



## PRODUKTRESUMÉ

for

### Zarator, filmovertrukne tabletter

**0. D.SP.NR.**  
9640

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
Zarator

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 filmovertrukken tablet indeholder 10 mg atorvastatin (som atorvastatincalciumtrihydrat).  
1 filmovertrukken tablet indeholder 20 mg atorvastatin (som atorvastatincalciumtrihydrat).  
1 filmovertrukken tablet indeholder 40 mg atorvastatin (som atorvastatincalciumtrihydrat).  
1 filmovertrukken tablet indeholder 80 mg atorvastatin (som atorvastatincalciumtrihydrat).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

1 Zarator 10 mg filmovertrukken tablet indeholder 27,25 mg lactosemonohydrat.  
1 Zarator 20 mg filmovertrukken tablet indeholder 54,50 mg lactosemonohydrat.  
1 Zarator 40 mg filmovertrukken tablet indeholder 109,00 mg lactosemonohydrat.  
1 Zarator 80 mg filmovertrukken tablet indeholder 218,00 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Hvide runde (5,6 mm) filmovertrukne tabletter præget med "10" på den ene side og "ATV" på den anden side.

Hvide runde (7,1 mm) filmovertrukne tabletter præget med "20" på den ene side og "ATV" på den anden side.

Hvide runde (9,5 mm) filmovertrukne tabletter præget med "40" på den ene side og "ATV" på den anden side.

Hvide runde (11,9 mm) filmovertrukne tabletter præget med "80" på den ene side og "ATV" på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Hyperkolesterolæmi

Zarator er indiceret som supplement til diæt ved forhøjet total-kolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B og forhøjede triglycerider hos voksne, unge samt børn over 10 år med primær hyperkolesterolæmi inklusive familiær hyperkolesterolæmi (heterozygot variant) eller kombineret hyperlipidæmi (svarende til type IIa og IIb i Fredricksons klassifikation), hvor diæt og andre ikke farmakologiske foranstaltninger er utilstrækkelige.

Zarator er også indiceret til at nedsætte total-kolesterol og LDL-kolesterol hos voksne med homozygot familiær hyperkolesterolæmi som supplement til anden lipidsænkende behandling, f.eks. LDL-aferease, eller hvis anden behandling ikke er tilgængelig.

#### Forebyggelse af kardiovaskulær sygdom

Forebyggelse af kardiovaskulære hændelser hos voksne patienter, som har en høj risiko for debut af en kardiovaskulær hændelse (se pkt. 5.1), som supplement til afhjælpning af andre risikofaktorer.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

#### Dosering

Patienten bør sættes på en standard kolesterolsænkende diæt, inden der gives Zarator. Der bør fortsættes med denne diæt under behandling med Zarator.

Dosis bør individualiseres i henhold til basisniveau for LDL-kolesterol, mål for behandlingen og behandlingseffekt.

Startdosis er sædvanligvis 10 mg 1 gang dagligt. Dosis skal justeres med intervaller på 4 uger eller mere. Den maksimale dosis er 80 mg én gang dagligt.

#### Primær hyperkolesterolæmi og kombineret hyperlipidæmi.

Størstedelen af patienterne er velkontrollerede på 10 mg Zarator 1 gang dagligt. Terapeutisk virkning ses inden for 2 uger, og maksimalt respons opnås normalt inden for 4 uger. Virkningen opretholdes under vedvarende behandling.

#### Heterozygot familiær hyperkolesterolæmi

Patienter bør starte med 10 mg Zarator dagligt. Dosis skal individualiseres og justeres hver 4. uge til 40 mg dagligt. Derefter kan dosis enten øges til maksimalt 80 mg dagligt, eller en galdesyrebinder kan kombineres med 40 mg atorvastatin 1 gang dagligt.

#### Homozygot familiær hyperkolesterolæmi

Kun begrænsede data er tilgængelige (se pkt. 5.1).

Dosis af atorvastatin til patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi er 10-80 mg dagligt (se pkt. 5.1). Atorvastatin skal gives som supplement til anden lipidsænkende behandling (f.eks. LDL-aferease), eller hvis sådan behandling ikke er tilgængelig.

### Forebyggelse af kardiovaskulær sygdom

I de primære forebyggelsesstudier var dosis 10 mg dagligt. Højere doser kan være nødvendige for at opnå LDL-kolesterolniveauer i henhold til gældende guidelines.

### Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.4).

### Nedsat leverfunktion

Zarator skal anvendes med forsigtighed hos patienter med leverinsufficiens (se pkt. 4.4 og 5.2). Zarator er kontraindiceret hos patienter med aktiv leversygdom (se pkt. 4.3).

### Samtidig administration med andre lægemidler

Hos patienter, der tager de antivirale midler elbasvir/grazoprevir mod hepatitis C eller letermovir som profylakse mod cytomegalovirus-infektion samtidig med atorvastatin, må dosis af atorvastatin ikke overstige 20 mg/dag (se pkt. 4.4 og 4.5).

Atorvastatin anbefales ikke til patienter, der er i behandling med letermovir samtidigt med ciclosporin (se pkt. 4.4 og 4.5).

### Ældre

Virkning og sikkerhed af de anbefalede doser til ældre patienter over 70 år svarer til det, som ses hos den almindelige befolkning.

### Pædiatrisk population

#### *Hyperkolesterolæmi:*

Børn og unge bør kun behandles af specialister inden for pædiatrisk hyperlipidæmi, og patienterne bør regelmæssigt revurderes for at vurdere virkningen af behandlingen.

Anbefalet startdosis til patienter over 10 år med heterocytot familiær hyperkolesterolæmi er 10 mg dagligt (se pkt. 5.1). Denne dosis kan øges til 80 mg dagligt alt efter respons og tolerabilitet. Dosis bør tilpasses den enkelte alt efter behandlingsmål. Dosisjusteringer bør foretages med intervaller på 4 uger eller mere. Dosis titrering til 80 mg dagligt understøttes af kliniske data hos voksne og i begrænset omfang hos børn med heterocytot familiær hyperkolesterolæmi (se pkt. 4.8 og 5.1).

Der er begrænset sikkerheds- og effektdata fra *open-label* kliniske forsøg med børn med heterocytot familiær hyperkolesterolæmi i alderen 6-10 år. Atorvastatin er ikke indiceret til anvendelse hos børn under 10 år. De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives en dosisrekommandation.

Andre lægemiddelformer og -styrker kan være mere velegnede til denne population.

### Administration

Zarator er til oral anvendelse. Den daglige dosis af atorvastatin gives som engangsdosis. Dosis kan gives på et hvilket som helst tidspunkt af døgnet med eller uden føde.

