum sem taka digoxín.
40 mg OD í 22 sólarhringa	Getnaðarvarnarlyf til inntöku OD, 2 mánuðir - noretíndrón 1 mg - etínýlestradíól 35 µg	1,28 1,19	Engin sérstök fyrirmæli.
80 mg OD í 15 sólarhringa	* Fenazón, 600 mg SD	1,03	Engin sérstök fyrirmæli.
10 mg, SD	Tipranavír 500 mg BID/ritónavír 200 mg BID, 7 sólarhringar	1,08	Engin sérstök fyrirmæli.
10 mg, OD í 4 sólarhringa	Fosamprenavír 1400 mg BID, 14 sólarhringar	0,73	Engin sérstök fyrirmæli.
10 mg OD í 4 sólarhringa	Fosamprenavír 700 mg BID/ritónavír 100 mg BID, 14 sólarhringar	0,99	Engin sérstök fyrirmæli.

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

* Samhliðagjöf margra skammta af atorvastatíni og fenazóns olli litlum eða engum sýnilegum áhrifum á úthreinsun fenazóns.

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barnaeignaraldri

Konur á barneignaraldri eiga að nota viðeigandi getnaðarvarnir (sjá kafla 4.3).

Meðganga

Ekki má nota Zarator á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Öryggi á meðgöngu hefur ekki verið staðfest. Engar klínískar samburðarrannsóknir á atorvastatíni hafa verið gerðar hjá barnshafandi konum. Mjög sjaldan hefur verið greint frá meðfæddri vansköpun (anomalies) eftir útsetningu fyrir HMG-CoA redúktasahemlum í móðurkviði. Dýrarrannsóknir hafa sýnt fram á eiturverkun á æxlun (sjá kafla 5.3).

Meðferð með atorvastatíni á meðgöngu getur dregið úr gildum mevalónats sem er undanfari kólesterólsnýmyndunar. Æðakölkun er langvarandi ferli og þótt blóðfitulækkandi meðferð sé hætt á meðgöngu á það að öllu jöfnu að hafa lítil áhrif á langtímaáhættu vegna kólesterólhækkunar af óþekktum orsökum.

Af þessum ástæðum á ekki að nota Zarator handa konum á meðgöngu, konum sem reyna að verða þungaðar eða grunar að þær séu þungaðar. Fresta skal meðferð með Zarator á meðgöngu eða þar til staðfest hefur verið að konan sé ekki þunguð (sjá kafla 4.3).

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort atorvastatín eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki hjá mönnum. Í rottum er þéttni atorvastatíns og virkra umbrotsefna þess álíka mikil í plasma og í mjólk (sjá kafla 5.3). Konur sem taka Zarator eiga ekki að hafa barn á brjósti vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum (sjá kafla 4.3). Konur með barn á brjósti eiga ekki að nota atorvastatín (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Dýrarrannsóknir á atorvastatíni sýndu ekki fram á nein áhrif á frjósemi karldýra né kvendýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Zarator hefur óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Í klínískri rannsókn á atorvastatíni með lyfleysu hjá 16.066 (8.755 Zarator á móti 7.311 lyfleysu) sjúklingum sem stóð í 53 vikur hættu 5,2% þeirra sem fengu meðferð með atorvastatíni á móti 4,0 % þeirra sem fengu lyfleysu.

Eftirfarandi listi yfir aukaverkanir er byggður á niðurstöðum klínískra rannsókna og víðtækrar reynslu. eftir markaðssetningu lyfsins.

Áætluð tíðni tilvika er flokkuð samkvæmt eftirfarandi reglu: algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$); 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 fyrirbyggjandi gögnum).

Sýkingar af völdum sýkla eða sníkjudýra

Algengar: Nefkoksbólga.

Blóð og eitlar

Mjög sjaldgæfar: Blóðflagnafæð.

Ónæmiskerfi

Algengar: Ofnæmisviðbrögð.

Koma örsjaldan fyrir: Bráðaofnæmi.

Efnaskipti og næring

Algengar: Blóðsykurshækkun.

Sjaldgæfar: Blóðsykurslækkun, þyngdaraukning, lystarleysi.

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 völungarhús

Sjaldgæfar: Eyrnasuð.

Koma örsjaldan fyrir: Heyrnarskerðing.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Algengar: Verkir í nefi og koki, blóðnasir.

Meltingarfæri

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

Sjaldgæfar: Uppköst, verkur í efri og neðri hluta kviðar, ropi, brisbólga.

