

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Atorvastatin Xiromed 10 mg filmuhúðaðar töflur
Atorvastatin Xiromed 20 mg filmuhúðaðar töflur
Atorvastatin Xiromed 40 mg filmuhúðaðar töflur
Atorvastatin Xiromed 80 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

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

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver 10 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 48,23 mg af laktósaeinhýdrati.
Hver 20 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 96,45 mg af laktósaeinhýdrati.
Hver 40 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 192,9 mg af laktósaeinhýdrati.
Hver 80 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 385,8 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Kringlóttar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með deiliskoru öðrum megin og upphleyptri 10 ígrafið hinu megin. Þvermál 7 mm ± 0,2 mm

Kringlóttar tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með deiliskoru öðrum megin og 20 ígrafið hinum megin. Þvermál 9,0 mm ± 0,2 mm

Kringlóttar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með deiliskoru öðrum megin og 40 ígrafið hinum megin. Þvermál 11,0 mm ± 0,3 mm

Kringlóttar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur með deiliskoru öðrum megin og 80 ígrafið hinum megin. Þvermál 13,0 mm ± 0,3 mm

Deiliskoran er eingöngu ætluð til þess að brjóta töfluna svo auðveldara sé að kyngja henni, ekki til þess að skipta töflunni í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Kólesterólhækkun

Atorvastatin Xiromed er ætlað sem viðbót við sérhæft mataræði til að til að lækka heildarkólesteról (heildar-C), LDL-kólesteról (LDL-C), apólípóprótein B og þríglýseríð hjá fullorðnum, unglungum og börnum, 10 ára og eldri með frumkomna kólesterólhækkun, ættgenga kólesterólhækkun (arfblendna) eða blandaða (samsetta) blóðfituhækkun (samsvarandi IIa- og IIb-gerð skv. flokkun Fredericksons) þegar viðunandi árangur hefur ekki náðst með sérstöku mataræði eða öðrum ráðstöfunum en lyfjagjöf.

Atorvastatin Xiromed 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.

Fyrirbyggjandi gegn hjarta- og æðasjúkdómum

Er ætlað til varnar gegn 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 til að leiðrétta aðra áhættuþætti.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Sjúklingur skal byrja á stöðluðu fæði sem stuðlar að lækkun kólesteróls áður en honum er gefið Atorvastatin Xiromed og skal halda því áfram meðan á meðferð með Atorvastatin Xiromed stendur.

Skammt skal ákveða fyrir hvern einstakling með tilliti til upphaflegra LDL-kólesterólgilda, markmiðs meðferðarinnar og svörunar sjúklings.

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

Frumkomin kólesterólhækkun og blönduð (samsett) blóðfituhækkun

Hæfilegur skammtur handa flestum sjúklingum er 10 mg af Atorvastatin Xiromed einu sinni á dag. Árangur er greinanlegur innan 2 vikna og hámarkssvörun næst venjulega innan 4 vikna. Svörunin helst við langtímameðferð.

Arfblendin ættgeng kólesterólhækkun

Upphafsskammtur er 10 mg af Atorvastatin Xiromed á dag. Skammt skal ákveða fyrir hvern einstakling og aðlaga á 4 vikna fresti í 40 mg á dag. Síðan má auka skammt, annaðhvort í 80 mg hámarksskammt á dag eða gefa 40 mg af gallsýrubindandi lyfi og atorvastatíni einu sinni á dag samhliða.

Arfhrein ættgeng kólesterólhækkun

Aðeins takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 5.1).

Skammtur atorvastatins hjá sjúklingum með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun er 10 til 80 mg á dag (sjá kafla 5.1). Atorvastatin skal nota til viðbótar við aðra blóðfitulækkandi meðferð (t.d. LDL-blóðhreinsun) eða ef slík meðferð er ekki tiltæk.

Fyrirbyggjandi gegn hjarta- og æðasjúkdómum

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

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun Atorvastatin Xiromed hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Ekki skal nota Atorvastatin Xiromed handa sjúklingum með virkan lifrarsjúkdóm (sjá kafla 4.3).

Gjöf samhliða öðrum lyfjum

Hjá sjúklingum sem taka veirulyfin elbasvir/grazoprevir gegn lifrabólgu C eða letermovír sem fyrirbyggjandi við cýtómegalóveirusýkingu samhliða atorvastatíni, má skammtur atorvastatíns ekki vera stærri en 20 mg/dag (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Sjúklingum sem taka letermovír samhliða cíclósporín er ekki ráðlagt að nota atorvastatín (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.

Börn

Kólesterólhækkun

Notkun hjá börnum skal vera undir eftirliti sérfræðings með reynslu í meðferð blóðfituhækkunar hjá börnum og unglingum 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 þols. 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 meðferðar fyrir börn 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

Atorvastatin Xiromed er til inntöku. Dagsskammt á að taka í einu lagi, en hann má taka hvenær dagsins sem er, með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

Atorvastatin Xiromed er ekki ætlað til notkunar hjá sjúklingum:

- með ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- með virkan lifrarsjúkdóm eða óútskýrða 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 viðeigandi getnaðarvörn (sjá kafla 4.6).

- sem fá meðferð með veirulyfjunum glecaprevir/pibrentasvir sem gefin eru við lifrabólgu C

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Áhrif á lifur

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 gildi transamínasa skal fylgjast með sjúklingum þar til gildi verða eðlileg. Aukist transamínasar meira en þrefalt miðað við efri eðlileg mörk (ULN) er mælt með því að minnka skammt eða stöðva notkun Atorvastatin Xiromed (sjá kafla 4.8)

Atorvastatin Xiromed skal nota með varúð hjá sjúklingum sem neyta mikils magns áfengis og/eða hafa fengið lifrarsjúkdóm.

Fyrirbyggjandi gegn heilaslagi með kröftugri lækun á kólesterólgildum (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL))

Við eftirágreiningu gagna (post-hoc analysis) á undirgerð heilaslags hjá sjúklingum án kransæðasjúkdóms (CHD), sem nýlega höfðu fengið heilaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast í heila (TIA), var tíðni blæðingarlags hærrí hjá sjúklingum sem fengu atorvastatín 80 mg samanborið við lyfleysu. Einkum var greint frá aukinni tíðni hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið blæðingarlag eða drep í heilavef (lacunar infarct) við upphaf rannsóknar. Hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið blæðingarlag eða drep í heilavef var hlutfall áhættu/ávinninga fyrir atorvastatín 80 mg óljóst og meta skal vandlega hugsanlega líkur á blæðingarlagi áður en meðferð er hafin (sjá kafla 5.1).