## **4.3 Kontraindikationer**

Zarator er kontraindiceret hos patienter:

- med overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1

- med aktiv leversygdom eller uforklarlig, vedvarende stigning i serum-transaminaserne svarende til mere end 3 gange den øvre referenceværdi
- under graviditet, i ammeperioden samt hos kvinder i den fertile alder, som ikke benytter sikker kontraktion (se pkt. 4.6)
- behandlet med de antivirale midler glecaprevir/pibrentasvir mod hepatitis C.

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

##### Leverpåvirkninger

Der bør tages leverprøver før behandlingens start og periodisk under behandlingen. Patienter, som udvikler tegn eller symptomer på leverskade, skal have taget leverprøver. Patienter, som får forhøjede transaminaseniveauer, skal monitoreres, indtil tallene er normaliserede. Ved vedvarende transaminasestigning til mere end 3 gange den øvre referenceværdi anbefales dosisreduktion eller seponering af Zarator (se pkt. 4.8).

Zarator bør bruges med forsigtighed hos patienter, som indtager store mængder alkohol og/eller med leversygdom i anamnesen.

##### Forebyggelse af apopleksi ved aggressiv reduktion af kolesterolniveauerne (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL))

I en post-hoc analyse af apopleksi subgrupper hos patienter uden koronar hjertesygdom (CHD), som for nylig havde apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI), var der en større incidens af hæmragisk apopleksi hos patienter, der fik atorvastatin 80 mg, sammenlignet med placebo. Den øgede risiko blev især noteret hos patienter, der havde hæmragisk apopleksi i anamnesen eller lakunært infarkt ved forsøgets start. Hos patienter med hæmragisk apopleksi eller lakunært infarkt i anamnesen var risiko/benefit ratio for atorvastatin 80 mg usikker, og den potentielle risiko for hæmragisk apopleksi skal omhyggeligt overvejes før initiering af behandling (se pkt. 5.1).

##### Påvirkning af skeletmuskulaturen

Atorvastatin kan som andre HMG-CoA-reduktasehæmmere i sjældne tilfælde påvirke skeletmuskulaturen og forårsage myalgi, myositis, og myopati, som kan udvikle sig til rhabdomyolyse, en potentielt livstruende tilstand, som kendetegnes ved markant forhøjet kreatinkinase (CK)-værdi (>10 gange den øvre referenceværdi), myoglobinæmi og myoglobinuri, som kan medføre nyresvigt.

I meget sjældne tilfælde er der beskrevet immunmedieret nekrotiserende myopati (IMNM) under eller efter behandling med visse statiner. Klinisk er IMNM karakteriseret ved vedvarende proksimal muskelsvaghed og forhøjet serum-kreatininkinase, som vedvarer trods seponering af statinbehandlingen.

##### Før behandling

Atorvastatin bør gives med forsigtighed til patienter med prædisponerede faktorer for rhabdomyolyse. Kreatinkinase (CK)værdien bør måles før initiering af behandling med statiner, i følgende situationer:

- nedsat nyrefunktion
- hypothyreoidisme
- personlig eller familiær anamnese med arvelige muskelsygdomme
- tidligere muskeltoksicitet med statin eller fibrat
- leversygdom i anamnesen og/eller indtagelse af store mængder alkohol

- hos ældre (alder >70 år), skal nødvendigheden af en sådan måling overvejes alt efter tilstedeværelse af andre prædisponerende faktorer for rhabdomyolyse.
- tilstande hvor en øgning af plasmakoncentrationen kan forekomme, f.eks. ved risiko for interaktioner (se pkt. 4.5) og hos særlige populationer, herunder genetiske subpopulationer (se pkt. 5.2).

I sådanne tilfælde skal risikoen ved behandlingen vurderes i forhold til den mulige fordel, og klinisk monitorering anbefales.

Hvis CK-værdien er signifikant forhøjet (>5 gange den øvre referenceværdi) ved baseline, bør behandlingen ikke startes.

#### Kreatinkinase (CK- måling)

CK bør ikke måles efter kraftig, fysisk anstrengelse, eller hvis der er en anden grund til, at CK kan være forhøjet, da det vanskeliggør fortolkningen af værdien. Hvis CK-værdien er signifikant forhøjet ved baseline (>5 gange den øvre referenceværdi), bør den måles igen inden for 5-7 dage for at bekræfte resultatet.

#### Under behandlingen

- Patienter skal opfordres til omgående at rapportere muskelsmerter, -kramper eller -svaghed, især hvis disse er ledsaget af utilpashed eller feber.
- Hvis sådanne symptomer opstår under behandling med atorvastatin, skal CK-værdien måles. Hvis denne værdi er signifikant forhøjet (>5 gange den øvre referenceværdi), bør behandlingen stoppes.
- Hvis muskelsymptomer er svære og foranlediger daglig ubehag, bør seponering af behandlingen overvejes, selvom CK-værdien er forhøjet til ≤5 gange den øvre referenceværdi.
- Hvis symptomerne forsvinder, og CK-værdien normaliseres, bør re-introduktion af atorvastatin eller introduktion af anden statinbehandling overvejes, idet der gives laveste dosis og monitoreres tæt.
- Atorvastatin skal seponeres ved klinisk signifikant stigning i CK-værdien (>10 gange den øvre referenceværdi), hvis der er mistanke om rhabdomyolyse, eller hvis rhabdomyolyse diagnosticeres.

#### Samtidig behandling med andre lægemidler

Risiko for rhabdomyolyse er øget, hvis atorvastatin gives samtidig med visse andre lægemidler, som kan øge atorvastatins plasmakoncentration, såsom potente CYP3A4-hæmmere eller transportproteiner (f.eks. ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir og hiv-proteasehæmmere, herunder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir og darunavir, tipranavir/ritonavir osv.). Risikoen for myopati kan også øges ved samtidig administration af gemfibrozil og andre fibrater, antivirale midler til behandling af hepatitis C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), erythromycin, niacin eller ezetimib. Alternative behandlinger (uden interaktion) bør overvejes i stedet for disse lægemidler, hvis det er muligt.

Hvis samtidig anvendelse af denne type medicin er nødvendig, skal fordele og risici ved samtidig behandling nøje overvejes. Der anbefales en lavere maksimaldosis af atorvastatin hos patienter, der får medicin, der øger atorvastatins plasmakoncentration. Derudover bør det

overvejes at nedsætte initialdosis af atorvastatin, hvis der behandles samtidig med en potent CYP3A4-hæmmer, og passende klinisk monitorering af disse patienter anbefales (se pkt. 4.5).