Lifur og gall

Sjaldgæfar: Lifrabólga.
Mjög sjaldgæfar: Gallteppa.
Koma örsjaldan fyrir: Lifrabilun.

Húð og undirhúð

Sjaldgæfar: Ofsakláði, húðútbrot, kláði, hárlos.
Mjög sjaldgæfar: Ofsabjúgur, útbrot með blöðrum þ.m.t. regnbogaroðasótt, Steven-Johnsons heilkenni, drep í húðþekju og lyfjaviðbrögð sem einkennast af húðskæningi.

Stoðkerfi og bandvefur

Algengar: Vöðvaprautir, liðverkir, verkir í útlimum, vöðvakrampar, liðbólga, bakverkur.
Sjaldgæfar: Hálsverkur, vöðvapreyta.
Mjög sjaldgæfar: Vöðvakvilli, vöðvaproti, rákvöðvalýsa, vöðvarof, sinakvilli, sem leiðir stundum til sínarofs.
Koma örsjaldan fyrir: Heilkenni sem líkist rauðum úlfum (lupus-like syndrome).
Tíðni ekki þekkt: Ónæmismiðlaður vöðvakvilli með drepi (sjá kafla 4.4).

Æxlunarfæri og brjóst

Koma örsjaldan fyrir: Kvenbrjóstun (gynecomastia).

Æðar

Mjög sjaldgæfar: Æðabólga.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

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

Rannsóknarniðurstöður

Algengar: Óeðlileg lifrargildi, hækkun á kreatín kínasa.
Sjaldgæfar: Hvít blóðkorn í þvagi.

Líkt og af völdum annarra HMG-CoA redúktasahemla hefur verið greint frá hækkuðum gildum transamínasa í sermi hjá sjúklingum sem fengu Zarator. Þessar breytingar voru oftast vægar og tímabundnar og ekki reyndist þörf á að hætta meðferð. Hækkun á transamínösum í sermi sem hafði klíníská þýðingu (hærrí en þreföld efri eðlileg mörk) kom fram hjá 0,8% sjúklinga sem fengu Zarator. Þessar hækkunir voru skammtaháðar og gengu til baka hjá öllum sjúklingunum.

Í klínískum rannsóknum kom fram hækkun á gildum kreatínfosfókínasa í sermi (CPK)-gildum (hærrí en þreföld efri eðlileg mörk) hjá 2,5% sjúklinga sem fengu Zarator, sem er sambærilegt og af völdum annarra HMG-CoA redúktasahemla. Meira en tífold gildi umfram efri eðlileg mörk komu fram hjá 0,4% sjúklinga sem fengu Zarator (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 klíníská 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.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum við notkun statína:

- Erfiðleikar við kynlíf.
- Þunglyndi.
- Óvenjuleg tilfelli millivefslungnasjúkdóms, einkum við langtíma meðferð (sjá kafla 4.4).

- Sykursýki: Tíðni er háð áhættuþáttum (fastandi blóðsykur $\geq 5,6$ mmól/l, BMI >30 kg/m², hækkuð þríglýseríð, háþrýstingur).

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.

4.9 Ofskömmun

Engin sérstök meðferð er til við ofskömmun Zarator. Sé um ofskömmun að ræða skal sjúklingur meðhöndlaður eftir einkennum og nauðsynlegum stuðningsmeðferðum beitt. Fylgjast skal með lifrarstarfsemi og CPK-gildum í sermi. Vegna mikillar bindingar við plasmaprótein er þess ekki að vænta að blóðskilun auki úthreinsun atorvastatíns marktækt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: HMG-CoA redúktasahemlar. ATC-flokkun: C10AA05

Atorvastatín er sérhæfður samkeppnishemill við HMG-CoA redúktasa, sem er 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 = fituprótín með mjög lágan eðlismassa) og losna í blóði og berast til útlægra vefja. Fituprótín með lágan eðlismassa (LDL = low density lipoprotein) myndast úr VLDL og sundrast einkum fyrir tilstilli mikillar sækni LDL-viðtaka.

Atorvastatín lækkar kólesterólþéttni í blóði og þéttni fitupróteina með því að hamla HMG-CoA redúktasa og myndun kólesteróls í lifrinni og eykur fjölda LDL-viðtaka í lifur á yfirborði frumna og af því leiðir aukin upptaka og sundrun LDL.