Áhrif á beinagrindarvöðva

Atorvastatín, líkt og aðrir HMG CoA redúktasahemlar, getur í einstaka tilvikum haft áhrif á beinagrindarvöðva og valdið vöðvaverkjum, vöðvaþrota og vöðvakvillum sem geta leitt til rákvöðvalýsu, sem er lífshættulegt ástand og einkennist af hækkuðum gildum kreatínkínasa (CK) (meiri en tíföld efri eðlileg mörk), vöðvarauða í blóði (myoglobinaemia) og vöðvarauðamigu (myoglobinuria) sem getur valdið nýrnabilun.

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 kreatínkínasa í sermi, sem haldast þrátt fyrir að meðferð með statíni sé hætt, jákvæðu and-HMG CoA redúktasa mót efni og bata með ónæmisbælandi lyfjum.

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 Atorvastatin Xiromed ef einkenni versna. Tilkynnt hefur verið um að einkenni komi aftur fram þegar gjöf sama eða annars statíns er endurtekin.

Áður en meðferð er hafin

Atorvastatín skal ávísa með varúð fyrir sjúklinga sem eru með þekkta áhættuþætti fyrir rákvöðvalýsu. Mæla á kreatínkínasa (CK-gildi) áður en meðferð með statíni er hafin, þegar um er að ræða:

- Skerta nýrnastarfsemi
- Vanvirkan skjaldkirtill
- Eigin sögu eða fjölskyldusögu um arfgenga vöðvakvilla
- Fyrri sögu um eitruverkun á vöðva eftir notkun statína eða fíbrata
- Fyrri sögu um lifrabíbilun og/eða þegar um mikla alkóhólneyslu er að ræða
- Aldraða (70 ára og eldri), en 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 hugsanlegan ávinning umfram áhættu meðferðarinnar og mælt er með nákvæmu klínísku eftirliti.

Ef CK-gildi eru marktækt há (meira en fimmföld efri eðlileg mörk) í upphafi skal ekki hefja meðferð.

Mælingar á kreatínínasa (CK)

Ekki á að mæla kreatínínasa (CK) í kjölfar erfiðra æfinga, eða ef einhver þáttur er til staðar sem líklegur er til að hækka CK-gildið, vegna þess að það gerir túlkun erfiða. Ef CK-gildi eru marktækt há (meira en fimmföld efri eðlileg mörk) á að endurtaka mælingar innan 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 slík einkenni koma fram meðan á meðferð með atorvastatíni stendur skal mæla CK-gildi þeirra. Ef gildin reynist marktækt hækkuð (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 CK-gildi reynist ekki vera hærra en fimmföld efri eðlileg mörk.
- Ef einkenni hverfa og CK-gildi verður eðlilegt skal íhuga að hefja aftur meðferð með atorvastatíni eða öðru statíni, þá með minnsta skammti og undir nákvæmu eftirliti.
- Ef klínísk vísbending um hækkað CK-gildi (meira en tíföld efri eðlileg mörk) eða rákvöðvalýsu eða grunur um rákvöðvalýsu koma fram, á að hætta meðferð með atorvastatíni.

Samhliða meðferð 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. ciclosporini, telithromysini, clarithromycini, delavirdini, stiripentoli, ketoconazoli, voriconazoli, itraconazoli, posaconazoli, letermovír og HIV-próteasahemlum, þ. á m. ritonaviri, lopinaviri, atazanaviri, indinaviri, darunaviri, tipranaviri/ritonaviri og fl.). Líkur á vöðvakvillum geta einnig aukist við samhliðanotkun með gemfibrozili og öðrum fíbrötum, veirulyfjum sem notuð eru til meðferðar á lifrabólgu C (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), erythromycini, niasini eða ezetimidi. Ef mögulegt er, skal íhuga annars konar meðferðir (án milliverkana) í stað þessara lyfja.

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

Í þeim tilvikum sem nauðsynlegt er að gefa þessi lyf samhliða atorvastatíni skal meta vandlega ávinning/áhættu af samhliðameðferð. Þegar sjúklingar fá lyf sem auka þéttni atorvastatíns í plasma eru lægri upphafsskammtar ráðlagðir. Ef auk þess er um að ræða öfluga CYP3A4 hemla, skal íhuga lægri upphafsskammt atorvastatíns og viðeigandi klínískt eftirlit með sjúklingunum er ráðlagt (sjá kafla 4.5).

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 statínum 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 statínum 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 atorvastatíni 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 tilkynnt um millivefslungnasjúkdóm við notkun statína, einkum við langtímameðferð (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 með millivefslungnasjúkdóm skal hætta meðferð með statínum.

Sykursýki

Nokkrar vísbendingar hafa komið fram um að statín geti hækkað blóðsykur og hjá sumum sjúklingum, sem eru í áhættuhópi á að fá sykursýki, og getur blóðsykurshækkunin orðið það mikil að þörf verði á viðeigandi meðferð við sykursýki.

Þessi áhætta vegur þó ekki þyngra en ávinningur vegna minnkaðrar hættu á æðasjúkdómum við statínmeðferð og ætti 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 >30 kg/m², aukning á þríglyseríðum, háþrýstingur) bæði klínískt og með mælingum í samræmi við gildandi leiðbeiningar.

Hjálparefni

Atorvastatín Xiromed inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, Lapp-laktósaþurrð eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, mega ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri 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 er umbrotið fyrir tilstilli cýtókróm P450 3A4 (CYP3A4) og er hvarfefni lifrarfrumflutningspróteina, lífrænu anjónaflutningsfjölpeptíðsferjanna 1B1 (OATP1B1) og 1B3 (OATP1B3). Umbrotsefni atorvastatíns eru hvarfefni OATP1B1. Atorvastatín hefur einnig verið greint sem hvarfefni MDR1-próteinsins (fjölyfja ónæmisprótein, multi-drug resistance protein 1) og BCRP-próteinsins (viðnámsprótein brjóstakrabbameins, breast cancer resistant protein), sem getur takmarkað frásog atorvastatíns í þörmum og úthreinsun með galli (sjá kafla 5.2). Samhliðagjöf lyfja sem hamla CYP3A4 og 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 (fíbrötum) og ezetimídi (sjá kafla 4.3 og 4.4).