Atorvastatin må ikke anvendes samtidig med systemiske formuleringer af fucidinsyre, eller inden for 7 dage efter endt behandling med fucidinsyre. Hos patienter, hvor systemisk behandling med fucidinsyre er nødvendig, skal statinbehandlingen seponeres under hele fucidinsyrebehandlingen. Der er set tilfælde af rhabdomyolyse (nogle af disse fatale) hos patienter, der fik fucidinsyre og statiner samtidig (se pkt. 4.5). Patienter skal informeres om, at de øjeblikkeligt skal søge læge, hvis de oplever symptomer på muskelsvaghed, -smerte eller -ømhed.

Statinbehandling kan genoptages 7 dage efter den sidste dosis af fucidinsyre.

I særlige situationer, hvor forlænget systemisk behandling med fucidinsyre er nødvendig, f.eks. til behandling af svære infektioner, skal behovet for samtidig behandling med Zarator og fucidinsyre kun overvejes fra sag til sag og under tæt medicinsk overvågning.

#### Pædiatrisk population

I et 3-årigt klinisk forsøg, der vurderede den overordnede modning og udvikling, Tanner stadie samt måling af højde og vægt, blev der ikke set nogen klinisk signifikant indvirkning på vækst og seksuel modning (se pkt. 4.8).

#### Interstitiel lungesygdom

Meget sjældne tilfælde af interstitiel lungesygdom er blevet rapporteret ved brug af nogle statiner, særlig ved langtidsbrug (se pkt. 4.8). Symptomer kan inkludere dyspnø, tør hoste og forværring af den generelle helbredtstand (træthed, vægttab og feber). Hvis der er mistanke om, at en patient har udviklet interstitiel lungesygdom, skal statinbehandlingen afbrydes.

#### Diabetes mellitus

Der er tegn på, at statiner kan øge blodsukkeret og hos nogle patienter med høj risiko for udvikling af diabetes, kan medføre en grad af hyperglykæmi, hvor egentlig diabetesbehandling er relevant. Denne risiko opvejes dog af statiners reduktion af den vaskulære risiko og bør derfor ikke være grund til seponering af statinbehandlingen. Risikopatienter (fasteglukose 5,6 til 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, forhøjede triglycerider, forhøjet blodtryk i anamnesen) bør monitoreres både klinisk og biokemisk i henhold til nationale retningslinier.

#### Hjælpstoffer

Zarator indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactose-malabsorption.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Andre lægemidlers påvirkning af atorvastatin

Atorvastatin metaboliseres via cytokrom P4502A4 (CYP3A4) og er et substrat for levertransportørerne, det organiske aniontransporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1) og 1B3 (OATP1B3)-transportøren. Metabolitter af atorvastatin er substrater for OATP1B1.

Atorvastatin er også identificeret som et substrat for MDR1 (*multi-drug resistance protein 1*) og BCRP (*breast cancer resistance protein 1*), der kan begrænse den intestinale absorption og

den biliære clearance af atorvastatin (se pkt. 5.2). Samtidig administration af lægemidler, der hæmmer CYP3A4 eller transportproteiner, kan medføre forhøjede plasmakoncentrationer af atorvastatin og øget risiko for myopati. Denne risiko kan også være øget ved samtidig behandling med atorvastatin og andre lægemidler, der kan forårsage myopati, f.eks. fibrater og ezetimib (se pkt. 4.3 og 4.4).

#### CYP3A4-hæmmere

Potente CYP3A4-hæmmere er vist at kunne medføre kraftigt forøgede koncentrationer af atorvastatin (se tabel 1 samt specifik information nedenfor). Samtidig behandling med potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. ciclosporin, telithromycin, clarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, visse antivirale midler, der anvendes i behandlingen af HCV (f.eks. elbasvir/grazoprevir) samt hiv-proteasehæmmere, herunder ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir og darunavir m.fl.) bør så vidt muligt undgås. I tilfælde, hvor samtidig behandling med disse lægemidler og atorvastatin ikke kan undgås, skal lavere initial- og maksimaldoser af atorvastatin overvejes. Det anbefales desuden, at der foretages passende klinisk monitorering af patienten (se tabel 1).

Moderate CYP3A4-hæmmere (f.eks. erythromycin, diltiazem, verapamil og fluconazol) kan øge plasmakoncentrationen af atorvastatin (se tabel 1). Der er set en øget risiko for myopati ved samtidig brug af erythromycin og statiner. Der er ikke udført interaktionsstudier, der vurderes virkningen af amiodaron eller verapamil på atorvastatin. Det er kendt, at både amiodaron og verapamil hæmmer CYP3A4, og samtidig indgift af atorvastatin kan resultere i forhøjede koncentrationer af atorvastatin. Ved samtidig behandling med moderate CYP3A4-hæmmere bør en lavere maksimaldosis af atorvastatin derfor overvejes, og passende klinisk monitorering af patienten anbefales. Passende klinisk monitorering anbefales efter initiering af behandling eller efter dosisjustering af en CYP3A4-hæmmer.

#### CYP3A4-induktorer

Samtidig anvendelse af atorvastatin og cytokrom P450 3A-induktorer (f.eks. efavirenz, rifampicin, perikon) kan medføre variable reduktioner i atorvastatins plasmakoncentration. På grund af rifampicins dualinteraktionsmekanisme (cytochrom P450 3A-induktion og hæmning af transportproteinet OATP1B1 i leveren) anbefales indtagelse af atorvastatin og rifampicin på samme tid, da udskudt administration af atorvastatin i forhold til administration af rifampicin har været forbundet med en signifikant reduktion i atorvastatins plasmakoncentration. Virkningen af rifampicin på atorvastatinkoncentrationen i hepatocytter er derimod ukendt, og hvis samtidig behandling ikke kan undgås, bør patienterne monitoreres nøje for effekt.

#### Transport-hæmmere

Hæmmere af transportproteiner (f.eks. ciclosporin, letermovir) kan øge den systemiske atorvastatineksponering (se tabel 1). Det er ukendt, hvordan hæmning af transportproteiner i leveren påvirker atorvastatinkoncentrationen i hepatocytter. Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, anbefales dosisreduktion og klinisk monitorering for effekt (se tabel 1).

Atorvastatin anbefales ikke til patienter, der er i behandling med letermovir samtidigt med ciclosporin (se pkt. 4.4).

#### Gemfibrozil/fibrater

Monoterapi med fibrater kan i sjældne tilfælde være forbundet med muskelrelaterede bivirkninger, herunder rhabdomyolyse. Risikoen for disse bivirkninger kan øges ved samtidig

brug af fibrater og atorvastatin. Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, skal den lavest mulig atorvastatindosis anvendes, og patienten bør monitoreres passende (se pkt. 4.4).