Atorvastatín dregur úr myndun LDL og fjölda LDL-agna. Atorvastatín veldur umtalsverðri og stöðugri aukningu á virkni LDL-viðtaka sem tengist æskilegum breytingum á gæðum þeirra LDL-agna, sem berast um blóðrás. Atorvastatín lækkar LDL-kólesteról verulega hjá sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun, en sá sjúklingahópur hefur venjulega ekki svarað blóðfitulækkandi meðferð.

Sýnt hefur verið fram á að atorvastatín lækkar heildarkólesteról (30%-46%), LDL-kólesteról (41%-61%), apólípóprótein B (34%-50%) og þríglýseríð (14%-33%), en veldur hins vegar mismikilli aukningu á HDL-kólesteróli og apólípópróteini A1 í skammtaháðum (skammtar miðað við svörun) rannsóknum. Þessar niðurstöður eiga við um sjúklinga með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun, kólesterólhækkun sem ekki er arfgeng og blandaða blóðfituhækkun, þar með taldir sjúklingar 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 8 vikna fjölsetra opinni meðferðarrannsókn (compassionate use study) tóku 335 sjúklingar þátt í valbundnum framlengingarfasa sem var mislangur og voru 89 skilgreindir með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun. Hjá þessum 89 sjúklingum var meðaltalslækkun LDL-kólesteróls u.þ.b. 20%. Skammtar atorvastatíns voru allt að 80 mg á sólarhring.

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 slembivalstívblindu, fjölsetra samanburðarrannsókn voru æðar ómskoðaðar við upphaf rannsóknar (baseline) og eftir 18 mánuði hjá 502 sjúklingum. Í atorvastatínþópnum (n=253) versnaði æðakölkunin ekki.

Miðgildi breytinga sem hundradshluti, frá upphafsgildi, á heildarrúmmáli æðakölkunarskellna (fyrsta takmark rannsóknarinnar (the primary study criteria)) var $-0,4\%$ ($p=0,98$) í atorvastatínþópnum og $+2,7\%$ ($p=0,001$) í pravastatínþópnum (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 atorvastatínþópnum lækkaði LDL-kólesteról að meðaltali í $2,04 \text{ mmól/l} \pm 0,8$ ($78,9 \text{ mg/dl} \pm 30$) frá grunnlínu $3,89 \text{ mmól/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 28$) og í pravastatínþópnum lækkaði LDL-kólesteról að meðaltali í $2,85 \text{ mmól/l} \pm 0,7$ ($110 \text{ mg/dl} \pm 26$) frá upphafsgildi- $3,89 \text{ mmól/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 26$) ($p<0,0001$). Atorvastatín lækkaði einnig marktækt, meðaltal heildarkólesteróls um $34,1\%$ (pravastatín: $-18,4\%$, $p<0,0001$), meðalgildi þríglýseríða 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 atorvastatínþópnum varð $36,4\%$ meðallækkun á C-Reactive próteini (CRP) samanborið við $5,2\%$ lækkun í pravastatínþópnum ($p<0,0001$).

Í rannsókninni voru notaðir 80 mg skammar og því er ekki hægt að heimfæra rannsóknarniðurstöðurnar yfir á lægri skammta.

Öryggi- og þol í báðum meðferðarhópum var sambærilegt.

Áhrif mikillar blóðfitulækkunar á aðalendapunkta hjarta- og æðasjúkdóma voru ekki rannsökuð 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.

Bráður kransæðasjúkdómur

Í MIRACL rannsókninni voru áhrif meðferðar með 80 mg atorvastatíns metin hjá 3.086 sjúklingum (atorvastatín n=1.538; lyfleysa n=1.548) með bráðan kransæðasjúkdóm (ógegndræpt hjartadrep og hvíkula hjartaöng). Meðferð var hafin í bráðafasa eftir innlögn á spítala og stóð í 16 vikur. Meðferð með 80 mg af atorvastatíni á sólarhring minnkaði hættuna um 16% ($p=0,048$) á öllum samanlögðum fyrstu endapunktum, sem voru skilgreindir sem dauði af hvaða orsökum sem var, hjartaáfall (myocardial infarction) án dauða, endurlífgun eftir hjartaáfall, eða hjartaöng með einkennum blóðþurrðar í hjartavöðva sem krafðist innlagna á spítala. Þessar niðurstöður voru aðallega vegna 26% ($p=0,018$) færri endurinnlagna vegna hjartaangar með vísbendingu um blóðþurrð í hjarta. 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 það sem lýst er í kafla 4.8