CYP3A4 hemlar

Sýnt hefur verið fram á að öflugir CYP3A4 hemlar auka greinilega þéttni atorvastatíns (sjá töflu 1 og nákvæmar upplýsingar hér að neðan). Fordast skal samhliðagjöf öflugra CYP3A4 hemla (t.d. ciclosporins, telithromycins, clarithromycins, delavirdins, stiripentols, ketoconazols, voriconazols, itraconazols, posaconazols, ákveðinna veirulyfja sem notuð eru til meðferðar á lifrabólgu C (t.d. elbasvirs/grazoprevirs) og HIV-próteasahemla, þ. á m. ritonavirs, lopinavirs, atazanavirs, indinavirs,

darunavirs o.fl.) ef mögulegt er. Í tilvikum þar sem ekki verður komist hjá samhliðagjöf þessara lyfja með atorvastatíni skal íhuga minnkaðan upphafs- og hámarksskammt atorvastatíns og viðeigandi klínískt eftirlit með sjúklingnum er ráðlagt (sjá töflu 1).

Miðlungs öflugir CYP3A4 hemlar (t.d. erythromycin, diltiazem, verapamil og fluconazol) geta aukið plasmabéttni atorvastatíns (sjá töflu 1). Aukin hætta á vöðvakvilla hefur sést við notkun erythromycins samhliða statínunum. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á milliverkunum til að meta áhrif amiodarons eða verapamils á atorvastatín. Bæði amiodaron og verapamil eru þekktir CYP3A4 hemlar og getur samhliðanotkun atorvastatíns leitt til aukinnar útsetningar fyrir atorvastatíni. Því skal íhuga minnkaðan hámarksskammt af atorvastatíni og viðeigandi klínískt eftirlit með sjúklingum er ráðlagt þegar lyfið er notað samhliða miðlungi öflugum CYP3A4 hemlum. Viðeigandi klínískt eftirlit er ráðlagt eftir upphaf meðferðar eða eftir að skammtur hemilsins hefur verið aðlagður.

CYP3A4 virkjar

Samhliðagjöf atorvastatíns með cýtókróm P4503A virkjum (t.d. efavirenz, rifampicin, jónsmessurunna/jóhannesarjurt) getur leitt til mismikillar minnkunar á plasmabéttni atorvastatíns Vegna tvíþættra milliverkana rifampicins (cýtókróm P450 3A virkjun og hömlun OATP1B-lifrarfrumu-upptöku flutningskerfisins) er samhliðagjöf atorvastatíns og rifampicins ráðlögð, vegna þess að seinkuð gjöf atorvastatíns eftir rifampingjöf er tengd marktækri minnkun á plasmabéttni atorvastatíns. Áhrif rifampicins á béttni atorvastatíns í lifrarfrumum er hins vegar ekki þekkt og ef ekki er komist hjá samhliðagjöf skal hafa nákvæmt eftirlit með sjúklingum hvað varðar verkun.

Flutningshemlar

Hemlar flutningspróteina (t.d. cíclósporín, letermovír) geta aukið altæka útsetningu atorvastatíns (sjá töflu 1). Áhrif hömlunar lifrarfrumu upptöku-flutningsprótein á béttni atorvastatíns í lifrarfrumum er óþekkt. Ef ekki verður komist hjá samhliða gjöf er ráðlagt að minnka skammt og hafa klínískt eftirlit með áhrifum (sjá töflu 1).

Sjúklingum sem taka letermovír samhliða cíclósporín er ekki ráðlagt að nota atorvastatín (sjá kafla 4.4).

Gemfibrozil / fíbrínsýruafleiður

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

Ezetimib

Notkun ezetimibs eingöngu er tengd við vöðvakvilla, þ.m.t. rákvöðvalýsu. Hætta á vöðvakvilla getur því aukist við samhliðanotkun ezetimibs og atorvastatíns. Viðeigandi klínískt eftirlit þessara sjúklinga er ráðlagt.

Colestipol

Plasmabéttni atorvastatíns og virkra niðurbrotsefna var minni (hlutfall heildarbéttni atorvastatíns: 0,74) þegar colestipol var gefið samhliða atorvastatíni. Hins vegar voru lípíðáhrif meiri þegar atorvastatín og colestipol voru gefin samhliða en þegar annað lyfið var gefið eingöngu.

Fúsidínsýra

Aukin hætta getur verið á vöðvakvilla, þ. á.m. rákvöðvalýsu, við notkun statína samhliða altækri meðferð með fúsidínsýru. 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 fúsidínsýru er nauðsynleg á að gera hlé á meðferð með atorvastatíni allan tímann meðan á henni stendur.

Colchicin

Þótt ekki hafi farið fram rannsóknir á milliverkunum atorvastatíns og colchins hefur verið tilkynnt um tilvik um vöðvakvilla þegar atorvastatín er gefið samhliða colchini, og sýna skal varúð þegar atorvastatíni er ávísað með colchini.

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

Digoxin

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

Getnaðarvarnalyf til inntöku

Samhliðagjöf atorvastatíns og getnaðarvarnalyfja til inntöku jók plasmabéttni noretindrons og etinylestradiols.

Warfarin

Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum í langtímameðferð með warfarini, sem fengu atorvastatín 80 mg daglega samhliða warfarini, stýttist prótombíntími lítillega eða um 1,7 sekúndu á fyrstu 4 dögum meðferðarinnar en varð aftur eðlilegur innan 15 daga með atorvastatín-meðferð. Þrátt fyrir að einungis hafi verið tilkynnt um örfá klínískt mikilvæg tilfelli milliverkana við segavarnalyf skal mæla prótombíntíma áður en meðferð með atorvastatíni er hafin hjá sjúklingum sem nota 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 nota kúmarín segavarnarlyf. Endurtaka skal mælinguna ef skammti atorvastatíns er breytt eða meðferð hætt. Meðferð með atorvastatíni hefur ekki verið tengd við blæðingu eða við breytingu á prótombíntíma hjá sjúklingum sem ekki nota segavarnarlyf.