#### Ezetimib

Monoterapi med ezetimib er forbundet med muskelrelaterede bivirkninger, herunder rhabdomyolyse. Risikoen for disse bivirkninger kan øges ved samtidig brug af ezetimib og atorvastatin. Passende klinisk monitorering af disse patienter anbefales.

#### Colestipol

Plasmakoncentrationerne af atorvastatin og dets aktive metabolitter var lavere (andel af atorvastatinkoncentrationen: 0,74), når colestipol blev indgivet sammen med Zarator. Effekten på lipiderne var imidlertid større, når Zarator og colestipol blev indgivet samtidig, end hvis stofferne blev givet hver for sig.

#### Fusidinsyre

Der kan være forøget risiko for myopati, herunder rhabdomyolyse, ved samtidig behandling med systemisk fucidinsyre og statiner. Mekanismen for denne interaktion (hvad enten det gælder farmakodynamik, farmakokinetik eller begge) er ukendt. Der er set tilfælde af rhabdomyolyse (nogle af disse fatale) hos patienter, der fik denne kombination. Hvis behandling med systemisk fucidinsyre er nødvendig, skal behandling med atorvastatin seponeres under hele behandlingen med fucidinsyre (se pkt. 4.4).

#### Colchicin

Selv om der ikke er udført interaktionsstudier med atorvastatin og colchicin, er der blevet rapporteret om tilfælde af myopati ved samtidig administration af atorvastatin og colchicin, og der skal udvises forsigtighed ved ordination af atorvastatin sammen med colchicin.

#### Atorvastatins virkning på andre lægemidler

##### Digoxin

Når multiple doser af digoxin og 10 mg atorvastatin blev givet samtidigt, blev *steady state* plasmakoncentrationen af digoxin øget en smule. Patienter i digoxinbehandling bør monitoreres passende.

##### Orale kontræptiva

Samtidig anvendelse af Zarator og et oralt kontræptivum medførte forhøjede plasmakoncentrationer af norethisteron og ethinylestradiol.

##### Warfarin

I et klinisk studie med patienter i kronisk warfarinbehandling forårsagede samtidig behandling med 80 mg atorvastatin dagligt en lille stigning på omkring 1,7 sekunder i protrombintid i løbet af de første 4 dage af behandlingen. Protrombintid blev normal igen inden for 15 dage af atorvastatinbehandling. Selvom der kun er set meget sjældne tilfælde af klinisk signifikante interaktioner med antikoagulantia, bør protrombintid bestemmes inden atorvastatinbehandling igangsættes hos patienter, der tager coumarin-antikoagulantia, samt tilstrækkeligt hyppigt i starten af behandlingen til at sikre, at der ikke forekommer signifikant ændring i protrombintid. Når der er opnået en stabil protrombintid, kan protrombintiden måles med de intervaller, der normalt anbefales for patienter på coumarin-antikoagulantia. Hvis atorvastatindosis ændres, eller behandlingen seponeres, bør samme procedure gentages. Atorvastatinbehandling er ikke blevet forbundet med blødning eller med ændringer i protrombintid hos patienter, der ikke tager antikoagulantia.



### Pædiatrisk population

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne. Omfanget af interaktioner i den pædiatriske population er ikke kendt. Ved behandling af børn og unge skal der tages højde for de oven for nævnte interaktioner for voksne og for advarslerne i pkt. 4.4.

### Lægemiddelinteraktioner

#### Tablet 1: Effekt af samtidigt administrerede lægemidler på atorvastatins farmakokinetik

Samtidigt administreret lægemiddel og dosisregime	Atorvastatin		
	Dosisregime (mg)	AUC-ratio <sup>&amp;</sup>	Klinisk rekommandation <sup>#</sup>
Glecaprevir 400 mg x 1 / Pibrentasvir 120 mg x 1, 7 dage	10 mg x 1 i 7 dage	8,3	Samtidig administration med produkter, der indeholder glecaprevir eller pibrentasvir, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Tipranavir 500 mg x 2/ Ritonavir 200 mg x 2, 8 dage (dag 14 til 21)	40 mg på dag 1, 10 mg på dag 20	9,4	Hvis samtidig behandling med atorvastatin er nødvendig, må atorvastatindosis ikke overskride 10 mg/dag. Klinisk monitorering anbefales.
Telaprevir 750 mg hver 8. time, 10 dage	20 mg enkeltdosis	7,9	
Ciclosporin 5,2 mg/kg/dag, stabil dosering	10 mg x 1 i 28 dage	8,7	
Lopinavir 400 mg x 2/ Ritonavir 100 mg x 2, 14 dage	20 mg x 1 i 4 dage	5,9	Hvis samtidig behandling med atorvastatin er nødvendig, anbefales en lavere vedligeholdelsesdosis af atorvastatin. Ved atorvastatindoser over 20 mg anbefales klinisk monitorering.
Clarithromycin 500 mg x 2, 9 dage	80 mg x 1 i 8 dage	4,5	
Saquinavir 400 mg x 2/ Ritonavir (300 mg x 2 fra dag 5-7, øget til 400 mg x 2 på dag 8), dag 5-18, 30 minutter efter atorvastatindosis	40 mg x 1 i 4 dage	3,9	Hvis samtidig behandling med atorvastatin er nødvendig, anbefales en lavere vedligeholdelsesdosis af atorvastatin. Ved atorvastatindoser over 40 mg anbefales klinisk monitorering.
Darunavir 300 mg x 2/ Ritonavir 100 mg x 2, 9 dage	10 mg x 1 i 4 dage	3,4	
Itraconazol 200 mg x 1, 4 dage	40 mg enkeltdosis	3,3	
Fosamprenavir 700 mg x 2/ Ritonavir 100 mg x 2, 14 dage	10 mg x 1 i 4 dage	2,5	
Fosamprenavir 1.400 mg x 2, 14 dage	10 mg x 1 i 4 dage	2,3	
Elbasvir 50 mg x 1 / Grazoprevir 200 mg x 1, 13 dage	10 mg enkeltdosis	1,95	Daglig atorvastatindosis må ikke overstige 20 mg, når det administreres sammen med produkter, der indeholder elbasvir eller grazoprevir.
Letemovir 480 mg x 1, 10 dage	20 mg enkeltdosis	3,29	Daglig atorvastatindosis må ikke overstige 20 mg, når det administreres sammen med produkter, der indeholder letermovir.
Nelfinavir 1.250 mg x 2, 14 dage	10 mg x 1 i 28 dage	1,74	Ingen særlig rekommandation.