Til varnar hjarta- og æðasjúkdómum

Áhrif atorvastatíns á kransæðasjúkdóma, þar með talið þá sem geta leitt til dauða, voru metin í blóðfitulækkandi hluta slembaðrar, tvíblindrar, samanburðarrannsóknar 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 hjartaáfall eða meðferð við hjartaöng og með TC-gildi $\leq 6,5 \text{ mmól/l}$ (251 mg/dl). Til viðbótar höfðu allir þessir sjúklingar að minnsta kosti 3 af áður skilgreindum áhættuþáttum fyrir hjarta og æðasjúkdómum; karlar, 55 ára og eldri, reykingar, sykursýki, saga um kransæðasjúkdóma hjá nákomnum ættingja, TC:HDL >6 , æðasjúkdómar í útlimum, stækkun vinstri slegils, saga um slag, ákveðin 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 (grunnmeðferð með annað hvort 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:lyfleysa)	Alger áhættuminnkun ¹ (%)	p-gildi
Kransæðasjúkdómar (banvænir kransæðasjúkdómar og ekki banvæn hjartaáföll)	36%	100:154	1,1%	0,0005
Heildarfjöldi hjarta og æðasjúkdóma og æðaaðgerða	20%	389:483	1,9%	0,0008
Heildarfjöldi kransæðasjúkdóma	29%	178:247	1,4%	0,0006

¹ Byggt á ónunnum 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 banvæn hjartaáföll, 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 Diabetic Study (CARDS) hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 á aldrinum 40-75 ára, án sögu um hjarta- og æðasjúkdóma og með LDL \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, míkroalbúmínmigu eða makróalbúmínmigu.

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:lyfleysa)	Alger áhættuminnkun ¹ (%)	p-gildi
Alvarlegir hjartasjúkdómar (banvænt og ekki banvænt brátt hjartaáfall, þögult hjartaáfall, skyndidauði af völdum kransæðasjúkdóms hvikul hjartaöng, kransæðahjáveituaðgerð, PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty), æðaaðgerðir, slag)	37%	83:127	3,2 %	0,0010
Hjartaáfall (banvænt og ekki banvænt, brátt hjartaáfall, þögult hjartaáfall)	42%	38:64	1,9%	0,0070
Heilablóðföll (banvæn og ekki banvæn)	48%	21:39	1,3%	0,0163

¹ Byggt á ónnum tölum um tilvik sem komu fyrir við eftirfylgni sem var að miðgildi 3,9 ár.

Enginn munur kom fram á áhrifum meðferðarinnar eftir kyni, aldri eða grunn-LDL-kólesterólgildi. Hagstæð áhættuminnkun á dauðsföllum kom fram (82 dauðsföll í lyfleysu hópnum samanborið við 61 dauðsföll í meðferðarhópnum, $p=0,0592$).

Ítrekað slag

Áhrif atorvastatíns 80 mg á sólarhring eða lyfleysu á slag var metin í Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) hjá 4.731 sjúklingi sem fékk slag eða blóðþurrðarkast í heila 6 mánuðum áður og enga sögu um hjartaáfall. 60% sjúklinganna voru karlmenn á aldrinum 21-92 ára (meðalaldur 63 ár), sem voru með grunn-LDL 133 mg/dl (3,4 mmól/l) að meðaltali. Miðgildi LDL-C var 73 mg/dl (1,9 mmól/l) við meðferð með atorvastatíni og 129 mg/dl (3,3 mmól/l) við meðferð með lyfleysu. Miðgildi eftirfylgni var 4,9 ár.

Atorvastatín 80 mg minnkaði líkurnar á aðalmarkþáttum, banvænt slag eða ekki banvænt slag 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 blóðþurrðarslaga (218/2.365, 9,2% samanborið við 274/2.366, 11,6%, $p=0,01$) og jók tíðni blæðingar­slaga (55/2.365, 2,3% samanborið við 33/2.366, 1,4%, $p=0,02$) samanborið við lyfleysu.

- Líkur á blæðingar­slagi jukust hjá sjúklingum sem hófu rannsóknina með fyrri sögu um blæðingar­slag (7/45 með atorvastatíni samanborið við 2/48 með lyfleysu; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57) og líkur á blóðþurrðarslaga voru svipaðar hjá báðum hópum (3/45 með atorvastatíni samanborið við 2/48 með lyfleysu; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).

- Líkur á blæðingarslagi jukust hjá sjúklingum sem hófu rannsóknina með fyrri 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 einnig minnkuðu líkur á blóðþurrðarslagi 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 hreinar líkur á slagi séu auknar hjá sjúklingum með fyrri sögu um drep í heilavef og fá atorvastatín 80 mg á sólarhring.