Börn

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

Milliverkanir

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

Lyf gefin samhliða og skömmtun	Atorvastatín		
	Skammtar (mg)	Hlutfall AUC ^{&}	Klínískar ráðleggingar [#]

Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 dagar	10 mg OD í 7 daga	8,3	Notkun samhliða lyfjum sem innihalda glecaprevir eða pibrentasvir er frábending (sjá kafla 4.3)
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 dagar (dagar 14 til 21)	40 mg á degi 1, 10 mg á degi 20	9,4	Þegar nauðsynlegt er að gefa lyfin samhliða atorvastatíni skal ekki gefa meira en 10 mg af atorvastatíni á dag. Klínískt eftirlit með sjúklingum er ráðlagt.
Telaprevir 750 mg á 8 klst. fresti í 10 daga	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporin 5,2 mg/kg/dag, stöðugur skammtur	10 mg OD í 28 daga	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dagar	20 mg OD í 4 daga	5,9	Þegar nauðsynlegt er að gefa lyfin samhliða atorvastatíni er minnkaður viðhaldsskammtur af atorvastatíni ráðlagður. Þegar skammtur atorvastatíns fer yfir 20 mg er klínískt eftirlit með sjúklingum ráðlagt.
Clarithromycin 500 mg BID, 9 dagar	80 mg OD í 8 daga	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID frá degi 5-7, aukið í 400 mg BID á degi 8), dagar 4-18, 30 mín. eftir atorvastatín skömmun	40 mg OD í 4 daga	3,9	Þegar nauðsynlegt er að gefa lyfin samhliða atorvastatíni er minnkaður viðhaldsskammtur af atorvastatíni ráðlagður. Þegar skammtur atorvastatíns fer yfir 40 mg er klínískt eftirlit með sjúklingum ráðlagt.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 dagar	10 mg OD í 4 daga	3,4	
Itraconazol 200 mg OD, 4 dagar	40 mg SD	3,3	
Fósamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dagar	10 mg OD í 4 daga	2,5	
Fósamprenavir 1400 mg BID, 14 dagar	10 mg OD í 4 daga	2,3	
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 dagar	10 mg SD	1,95	Skammtur atorvastatíns skal ekki fara yfir 20 mg á sólarhring við meðferð samhliða lyfjum sem innihalda elbasvír eða grazoprevir.
Letermovir 480 mg OD, 10 dagar	20 mg SD	3,29	Skammtur atorvastatíns skal ekki fara yfir 20 mg á sólarhring við meðferð samhliða lyfjum sem innihalda letermovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dagar	10 mg OD í 28 daga	1,74	Engin sérstök fyrirmæli.

Greipaldinsafi, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	Samhliða inntaka mikils magns greipaldinsafa og atorvastatíns er ekki ráðlögð.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dagar	40 mg, SD	1,51	Eftir að meðferð er hafin eða eftir að diltiazem skammtur hefur verið aðlagður er viðeigandi klínískt eftirlit með sjúklingum ráðlagt.
Erythromycin 500 mg QID, 7 dagar	10 mg, SD	1,33	Ráðlagðir eru minnkaðir hámarksskammtar og klínískt eftirlit með sjúklingum.
Amlodipin 10 mg, stakur skammtur	80 mg, SD	1,18	Engin sérstök fyrirmæli.
Cimetidin 300 mg QID, 2 vikur	10 mg OD í 2 vikur	1,00	Engin sérstök fyrirmæli.
Colestipól 10 g BID, 28 vikur	40 mg OD í 28 vikur	0,74**	Engin sérstök fyrirmæli.
Sýrubindandi magnesíum og álhýdroxíð dreifa, 30 ml QID, 17 dagar	10 mg OD í 15 daga	0,66	Engin sérstök fyrirmæli.
Efavirenz 600 mg OD, 14 dagar	10 mg OD í 3 daga	0,59	Engin sérstök fyrirmæli.
Rifampin 600 mg OD, 7 dagar (samhliðagjöf)	40 mg SD	1,12	Ef ekki verður komist hjá samhliðanotkun er samhliðagjöf
Rifampin 600 mg OD, 5 dagar (aðskildir skammtar)	40 mg SD	0,20	atorvastatíns með rifampicini ráðlögð með klínísku eftirliti.
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagar	40 mg SD	1,35	Ráðlagðir eru minnkaðir upphafsskammtar og klínískt eftirlit með sjúklingum.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dagar	40 mg SD	1,03	Ráðlagðir eru minnkaðir upphafsskammtar og klínískt eftirlit með sjúklingum.

- & Tákna hlutfall eftir meðferð (samhliða meðferð með tilgreindu lyfi og atorvastatíni samanborið við meðferð með atorvastatíni einu sér).
- # Sjá kafla 4.4 og 4.5 varðandi klínískt mikilvægi.

* Inniheldur meira en eitt efni sem hamlar CYP3A4 og getur aukið plasmabættunilyfja sem umbrotna með CYP3A4. 240 ml glas af greipaldinsafa olli minnkun á AUC um 20,4% fyrir virka orthohýdroxy umbrotsefnið. Stórir skammtar af greipaldinsafa (meira en 1,2 l á dag í 5 daga) auka AUC atorvastatíns 2,5-falt og AUC fyrir virk efni (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 dag; SD = stakskammtur; BID = tvisvar sinnum á dag; TID = þrisvar sinnum á dag
QID = fjórum sinnum á dag.

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 daga	Digoxín 0,25 mg OD, 20 dagar	1,15	Hafa skal viðeigandi eftirlit með sjúklingum sem nota digoxín.
40 mg OD í 22 daga	Getnaðarvarnarlyf til inntöku OD, 2 mánuðir - norethindron 1 mg - ethinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Engin sérstök fyrirmæli.
80 mg OD í 15 daga	* Phenazon, 600 mg SD	1,03	Engin sérstök fyrirmæli.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ ritonavir 200 mg BID, 7 dagar	1,08	Engin sérstök fyrirmæli.
10 mg, OD í 4 daga	Fósamprenavir 1400 mg BID, 14 dagar	0,73	Engin sérstök fyrirmæli.
10 mg OD í 4 daga	Fósamprenavir 700 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 dagar	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 phenazoni olli litlum eða engum sýnilegum áhrifum á úthreinsun phenazons.

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

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

Meðganga

Ekki má nota Atorvastatin Xiromed á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Öryggi á meðgöngu hefur ekki verið staðfest. Engar klínískar samanburðarrannsóknir á atorvastatíni hafa verið gerðar hjá þunguðum konum. Mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um meðfædda vansköpun (anomalies) eftir útsetningu fyrir HMG-CoA redúktasahemlum í móðurkviði. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á eiturverkun á æxlu (sjá kafla 5.3).