Grapefrugtjuice, 240 ml x 1*	40 mg enkeltdosis	1,37	Samtidig indtagelse af store mængder grapefrugtjuice og atorvastatin kan ikke anbefales.
Diltiazem 240 mg x 1, 28 dage	40 mg enkeltdosis	1,51	Efter initiering af behandling eller efter dosisjustering af diltiazem anbefales passende klinisk monitorering.
Erythromycin 500 mg x 4, 7 dage	10 mg enkeltdosis	1,33	Nedsat maksimaldosis samt klinisk monitorering anbefales.
Amlodipin 10 mg enkeltdosis	80 mg enkeltdosis	1,18	Ingen særlig rekommandation.
Cimetidin 300 mg x 4, 2 uger	10 mg x 1 i 2 uger	1,00	Ingen særlig rekommandation.
Colestipol 10 g x 2, 24 uger	40 mg x 1 i 8 uger	0,74**	Ingen særlig rekommandation.
Antacida (suspension med magnesium- og aluminiumhydroxid), 30 ml x 4, 17 dage	10 mg x 1 i 15 dage	0,66	Ingen særlig rekommandation.
Efavirenz 600 mg x 1, 14 dage	10 mg i 3 dage	0,59	Ingen særlig rekommandation.
Rifampicin 600 mg x 1, 7 dage (samtidig indgift)	40 mg enkeltdosis	1,12	Hvis samtidig behandling ikke kan undgås, anbefales samtidig indgift af atorvastatin og rifampicin samt klinisk monitorering.
Rifampicin 600 mg x 1, 5 dage (adskilt indgift)	40 mg enkeltdosis	0,20	
Gemfibrozil 600 mg x 2, 7 dage	40 mg enkeltdosis	1,35	Nedsat initialdosis samt klinisk monitorering anbefales.
Fenofibrat 160 mg x 1, 7 dage	40 mg enkeltdosis	1,03	Nedsat initialdosis samt klinisk monitorering anbefales.
Boceprevir 800 mg x 3, 7 dage	40 mg enkeltdosis	2,3	Nedsat initialdosis samt klinisk monitorering anbefales. Daglig atorvastatin-dosis bør ikke overstige 20 mg, når det administreres sammen med boceprevir.

& Repræsenterer behandlingsratio (samtidigt behandlet lægemiddel samt atorvastatin overfor atorvastatin alene).

# Se pkt. 4.4 og 4.5 for klinisk signifikans.

\* Indeholder et eller flere komponenter, der hæmmer CYP3A4, og kan øge plasmakoncentrationen af lægemidler, der metaboliseres via CYP3A4. Indtagelse af et glas (240 ml) grapefruitjuice resulterede også i en reduktion af AUC på 20,4% for den aktive orthohydroxy-metabolit. Store mængder grapefruitjuice (over 1,2 l dagligt

i 5 dage) øgede AUC for atorvastatin 2,5 gange og AUC for aktive (atorvastatin og metabolitter). HMG-CoA reductasehæmmere 1,3 gange.

\*\* Ratio er baseret på en enkelt prøve taget 8-16 timer efter indtagelse.

Tabel 2: Atorvastatins virkning på farmakokinetikken af samtidigt administrerede lægemidler

Atorvastatin-dosisregime	Samtidigt administreret lægemiddel		
	Lægemiddel/Dosisregime (mg)	AUC-ratio <sup>&amp;</sup>	Klinisk rekommandation
80 mg x 1 i 10 dage	Digoxin 0,25 mg x 1, 20 dage	1,15	Patienter, der tager digoxin, skal monitoreres passende.
40 mg x 1 i 22 dage	Orale kontrceptiva x 1, 2 måneder - norethisteron 1 mg - ethinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Ingen særlig rekommandation.
80 mg x 1 i 15 dage	* Phenazon, 600 mg enkeltdosis	1,03	Ingen særlig rekommandation.
10 mg enkeltdosis	Tipranavir 500 mg x 2/ritonavir 200 mg x 2, 7 dage	1,08	Ingen særlig rekommandation.
10 mg x 1 i 4 dage	Fosamprenavir 1400 mg x 2, 14 dage	0,73	Ingen særlig rekommandation.
10 mg x 1 i 4 dage	Fosamprenavir 700 mg x 2/ritonavir 100 mg x 2, 14 dage	0,99	Ingen særlig rekommandation.

<sup>&</sup> Repræsenterer behandlingsratio (samtidigt behandlet lægemiddel samt atorvastatin overfor atorvastatin alene).

\* Samtidig indgift af multiple doser af atorvastatin og phenazon viste en lille eller ingen målbar virkning på phenazons clearance.

#### 4.6 Graviditet og amning

##### Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontrception under behandlingen (se pkt. 4.3).

##### Graviditet

Zarator er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Sikkerheden ved anvendelse af atorvastatin under graviditet er ikke fastslået. Der er ikke udført kontrollerede kliniske forsøg med atorvastatin hos gravide kvinder. Sjældne rapporter om medfødte anomalier efter intrauterin påvirkning af HMG-CoA-reduktasehæmmere er set. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Behandling af gravide med atorvastatin kan nedsætte koncentrationen af mevalonat (et forstadium i kolesterolbiosyntesen) hos fostret. Aterosklerose er en kronisk proces, og sædvanligvis vil seponering af kolesterolsænkende medicin under graviditet kun have en lille indflydelse på den langsigtede risiko forbundet med primær hyperkolesterolemie.

Af disse årsager må Zarator ikke anvendes til kvinder, der er gravide, prøver at blive det eller formoder, at de er det. Behandling med Zarator skal seponeres under graviditet, eller indtil det er blevet afklaret, at kvinden ikke er gravid (se pkt. 4.3).

### Amning

Det er ukendt, om atorvastatin eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Hos rotter svarer koncentrationerne af atorvastatin og dets aktive metabolitter i plasma til koncentrationerne i mælken (se pkt. 5.3). På grund af risiko for alvorlige bivirkninger må kvinder, der tager Zarator, ikke amme deres børn (se pkt. 4.3). Atorvastatin er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

### Fertilitet

I dyreforsøg havde atorvastatin ingen indvirkning på fertiliteten hos hverken hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Zarator påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

Ifølge databasen over placebo-kontrollerede kliniske forsøg med atorvastatin hos 16.066 patienter (8.755 fik Zarator og 7.311 placebo), der blev behandlet i gennemsnitligt 53 uger, seponerede 5,2% af de patienter, der fik atorvastatin, behandlingen pga. bivirkninger sammenlignet med 4,0% af de patienter, der fik placebo.

Zarators sikkerhedsprofil, baseret på data fra kliniske studier og omfattende erfaring efter markedsføring fremgår af nedennævnte tabel.