Í undirhópum sjúklinga með fyrri sögu um blæðingarslag voru dauðsföll af öllum orsökum 15,6% (7/45) með atorvastatíni samanborið við 10,4% (5/48). Í undirhópum sjúklinga með fyrri 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

Í 8 vikna, opinni rannsókn sem gerð var til að meta lyfjahvörf, lyfhrif, öryggi og þol m.t.t. atorvastatíns hjá börnum og unglungum með erfðafræðilega staðfesta arfblendna ættgenga kólesterólshækkun og grunnildi LDL-kólesteróls ≥ 4 mmól/l. Alls tóku 39 börn og unglingar 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 ≥ 2 . stigi á Tanner kvarða.

Upphafsskammtur var 5 mg af atorvastatíni, tuggutöflur, á sólarhring í hópi A og 10 mg af atorvastatíni, 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. Meðalprósentalækkun 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 opinni 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 ≥ 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 tuggutafli) 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, líkamspýngdarstuðul (BMI), Tanner-stig eða mat rannsakanda 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 kólesterólhækkun (mmól/l)

Tími	N	Heildar-kólesteról (stakur skammtur)	LDL-C (stakur skammtur)	HDL-C (stakur skammtur)	Þríglýseríðar (stakur skammtur)	Apólípó-prótein-B (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 sjúklinga sem hættu þátttöku áður en áætlaðir 36 mánuðir voru liðnir, auk gagna fyrir sjúklinga sem luku öllum 36 mánuðum klínísku rannsóknarinnar.

* N fyrir þessa breytu var 207
 ** N fyrir þessa breytu var 270
 *** N fyrir þessa breytu var 243

Arfblendin ættgeng 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 hópa 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 plasmagildi heildarkólesteróls, LDL-kólesteróls, þríglýseríða og apólípópróteins B marktækt. Í 26 vikna tvíblinda fasanum var meðalgildi LDL-kólesteróls í atorvastatínhópnum 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 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, 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 börn og unglíngi í kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Atorvastatín frásogast hratt eftir inntöku; hámarksplasmaþéttni (C_{max}) næst innan 1-2 klst.

Það magn, sem frásogast, eykst í réttu hlutfalli við atorvastatín skammtinn.

Aðgengi atorvastatíns eftir inntöku filmuhúðaðra taflna er 95-99% miðað við aðgengi þess úr lausnum.

Nýting atorvastatíns er um 12% og altækt aðgengi hins virka HMG-CoA redúktasahemils er um 30%.

Lágt altækt aðgengi er vegna 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 cýtókróm P450 3A4 í ortó- og parahýdroxýleraðar afleiður og ýmis beta-oxunarefni. Fyrir utan aðra ferla umbrotna þessi efnasambönd frekar með glúkúröneringu. *In vitro* hamla ortó- og parahýdroxýleruðu umbrotsefnin HMG-CoA redúktasa í sama mæli og atorvastatín. Um það bil 70% af hömlun HMG-CoA redúktasa má rekja til virkra umbrotsefna.

Brotthvarf

Atorvastatín útskilst aðallega með galli eftir umbrot í eða utan lifrar. Lyfið virðist þó ekki að marki fara í garna-lifrar hringrás (enterohepatic recirculation). Meðalhelmingunartími atorvastatíns í plasma hjá mönnum er um 14 klst. Vegna virkra umbrotsefna er helmingunartími á hömlunarvirkni HMG-CoA redúktasa um 20-30 klst.

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-glúkópróteins (P-gp) og viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP), sem geta takmarkað frásog atorvastatíns í meltingarvegi og útskilnað þess með galli.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Plasmaþéttni atorvastatíns og virkra umbrotsefna þess er hærri hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum en þeim sem yngri eru, en verkun á blóðfitu eru sambærileg í báðum aldurshópum.

Börn

Í opinni 8 vikna rannsókn á atorvastatíni hjá sjúklingum (á aldrinum 6-17 ára) með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun og upphafsgildi LDL-kólesteróls ≥ 4 mmól/l, fengu börn á 1. stigi Tanner kvarða (n=15) meðferð með 5 eða 10 mg tuggutöflum og börn á ≥ 2 . stigi Tanner kvarða (n=24) meðferð með 10 eða 20 mg filmuhúðuðum töflum. Líkamsþyngd var eina marktæka breytan (covariate) sem haft gæti áhrif á svörun 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

Þéttni atorvastatíns og virkra umbrotsefna þess er öðru vísi hjá konum (hámarksblóðþéttni er um 20% hærri og AUC um 10% lægri) en hjá körlum. Þessi munur er ekki klínískt marktækur og þess vegna enginn marktækur munur á verkun á blóðfitu milli karla og kvenna.