Meðferð með atorvastatíni á meðgöngu getur dregið úr gildum mevalónats hjá fóstri, sem er undanfari nýmyndunar kólesteróls. Æðakölkun er langtímaferli og þó að blóðfitulækkandi meðferð sé hætt á meðgöngu ætti það að öllu jöfnu að hafa lítil áhrif á langtímaáættu vegna frumkominnar kólesterólhækkunar.

Af þessari ástæðu á ekki að nota Atorvastatin Xiromed handa konum á meðgöngu, konum sem reyna að verða þungaðar eða grunar að þær séu þungaðar. Fresta skal meðferð með Atorvastatin Xiromed 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 brjóstamjólk hjá mönnum. Í rottum er þéttni atorvastatíns og virkra umbrotsefna þess álíka mikil í plasma og í mjólk (sjá kafla 5.3). Konur sem nota Atorvastatin Xiromed eiga ekki að hafa barn á brjósti vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum (sjá kafla 4.3). Ekki má nota Atorvastatin Xiromed samhliða brjóstgjöf (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

Atorvastatin Xiromed hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Í klínískri rannsókn á atorvastatíni með samanburði við lyfleysu hjá 16.066 (8.755 á atorvastatín á móti 7.311 á 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 Atorvastatin Xiromed er byggður á niðurstöðum klínískra rannsókna og víðtækrar reynslu eftir markaðssetningu lyfsins.

Áætluð tíðni tilvika er flokkuð samkvæmt eftirfarandi reglu: algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Sýkingar af völdum sýkla eða sníkjudýra

Algengar: nefkoxsbólga

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 (paraesthesia), snertiskynsminnkun, bragðskynstruflun, minnisleysi.

Mjög sjaldgæfar: úttaugakvilli.

Tíðni ekki þekkt: Vöðvaslensfár

Augu

Sjaldgæfar: þokusýn.

Mjög sjaldgæfar: sjóntruflanir.

Tíðni ekki þekkt: Augneinkenni vöðvaslensfárs

Eyru og völundarhús

Sjaldgæfar: eyrnasuð

Koma örsjaldan fyrir: heyrnarskerðing.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Algengar: verkir í nefi og koki, blóðnasir.

Meltingarfæri

Algengar: hægðatregða, vindgangur, meltingartruflanir, 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

Æðar

Mjög sjaldgæfar: Æðabólga

Húð og undirhúð

Sjaldgæfar: ofsakláði, húðútbrot, kláði, hárlos.

Mjög sjaldgæfar: ofsabjúgur, útbrot með blöðrum, þ.m.t. regnbogaroði, Stevens-Johnson heilkenni, lyfjaviðbrögð sem einkennast af húðskæningi og eitrunardreplos húðþekju.

Stoðkerfi og bandvefur

Algengar: vöðvaverkir, liðverkir, verkir í útlimum, vöðvakrampar, liðbólga, bakverkur.

Sjaldgæfar: hálsverkur, vöðvaþreyta.

Mjög sjaldgæfar: vöðvakvilli, vöðvaþroti, rákvöðvalýsa, vöðvarof, sinakvilli, sem leiðir stundum til sinarofs.

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 (gynecomastia).

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

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

Rannsóknarniðurstöður

Algengar: Óeðlileg lifrargildi, hækkun á kreatínkínasa
Sjaldgæfar: hvít blóðkorn í þvagi.

Líkt og af völdum annarra HMG-CoA redúktasahemla hefur verið tilkynnt um hækkun gildi transamínasa í sermi hjá sjúklingum sem fengu atorvastatín. Þessar breytingar voru oftast vægar og tímabundnar og ekki reyndist þörf á að hætta meðferð. Aukning á transamínösum í sermi sem hafði klíníská þýðingu (hærri en þreföld eðlileg efri mörk) kom fram hjá 0,8% sjúklinga sem fengu atorvastatín. Þessar aukningar voru skammtaháðar og gengu til baka hjá öllum sjúklingunum.

Í klínískum rannsóknum kom fram hækkun á gildum kreatínkínasa (CK) í sermi, hærri en eðlileg þreföld efri mörk, hjá 2,5% sjúklinga sem fengu atorvastatín, sem er sambærilegt og af völdum annarra HMG-CoA redúktasahemla. Meira en tíföld gildi umfram 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 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 fyrirliggjandi niðurstöðum er gert ráð fyrir að tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum sé sambærileg og hjá fullorðnum.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa verið tilkynntar í sambandi við sum statín.

- Kynlífsörðugleikar.
- Þunglyndi.
- Einstaka tilvik millivefslungnasjúkdóms, sérstaklega við langtímameðferð (sjá kafla 4.4).
- Sykursýki: Tíðni fer eftir hvort áhættuþættir eru til staðar eða ekki (fastandi blóðsykur $\geq 5,6$ mmól/l, BMI > 30 kg/m², hækkun þríglyseríð, 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 samkvæmt Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Engin sérstök meðferð er til við ofskömmun Atorvastatin Xiromed. Sé um ofskömmun að ræða skal meðhöndla sjúkling eftir einkennum og beita nauðsynlegum stuðningsmeðferðum. Fylgjast skal með lifrarstarfsemi og CK-gildum í sermi. Vegna mikillar bindingar við plasmaprótein er ekki búist við að blóðskilun auki úthreinsun atorvastatíns marktækt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blóðfitulækkandi lyf, HMG-CoA redúktasahemlar, ATC-flokkun: C10AA05

Atorvastatín er sérhæfður samkeppnishemill við HMG-CoA redúktasa, sem er hraðatakmarkandi ensím en það sér um ummyndun 3-hýdroxý-3-metýl-glútarýl-kóensím A í mevalonat, en það er forefni steróla, þ.m.t. kólesteróls. Þríglýseríð og kólesteról í lifur bindast fitupróttinum með mjög lítinn eðlismassa (VLDL, very low density lipoprotein) og eru losuð út í blóð og berast til útlægra vefja. Fitupróttinn með lítinn eðlismassa (LDL, low density lipoprotein) myndast úr VLDL og sundrast einkum fyrir tilstilli mikillar sækni LDL-viðtaka.