De estimerede bivirkningsfrekvenser er opstillet i henhold til følgende: Almindelig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1000$  og  $< 1/100$ ); sjældnen ( $\geq 1/10.000$  og  $< 1/1000$ ); meget sjældnen ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

### Infektioner og parasitære sygdomme

Almindelig: Nasopharyngitis.

### Blod- og lymfesystem

Sjældnen: Trombocytopeni.

### Immunsystemet

Almindelig: Allergiske reaktioner.

Meget sjældnen: Anafylaksi.

### Metabolisme og ernæring

Almindelig: Hyperglykæmi.

Ikke almindelige: Hypoglykæmi, vægstigning, vægttab.

### Psykiske forstyrrelser

Ikke almindelige: Mareidit, søvnløshed.

### Nervesystemet

Almindelig: Hovedpine.

Ikke almindelig: Svimmelhed, paræstesi, hypæstesi, dysgeusi, amnesi.

Sjældnen: Perifer neuropati.

### Øjne

Ikke almindelig: Uskarpt syn.

Sjælden: Synsforstyrrelser.

### Øre og labyrint

Ikke almindelig: Tinnitus.

Meget sjælden: Høretab.

### Luftveje, thorax og mediastinum

Almindelig: Faryngolaryngeale smerter, epistaxis.

### Mave-tarmkanalen

Almindelig: Obstipation, flatulens, dyspepsi, kvalme, diarré.

Ikke almindelig: Opkastning, abdominalsmerter, ructus, pancreatitis.

### Lever- og galdeveje

Ikke almindelig: Hepatitis.

Sjælden: Kolestase.

Meget sjælden: Leversvigt.

### Hud og subkutane væv

Ikke almindelig: Urticaria, hududslæt, kløe, alopeci.

Sjælden: Angioødem, bulløs dermatitis (herunder erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse).

### Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: Myalgi, artralgi, ekstremitetssmerter, muskelspasmer, hævede led, rygmerter.

Ikke almindelig: Nakkesmerter, muskelsvaghed.

Sjælden: Myopati, myositis, rhabdomyolyse, muskelruptur, senelidelser herunder seneruptur.

Meget sjælden: Lupus-lignende symptomer.

Ikke kendt: Immunmedieret nekrotiserende myopati (se pkt. 4.4).

### Det reproduktive system og mammae

Meget sjælden: Gynækomasti.

### Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Ikke almindelig: Utilpashed, asteni, brystmerter, perifært ødem, træthed, feber.

### Undersøgelser

Almindelig: Unormale leverfunktionsprøver, forhøjet kreatinkinase i blodet.

Ikke almindelig: Leukocyturi.

Som for andre HMG-CoA-reduktasehæmmere er der blevet rapporteret om forhøjede serumtransaminaser hos patienter, der behandles med Zarator. Disse ændringer er sædvanligvis milde og forbigående og fører ikke til afbrydelse af behandlingen. Klinisk relevante (>3 gange den øvre referenceværdi) forhøjelser i serum-transaminaser er set hos 0,8 % af de patienter, som behandles med Zarator. Disse forhøjelser var dosisafhængige og var reversible hos alle patienter.

Forhøjet serum-kreatinkinase (CK)-niveau på mere end 3 gange den øvre referenceværdi er set hos 2,5 % af de patienter, som behandles med Zarator, hvilket svarer til andre HMG-CoA-reduktasehæmmere i kliniske studier. Niveauer på mere end 10 gange den øvre referenceværdi er set hos 0,4 % af de Zarator-behandlede patienter (se pkt. 4.4).

#### Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter i alderen 10-17 år, der blev behandlet med atorvastatin havde en bivirkningsprofil lignende den, som blev set hos patienter, der fik placebo. Den hyppigste bivirkning i begge grupper uanset kausalitetsvurdering var infektion. I et 3-årigt klinisk forsøg, der vurderede den overordnede modning og udvikling, Tanner stadie samt måling af højde og vægt, blev der ikke set nogen klinisk signifikant indvirken på vækst og seksuel modning. Sikkerheds- og tolerabilitetsprofilen hos pædiatriske patienter var tilsvarende den kendte sikkerhedsprofil for atorvastatin hos voksne patienter.

Den kliniske sikkerhedsdatabase indeholder data for 520 pædiatriske patienter, der fik atorvastatin. Heriblandt var 7 patienter < 6 år, 121 patienter var mellem 6 og 9 år og 392 patienter var mellem 10 og 17 år. Ud fra de tilgængelige data er frekvens, type og alvorlighed af bivirkningerne hos børn de samme som hos voksne.

#### Følgende bivirkninger er rapporteret ved brug af nogle statiner:

- Seksuel dysfunktion
- Depression
- Sjældne tilfælde af interstitiel lungesygdom, særligt ved langtidsbrug (se pkt. 4.4)
- Diabetes mellitus: Frekvensen vil afhænge af tilstedeværelse eller fravær af risikofaktorer (fasteglukose  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, forhøjede triglycerider, forhøjet blodtryk i anamnesen)

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S  
websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

### **4.9 Overdosering**

Der findes ingen specifik behandling af overdosering med Zarator. I tilfælde af overdosering skal patienten behandles symptomatisk, og de nødvendige understøttende forholdsregler institueres. Leverfunktionsmålinger og serum-CK-niveauet bør monitoreres. På grund af udpræget binding af atorvastatin til plasmaproteiner forventes hæmodialyse ikke at forhøje atorvastatins clearance signifikant.

### **4.10 Udlevering**

B

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.0 Terapeutisk klassifikation

Farmakoterapeutisk gruppe: Lipid-modificerende midler, HMG-CoA reductasehæmmere.  
ATC kode C 10 AA 05.

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Atorvastatin er en selektiv, kompetitiv hæmmer af HMG-CoA-reduktase, det hastighedsbegrænsende enzym, som er ansvarlig for omdannelsen af 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzym A til mevalonat, et forstadium til steroler, herunder kolesterol. Triglycerider og kolesterol i leveren inkorporeres i *very low-density* lipoproteiner (VLDL) og frigøres til plasma med henblik på frigivelse til perifere væv. *Low-density* lipoprotein (LDL) dannes fra VLDL og kataboliseres primært ved hjælp af receptorer med høj affinitet til LDL (LDL-receptorer).

Atorvastatin sænker plasma-kolesterol- og serum-lipoprotein-koncentrationen ved at hæmme HMG-CoA-reduktase og som følge deraf kolesterolbiosyntesen i leveren og øger antallet af hepatiske LDL-receptorer på celleoverfladen, hvilket fører til øget optagelse og katabolisering af LDL.