Skert nýrnastarfsemi

Nýrnasjúkdómar hafa hvorki áhrif á plasmáþéttni né verkun atorvastatíns og virkra umbrotsefna þess á blóðfitu.

Skert lifrarástarfsemi

Plasmáþéttni atorvastatíns og virkra umbrotsefna þess eykst verulega (hámarksblóðþéttni 16-falt og AUC um 11-falt) hjá sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm af völdum áfengisneyslu (Child-Pugh B).

SLOC1B1 genabreytileiki

Uptaka allra HMG-CoA redúktasahemla í lifur, þ.m.t. atorvastatíns er háð OATP1B1 flutningskerfinu. Hjá sjúklingum með SLOC1B1 breytileika er hættu á aukinni útsetningu atorvastatíns sem getur leitt til aukinnar hættu á rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.4). Breytileiki í geni sem tjáir OATP1B1 (SLCO1B1 c. 521CC) tengist 2,4-falt aukinni útsetningu atorvastatíns (AUC) samanborið við einstaklinga sem hafa ekki slíkan genabreytileika (c.521TT). Hugsanleg hættu á skertri upptöku í lifur af erfðafæðilegum orsökum er einnig hugsanleg hjá þessum sjúklingum. Hugsanlegar afleiðingar fyrir verkun lyfsins eru ekki þekktar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Atorvastatín hafði ekki stökkbreytandi eða sundrandi áhrif í 4 *in vitro* rannsóknum og einni *in vivo* rannsókn. Atorvastatín hafði ekki krabbameinsvaldandi áhrif í rottum en við stóra skammta í músum (sem olli 6-11 sinnum meiri útsetningu AUC₍₀₋₂₄₎ sem fékkst eftir ráðlagða hámarksskammta) komu fram lifrarfrumukirtillæxli (hepatocellular adenoma) í karldýrum og lifrarfrumukrabbamein (hepatocellular carcinomas) í kvendýrum.

Vísbendingar úr dýraránsknum benda til að HMG-CoA redúktasahemlar geti haft áhrif á þroska fósturvísa eða fóstura. Í rottum, kaninum og hundum hafði atorvastatín engin áhrif á frjósemi og olli ekki vansköpun, hinsvegar kom fram eitruverkun í rottum og kaninum við skammta sem höfðu eitruverkanir á móður. Þegar mæður voru útsettar fyrir stórum skömmtum atorvastatíns seinkaði þroski afkvæmanna og lífslíkur eftir got minnkuðu. Í rottum eru vísbendingar um að atorvastatín fari yfir fylgju. Plasmáþéttni atorvastatíns í rottum var sambærilegt og í mjólk þeirra. Ekki er þekkt hvort atorvastatín eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Kalsíumkarbónat
Örkristölluð sellulósa
Laktósaeinhýdrat
Kroskarmellósanatríum
Pólýsorbit 80
Hýdroxýprópýlsellulósi
Magnesíumsterat.

Filmuhúð

Hýprómellósa

Makrógól 8000

Títantvíoxíð (E 171)

Talkúm

Símetíkónfleyta sem inniheldur:

Símetíkón

Sterat fleytir (pólýetýlenglýkólsorbitantrísterat, pólýetoxýlatsterat, glýseríð)

Þykkingarefni (metýlsellulósi, xantangúmmí)

Bensósýra (E 210)

Sorbínsýra

Brennisteinssýra.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnupakkningin er úr mótaðri pólýamíð/ál/pólývínýlklóríð-þynnu, sem lokað er með hitainnsiglaðri ál/vínýl-filmu.

Glasið er úr háþéttu pólýetýleni (HDPE), inniheldur þurrkefni og er með barnaöryggisloki, sem þarf að þrýsta niður og snúa um leið.

Þynnupakkningar með 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 og 100 filmuhúðuðum töflum.

Sjúkrahúspakkningar með 50, 84, 100, 200 (10 x 20) eða 500 filmuhúðuðum töflum.

HDPE töfluílát með 90 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Viatrix ApS

Borupvang 1

2750 Ballerup

Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

10 mg: MTnr 960275 (IS)

20 mg: MTnr 960276 (IS)

40 mg: MTnr 960277 (IS)

80 mg: IS/1/01/059/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. mars 1998.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 2. mars 2016.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

29. janúar 2025.