Atorvastatín minnkar magn kólesteróls í plasma og magn fitupróteina í sermi með því að hamla HMG-CoA redúktasa og myndun kólesteróls í lifrinni og eykur fjölda LDL-viðtaka á yfirborði frumna í lifur sem leiðir til aukinnar upptöku og sundrunar 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 meðferð með blóðfitulækkandi lyfjum.

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 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 insúlín meðferðar.

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 sjúklingar skilgreindir með arfhreina ættgenga kólesterólhækkun. Hjá þessum 89 sjúklingum var meðaltalslækkun LDL-kólesteróls u.þ.b. 20%. Skammtur atorvastatíns var allt að 80 mg á 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 af atorvastatíni og hefðbundinnar blóðfitulækkandi meðferðar með 40 mg af pravastatíni á kransæðakölkun metin með ómskoðun æða (Intravascular ultrasound) meðan á æðamyndatöku (angiography) stóð, hjá sjúklingum með kransæðasjúkdóma. Í þessari slembivalstíblindu, fjölsetrasamanburðarrannsókn, IVUS, voru æðar ómskoðaðar við upphaf rannsóknar (baseline) og eftir 18 mánuði hjá 502 sjúklingum. Í hópnum sem fékk atorvastatín (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) hjá hópnum sem fékk atorvastatín og +2,7% (p=0,001) hjá hópnum sem fékk pravastatín (n=249). Áhrif atorvastatíns samanborið við pravastatín voru tölfræðilega marktæk (p=0,02). Áhrif kröftugar blóðfitulækkandi meðferðar á endapunkta hjarta og æðasjúkdóma (s.s. þörf á kransæðaaðgerð, hjartadrep sem ekki er banvænt, dauðsföll af völdum kransæðasjúkdóma) voru ekki athuguð í þessari rannsókn.

Hjá hópnum sem fékk atorvastatín 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 hjá hópnum sem fékk pravastatín lækkaði LDL-kólesteról að meðaltali í 2,85 mmól/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) frá grunnlínu

3,89 mmól/L \pm 0,7 (150 mg/dl \pm 26) ($p < 0,0001$). Atorvastatín lækkaði einnig marktækt meðaltal heildarkólesteróls um 34,1% (pravastatín: -18,4%, $p < 0,0001$), meðaltal þríglýseríðgilda 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%, $p = \text{NS}$). Hjá hópnum sem fékk atorvastatín varð 36,4% meðallækkun á C-Reactive próteini (CRP) samanborið við 5,2% lækkun hjá hópnum sem fékk pravastatín ($p < 0,0001$).

Í rannsókninni var notaður 80 mg skammtur. Því er ekki hægt að heimfæra niðurstöður rannsóknarinnar yfir á minni skammt.

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 niðurstöðu 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 af atorvastatíni metin hjá 3.086 sjúklingum (atorvastatín $n = 1.538$; lyfleysa $n = 1.548$) með bráðan kransæðasjúkdóm (ógegnðræpt hjartadrep og hvikula hjartaöng). Meðferð var hafin í bráðafasa eftir innlögn á spítala og stóð í 16 vikur. Meðferð með 80 mg af atorvastatíni á dag minnkaði hættuna um 16% ($P = 0,048$) á öllum samanlögðum fyrsta endapunkti, sem var skilgreindur sem dauði af hvaða orsökum sem var, hjartaáfall (myocardial infarction) án dauða, endurlífgun eftir hjartaáfall, eða hjartaöng með einkennum blóðþurrðar í hjartavöðva sem krafðist innlagnar á spítala. Þessar niðurstöður voru aðallega vegna 26% ($p = 0,018$) færri endurinnlagna vegna hjartaangar með vísbendingu um blóðþurrð í hjarta. Niðurstöðurnar voru ekki marktækar hvað varðar aðra aukaendapunkta eina sér (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.

Fyrirbyggjandi gegn hjarta- og æðasjúkdómum

Áhrif atorvastatíns á kransæðasjúkdóma, þar með talið þá sem geta leitt til dauða, voru metin í blóðfitulækkandi hluta slembaðrar, tvíblindrar, rannsóknar með samanburði við lyfleysu, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Sjúklingar voru á aldrinum 40-79 ára með háþrýsting, án sögu um hjartaáfall eða meðferð við hjartaöng og með TC-gildi $\leq 6,5$ mmól/l (251 mg/dl). Til viðbótar höfðu allir þessir sjúklingar að minnsta kosti þrjá 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 heilablóðfall (cerebrovascular event), ákveðin frávik á hjartalínuriti, próteinmiga/albúmínmiga. Ekki voru allir sjúklingar í rannsókninni taldir vera í mikilli hættu á að fá hjartaáfall í fyrsta sinn.

Sjúklingar fengu blóðþrýstingslækkandi meðferð (grunnmeðferð með annaðhvort amlodipíni eða atenololi) og annaðhvort atorvastatín 10 mg á dag ($n = 5.168$) eða lyfleysu ($n = 5.137$).

Hlutfallsleg og alger áhættuminnkun atorvastatíns var eftirfarandi:

Meintilvik	Hlutfallsleg áhættuminnkun (%)	Fjöldi tilvika (atorvastatín/lyfleysa)	Alger áhættuminnkun ¹ (%)	p-gildi
Kransæðasjúkdómar (banvænir kransæðasjúkdómar og ekki banvæn hjartaáföll)	36%	100 á móti 154	1,1%	0,0005
Heildarfjöldi hjarta- og æðasjúkdóma og æðaaðgerða	20%	389 á móti 483	1,9%	0,0008
Heildarfjöldi kransæðasjúkdóma	29%	178 á móti 247	1,4%	0,0006

¹Byggt 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 hærrí hjá konum (38 samanborið við 30 og 17 samanborið við 12), en munurinn var ekki tölfræðilega marktækur. Grunnmeðferð háþrýstings hafði töluverð áhrif þar á. Aðalendapunkturarnir, banvænir kransæðasjúkdómar og ekki banvæn hjartaáföll, voru verulega færri hjá þeim sem voru meðhöndlaðir með atorvastatíni og amlodipíni (HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$) en ekki hjá þeim sem voru meðhöndlaðir með atorvastatíni og atenololi (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Áhrif atorvastatíns á hjarta- og æðasjúkdóma, þ.m.t. þá sem geta leitt til dauða, voru metin í tvíblindri, fjölsetra slembivals rannsókn með samanburði 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 $\leq 4,14$ mmól/l (160 mg/dl) og þrigglýseríð $\leq 6,78$ mmól/l (600 mg/dl). Auk þess höfðu allir sjúklingarnir að minnsta kosti einn af eftirtöldum áhættuþáttum: háþrýsting, reykingar, sjónukvilla, örllitla albúmínmigu (microalbuminuria) eða mikla albúmínmigu (macroalbuminuria).