Atorvastatin reducerer LDL-produktionen og antallet af LDL-partikler. Atorvastatin giver en væsentlig og vedvarende forøgelse af LDL-receptoraktiviteten koblet med en fordelagtig ændring i kvaliteten af de cirkulerende LDL-partikler. Atorvastatin reducerer effektivt LDL-kolesterol hos patienter med homozygot familiær hyperkolesterolæmi, en patientgruppe, som sædvanligvis ikke har responderet på lipidsænkende behandling.

I et dosis-respons-studie reducerede atorvastatin koncentrationen af total-kolesterol (30-46 %), LDL-kolesterol (41-61 %), apolipoprotein B (34-50 %) og triglycerider (14-33 %), og forårsagede variable stigninger i HDL-kolesterol og apolipoprotein A1. Disse resultater er konsistente hos patienter med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi, nonfamiliære former for hyperkolesterolæmi og kombineret hyperlipidæmi, herunder patienter med ikke-insulinkrævende diabetes mellitus.

Der er vist, at reduktion i total-kolesterol, LDL-kolesterol og apolipoprotein B nedsætter risikoen for kardiovaskulære hændelser og kardiovaskulær mortalitet.

#### Homozygot familiær hyperkolesterolæmi

I et multicenter 8-ugers open-label compassionate-use klinisk forsøg med valgfri forlængelsesfase af variable længde blev 335 patienter indrullet. Heraf havde 89 patienter homozygot familiær hyperkolesterolæmi. Hos disse patienter var den gennemsnitlige procentvise reduktion i LDL-kolesterol ca. 20%. Atorvastatin blev administreret i doser op til 80 mg/dag.

#### Aterosklerose

I ”Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study” (REVERSAL) blev effekten af intensiv lipidsænkning med atorvastatin 80 mg og standard lipidsænkning med pravastatin 40 mg på koronar aterosklerose vurderet ved hjælp af intravaskulær ultralyd (IVUS) under angiografi hos patienter med koronar hjertesygdom. I dette randomiserede, dobbelt-blindt, multicenter, kontrollerede kliniske studie blev IVUS udført ved baseline og ved 18 måneder hos 502 patienter. I atorvastatingruppen (n=253) var der ingen progression af aterosklerose.



Den mediane ændring i total atheromavolumen (det primære studiekriterie) i procent fra baseline var -0,4 % (p=0,98) i atorvastatingruppen, og +2,7 % (p=0,001) i pravastatingruppen (n=249). Effekten af atorvastatin er statistisk signifikant (p=0,02) ved sammenligning med pravastatin. Effekten af intensiv lipidsenkning på kardiovaskulære endepunkter (dvs. behov for revaskularisering, ikke-letalt myokardieinfarkt (MI), koronardød) blev ikke undersøgt i dette studie.

I atorvastatingruppen blev LDL-kolesterol reduceret til et gennemsnit på 2,04 mmol/l  $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl  $\pm$ 30) fra baseline 3,98 mmol/l  $\pm$ 0,7 (150 mg/dl  $\pm$ 28) og i pravastatingruppen til et gennemsnit på 2,85 mmol/l  $\pm$ 0,7 (110 mg/dl  $\pm$ 26) fra baseline 3,89 mmol/l  $\pm$ 0,7 (150 mg/dl  $\pm$ 26) (p<0,0001). Atorvastatin reducerede også signifikant det gennemsnitlige total-kolesterol (TC) med 34,1 % (pravastatin: -18,4 %; p<0,0001), de gennemsnitlige triglycerid (TG)-niveauer med 20 % (pravastatin: -6,8 %; p<0,0009), og det gennemsnitlige apolipoprotein B med 39,1 % (pravastatin: -22,0 %; p<0,0001). Atorvastatin øgede det gennemsnitlige HDL-kolesterol med 2,9 % (pravastatin: +5,6 %; p=NS). Der var 36,4 % gennemsnitsreduktion i C-reaktivt protein (CRP) i atorvastatingruppen sammenlignet med 5,2 % reduktion i pravastatingruppen (p<0,0001).

Studieresultaterne blev opnået for styrken 80 mg. Derfor kan de ikke ekstrapoleres til de lavere doser.

Sikkerheds- og tolerabilitetsprofilen var sammenlignelig i de 2 grupper.

Effekten af den intensive lipidsenkning på de primære kardiovaskulære endepunkter blev ikke undersøgt i dette studie. Derfor er den kliniske relevans af disse resultater med hensyn til primær og sekundær forebyggelse af kardiovaskulære hændelser ikke kendt.

#### Akut koronarsyndrom

I MIRACL-studiet blev atorvastatin 80 mg vurderet hos 3.086 patienter (atorvastatin n=1.538; placebo n=1.548) med akut koronarsyndrom (non-Q-tak MI eller ustabil angina). Behandling blev initieret i den akutte fase under hospitalindlæggelse og blev fortsat i 16 uger. Behandling med 80 mg atorvastatin dagligt forlængede tiden til forekomst af det kombinerede primære endepunkt, defineret som død af enhver årsag, ikke-letalt MI, genoplivet efter hjertestop eller angina pectoris med tegn på myokardieiskæmi, der kræver hospitalsindlæggelse, og indikerede en risikoreduktion på 16 % (p=0,048). Dette skyldes primært en risikoreduktion på 26 % i genindlæggelse for angina pectoris med tegn på myokardieiskæmi (p=0,018). De øvrige sekundære endepunkter var ikke selvstændigt signifikante (samlet: placebo: 22,2 %, atorvastatin: 22,4 %).

Sikkerhedsprofilen af atorvastatin i MIRACL-studiet var i overensstemmelse med det, der er beskrevet i pkt. 4.8.

#### Forebyggelse af kardiovaskulær sygdom

I et randomiseret, dobbelt-blindt, placebokontrolleret studie, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) blev effekten af atorvastatin på letal og ikke-letal koronar hjertesygdom undersøgt. Patienterne var hypertensive, i alderen 40-79 år, uden tidligere myokardieinfarkt eller behandling for angina og havde total-kolesterol på  $\leq$ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Alle patienter havde mindst 3 af de foruddefinerede kardiovaskulære risikofaktorer: mand, alder  $\geq$ 55 år, ryger, diabetes, koronar hjertesygdom hos

1. grads slægtning, total-kolesterol: HDL >6, perifer vaskulær sygdom, venstre ventrikel-hypertrofi, tidligere cerebrovaskulær hændelse, specifikke ekg-forandringer, proteinuri/albuminuri. Ikke alle inkluderede patienter blev vurderet til at have en høj risiko for debut af kardiovaskulær hændelse.

Patienterne fik antihypertensiv behandling (enten amlodipin- eller atenolol-baseret regime) og enten atorvastatin 10 mg dagligt (n=5.168) eller placebo (n=5.137).