Sjúklingar fengu annaðhvort 10 mg af atorvastatín daglega ($n=1.428$) eða lyfleysu ($n=1.410$) og miðgildi eftirfylgni var 3,9 ár.

Hlutfallsleg og alger áhættuminnkun atorvastatíns var eftirfarandi:

Meintilvik	Hlutfallsleg áhættuminnkun (%)	Fjöldi tilvika (atorvastatín/lyfleysa)	Alger áhættuminnkun ¹ (%)	p-gildi
Meiriháttar hjarta- og kransæðatilvik (banvænt og ekki banvænt brátt hjartaáfall, þögult hjartaáfall, skyndidauði af völdum kransæðasjúkdóms, óstöðug hjartaöng, kransæðahjáveituaðgerð, PTCA (percutaneous transluminal coronary angioplasty), æðaaðgerðir, heilaslag).	37%	83 á móti 127	3,2%	0,0010
Hjartaáfall (banvænt og ekki	42%	38 á móti 64	1,9%	0,0070

banvænt brátt hjartaáfall, þögult hjartaáfall)				
Heilaslag (banvænt og ekki banvænt)	48%	21 á móti 39	1,3%	0,0163

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

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

Ítrekað heilaslag

Áhrif atorvastatíns, 80 mg á dag, eða lyfleysu á heilaslög var metin í Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) hjá 4.731 sjúklingi sem fékk heilaslag eða skammvinnt blóðþurrðarkast í heila (TIA) 6 mánuðum áður og enga sögu um kransæðasjúkdóma. 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-kólesteróls 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 líkur á aðalendapunktunum, banvænu heilaslagi eða ekki banvænu heilaslagi 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 að jafnað hefur verið fyrir upphafsgildum) samanborið við lyfleysu. Dauðsföll af öllum orsökum voru 9,1% (216/2.365) með atorvastatíni samanborð við 8,9% (211/2.366) með lyfleysu.

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

- Líkur á blæðingarlagi voru auknar hjá sjúklingum sem hófu rannsóknina með fyrri sögu um blæðingarlag (7/45 með atorvastatíni samanborið við 2/48 með lyfleysu; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57) og líkur á blóðþurrðarslagi 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 blæðingarlagi voru auknar 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 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 líkur á heilaslagi séu auknar hjá sjúklingum með fyrri sögu um drep í heilavef og sem fá 80 mg af atorvastatíni á dag.

Dauðsföll af öllum orsökum voru 15,6% (7/45) með atorvastatíni samanborið við 10,4% (5/48) hjá undirhópum sjúklinga með sögu um blæðingarlag. Dauðsföll af öllum orsökum voru 10,9% (77/708) með atorvastatíni samanborið við 9,1% (64/701) með lyfleysu hjá undirhópum sjúklinga með sögu um drep í heilavef.

Börn

Arfblendin ættgeng kólesterólhækkun 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 kólesterólhækkun og grunngildi LDL-kólesteróls ≥ 4 mmól/l. Alls tóku 39 börn og unglingar á aldrinum 6-17 ára þátt í rannsókninni. Í hópi Cohort A voru 15 börn á aldrinum 6-12 ára sem voru á 1. stigi á Tanner-kvarða. Í hópi Cohort B voru 24 börn á aldrinum 10-17 ára sem voru á ≥ 2 . stigi á Tanner-kvarða.

Upphafsskammtur var 5 mg af atorvastatíni tuggutöflu á dag hjá hópi Cohort A og 10 mg af atorvastatíni töflu á dag hjá hópi Cohort B. Ef atorvastatín þoldist vel mátti tvöfalda skammt atorvastatíns ef einstaklingur hafði ekki náð markmiðinu LDL-kólesteróli <3,35 mmól/l á 4. viku.

Meðalgildi LDL-kólesteróls, heildarkólesteróls, VLDL-kólesteróls og Apo B lækkuðu 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 opinni klínískri rannsókn, þar sem allir fengu sömu meðferð, fengu 271 stúlkur og drengir með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun, á aldrinum 6-15 ára, meðferð með atorvastatíni í allt að 3 ár. Inntökuskilyrði voru staðfest arfblendin ættgeng kólesterólhækkun og LDL-kólesterólgildi ≥ 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 rannsakanda á heildarþroska) hjá börnum með arfblendna ættgenga kólesterólhækkun, 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	TC (stakur skammtur)	LDL-C (stakur skammtur)	HDL-C (stakur skammtur)	TG (stakur skammtur)	Apo B (stakur skammtur) #
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)***

TC = heildarkólesteról; LDL-C = LDL kólesteról; HDL-C = HDL kólesteról; TG = þrigglýseríðar; Apo B = apólípóprótein B; 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.; “*”= Mánuður 30 N fyrir þessa breytu var 207; “**”= Upphaf N fyrir þessa breytu var 270; “***” = Mánuður 36/ET N fyrir þessa breytu var 243; “#”=g/l fyrir Apo B.

Arfblendin ættgeng kólesterólhækkun hjá börnum á aldrinum 10-17 ára

Í tvíblindri rannsókn með samanburði við 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 dag) fyrstu 4 vikurnar og síðan aukinn í 20 mg ef LDL-kólesterólgildi var >3,36 mmól/l. Fyrstu 26 vikurnar í tvíblinda fasanum lækkaði atorvastatín plasmagildi heildarkólesteróls, LDL- kólesteróls, þrigglýseríða og apólípópróteins B

marktækt. Meðalgildi LDL-kólesteróls í atorvastatín hópnum var 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 colestipoli hjá sjúklingum á aldrinum 10-18 ára, sem voru með kólesterólhækkun, kom fram að atorvastatín (n=25) olli marktækri lækkun á LDL-kólesteról gildum á 26. viku ($p < 0,05$) samanborið við colestipol (n=31).

Í rannsókn á notkun í sérstökum tilvikum (compassionate use study) hjá sjúklingum með alvarlega kólesterólhækkun (þ.m.t. arfhreina kólesterólhækkun) 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 dag). Rannsóknin stóð yfir í 3 ár: LDL-kólesteról lækkaði um 36%.

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

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á atorvastatíni hjá börnum, frá fæðingu að 6 ára aldri, á meðferð við arfblendinni kólesterólhækkun og hjá börnum, frá fæðingu að 18 ára aldri, sem fengu meðferð við arfhreinni ættgengri kólesterólhækkun, blandaðri kólesterólhækkun, frumkominni (primary) kólesterólhækkun og til varnar gegn hjarta- og æðasjúkdómum (sjá upplýsingar um notkun hjá börnum og unglingum í kafla 4.2)

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Atorvastatín frásogast hratt eftir inntöku; hámarksplasmaþéttni (C_{max}) næst innan 1 til 2 klst. Það magn sem frásogast eykst í réttu hlutfalli við skammt atorvastatíns. Aðgengi atorvastatíns eftir inntöku filmuhúðaðra taflna er 95-99% samanborið við aðgengi þess úr mixtúru. Nýting (absolute bioavailability) 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 umbrots við fyrstu umferð um lifur

Dreifing

Meðal dreifingarrúmmál atorvastatíns er um 381 l. Atorvastatín er $\geq 98\%$ bundið plasma próteinum.

Umbrot

Atorvastatín er umbrotið fyrir tilstilli cýtókróms P450 3A4 í ortó- og parahýdroxýleraðar afleiður og ýmis beta-oxunarefni. Fyrir utan aðra ferla umbrotna þessi efnasambönd frekar með glúkúróneringu. *In vitro* hamla ortó- og parahýdroxýleruðu umbrotsefnin HMG-CoA redúktasa í sama mæli og atorvastatín. Rekja má um það bil 70% af hömlun HMG-CoA redúktasa til virkra umbrotsefna.

Brotthvarf

Atorvastatín er aðallega skilið út með galli eftir umbrot í eða utan lifrar. Lyfið virðist þó ekki að marki fara í lifrar-þarma 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 til 30 klst.

Atorvastatín er hvarfefni lifrarfrumflutningspróteina, lífrænu anjónaflutningsfjölpeptíðsferjanna 1B1 (OATP1B1) og 1B3 (OATP1B3). Umbrotsefni atorvastatíns eru hvarfefni OATP1B1. Atorvastatín hefur einnig verið greint sem hvarfefni útflæðisflutningspróteinanna MDR1 (fjöllyfja ónæmisprótein, multi-drug resistance protein 1) og BCRP (viðnámsprótein brjóstakrabbameins, breast cancer resistant protein), sem getur takmarkað frásög atorvastatíns í þörmum og úthreinsun með galli (sjá kafla 5.2).

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Plasmaþéttni atorvastatíns og virkra umbrotsefna þess er meiri hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum en þeim sem yngri eru, en verkun á blóðfitu er sambærileg því sem sést hjá yngri einstaklingum.

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-hydroxyatorvastatíns.

Kyn

Þéttni atorvastatíns og virkra umbrotsefna þess er öðruvísi hjá konum (hámarksblóðþéttni er um 20% meiri og AUC um 10% minna) 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 plasmaþéttni né verkun atorvastatíns og virkra umbrotsefna þess á blóðfitu.

Skert lifrarástarfsemi

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

SLOC1B1 genabreytileiki

Upptaka allra HMG-CoA redúktasahemla í lifur, þ.m.t. atorvastatíns er háð OATP1B1 flutningskerfinu. Hjá sjúklingum með SLOC1B1 breytileika er hætta 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 hætta á skertri upptöku í lifur af erfðafræðilegum orsökum er einnig hjá þessum sjúklingum. Hugsanlegar afleiðingar fyrir verkun lyfsins eru ekki þekktar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Atorvastatín hafði ekki stökkbreytandi eða sundrandi áhrif í fjórum *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 faldri aukningu á AUC₀₋₂₄ sem fékkst eftir ráðlagða hámarksskammta) komu fram lifrarfrumukirtlæxli (hepatocellular adenoma) í karldýrum og lifrarfrumukrabbamein (hepatocellular carcinomas) í kvendýrum.

Vísbendingar úr dýrarannsóknnum benda til að HMG-CoA redúktasahemlar geti haft áhrif á þroska fósturvísa eða fóstura. Í rottum, kanínum og hundum hafði atorvastatín engin áhrif á frjósemi og olli ekki vansköpun, en hins vegar kom fram eiturverkun í rottum og kanínum við skammta sem höfðu eiturverkun á móður. Þegar mæður voru útsettar fyrir stórum skömmtum af atorvastatíni seinkaði þroska afkvæmanna og lífslíkur eftir got minnkuðu. Í rottum eru vísbendingar um að atorvastatín fari yfir fylgju. Plasmabéttni atorvastatíns í rottum var sambærileg og í mjólk þeirra. Ekki er vitað hvort atorvastatín eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Kalsíumkarbónat, E170
Örkristallaður sellulósi, E460
Laktósaeinhýdrat
Natríumkroskarmellósa
Copovidon
Crosopovidon
Magnesíumsterat, E470b
Natríumlaurilsúlfat
Vatnsfrí kísilkvoða
Talkúm

Filmuhúð:

Glýseryl ein- og tvícaprýlocaprat
Pólývínýlalkóhól
Talkúm
Títantvíoxíð
makrógól (PEG) ígrædd pólývínýl alkóhólfjölliða

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

PVC-PE-PVDC/álþynnupakkingar - Geymið við lægri hita en 25°C

Stefnuvirk pólýamíð-ál-pólývínýlklóríð (PVC) / álþynna - Geymið við lægri hita en 30°C.

HDPE glös – Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gegnsæjar þriggja laga (PVC-PE-PVDC)/álþynnupakkingar

Pakkingastærðir 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 og 100 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Stefnuvirk pólýamíð-ál-pólývínýlklóríð (PVC) / álþynna

Pakkningastærðir 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 og 100 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

HDPE glas með kísilgelþurrkefni í pólýprópýlen loki.

Pakkningastærðir 105 og 112 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarreglur við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Medical Valley með dótturfyrirtækinu Xiromed
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/17/039/01-04

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. apríl 2017.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 7. janúar 2022.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

11. desember 2024.