Den absolutte og relative risikoreduktion i atorvastatingruppen var følgende:

Hændelse	Relativ risiko-reduktion (%)	Antal hændelser (Atorvastatin vs. placebo)	Absolut risiko-reduktion <sup>1</sup> (%)	p-værdi
Letal koronar hjertesygdom og ikke-letal myokardieinfarkt	36 %	100 vs. 154	1,1 %	0,0005
Totale kardiovaskulære hændelser og revaskulariseringsindgreb	20 %	389 vs. 483	1,9 %	0,0008
Totale koronare hændelser	29 %	178 vs. 247	1,4 %	0,0006

<sup>1</sup>På baggrund af forskelle i det samlede antal hændelser opstået over en middelfølgingsperiode på 3,3 år

Den totale mortalitet og den kardiovaskulære mortalitet blev ikke signifikant nedsat (185 vs. 212 hændelser; p=0,17 og 74 vs. 82 hændelser; p=0,51). I subgruppeanalyserne af køn (81 % mænd, 19 % kvinder) blev atorvastatins gavnlige effekt bekræftet blandt mænd, men ikke blandt kvinder, muligvis på grund af det lille antal observerede hændelser hos kvinder i subgruppen. Total mortalitet og kardiovaskulær mortalitet var numerisk højere hos kvinder (38 vs. 30 og 17 vs. 12), men det var ikke statistisk signifikant. Der var en signifikant behandlingsinteraktion ved antihypertensiv baseline behandling. Det primære endepunkt (letal koronar hjertesygdom samt ikke-letal myokardieinfarkt) blev signifikant nedsat af atorvastatin hos patienter behandlet med amlodipin (hazard ratio (HR) 0,47 (0,32-0,69); p=0,00008), men ikke hos atenololbehandlede (HR 0,83 (0,59-1,17); p=0,287).

I et randomiseret, dobbelt-blindt, multicenter, placebokontrolleret studie, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) blev effekten af atorvastatin på letal og ikke-letal kardiovaskulær sygdom også vurderet hos patienter med type 2-diabetes i alderen 40-75 år, uden kardiovaskulær sygdom i anamnesen og med LDL-kolesterol ≤4,14 mmol/l (160 mg/dl) og triglycerid ≤6,78 mmol/l (600 mg/dl). Alle patienter havde mindst 1 af følgende risikofaktorer: hypertension, ryger, retinopati, mikroalbuminuri eller makroalbuminuri.

Patienterne blev behandlet med enten atorvastatin 10 mg dagligt (n=1.428) eller placebo (n=1.410) med en middelfølgingsperiode på 3,9 år.

Den absolutte og relative risikoreduktion i atorvastatingruppen var følgende:

Hændelse	Relativ risiko-reduktion (%)	Antal hændelser (Atorvastatin vs. placebo)	Absolut risiko-reduktion <sup>1</sup> (%)	p-værdi
Større kardiovaskulære hændelser (letalt og ikke-letalt AMI, tavst MI, akut dødelig CHD, ustabil angina, CABG, PTCA, revaskularisering, apopleksi)	37 %	83 vs. 127	3,2 %	0,0010
MI (letalt og ikke-letalt AMI, tavst MI)	42 %	38 vs. 64	1,9 %	0,0070
Apopleksi (letal og ikke-letal)	48 %	21 vs. 39	1,3 %	0,0163

<sup>1</sup> På baggrund af forskelle i de samlede hændeshyppigheder opstået over en middelopfølgingsperiode på 3,9 år.

AMI = akut myokardieinfarkt; CABG = koronararterie bypass graft operation; CHD = koronar hjertesygdom; MI = myokardieinfarkt; PTCA = perkutan transluminal koronar angioplastik.

Der var ikke bevis for en forskel i behandlingseffekten på grund af patienternes køn, alder eller baseline-værdien for LDL-kolesterol. Der blev set en favorabel tendens med hensyn til mortalitetsrate (82 dødsfald i placebogruppen vs. 61 dødsfald i atorvastatingruppen,  $p=0,0592$ ).

#### Tilbagevendende apopleksi

I studiet Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) blev effekten af atorvastatin 80 mg dagligt eller placebo på apopleksi evalueret hos 4.731 patienter med apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI) inden for de forudgående 6 måneder og uden koronar hjertesygdom (CHD) i anamnesen. 60 % af patienterne var mænd, aldersintervallet 21-92 år (gennemsnitsalder 63 år) og LDL-kolesterol 3,4 mmol/l (133 mg/dl) ved baseline. Det gennemsnitlige LDL-kolesterol var 1,9 mmol/l (73 mg/dl) under behandling med atorvastatin og 3,3 mmol/l (129 mg/dl) under behandling med placebo. Middelopfølgingsperioden var 4,9 år.

Atorvastatin 80 mg reducerede risikoen for det primære endepunkt (letal eller ikke-letal apopleksi) med 15 % (HR 0,85; 95 % CI, 0,72-1,00;  $p=0,05$  – eller HR 0,84; 95% CI, 0,71-0,99;  $p=0,03$  efter justering for baseline-faktorer) sammenlignet med placebo. Død uanset årsag var 9,1 (216/2.365) atorvastatingruppen vs. 8,9% (211/2.366) i placebogruppen.

I en post-hoc analyse reducerede atorvastatin 80 mg incidensen af koronar apopleksi (218/2.365, 9,2% vs. 274/2.366, 11,6%;  $p=0,01$ ) og øgede incidensen af hæmoragisk apopleksi (55/2.365, 2,3% vs. 33/2.366, 1,4%;  $p=0,02$ ) sammenlignet med placebo.

- Risikoen for hæmoragisk apopleksi var øget hos patienter, som før forsøgets start havde haft hæmoragisk apopleksi (7/45 i atorvastatingruppen vs. 2/48 i

placebogruppen; HR 4,06; 95% CI: 0,84-19,57). Risikoen for koronar apopleksi var sammenlignelig mellem grupperne (3/45 for atorvastatin vs. 2/48 for placebo; HR 1,64; 95% CI: 0,27-9,82).

- Risikoen for hæmragisk apopleksi var øget hos patienter, som før forsøgets start havde haft lakunært infarkt (20/708 for atorvastatin vs. 4/701 for placebo; HR 4,99; 95% CI: 1,71-14,61), men risikoen for koronar apopleksi faldt også hos disse patienter (79/708 for atorvastatin vs. 102/701 for placebo; HR 0,76; 95% CI: 0,57-1,02). Det er muligt, at den absolutte risiko for apopleksi er øget hos patienter med tidligere lakunært infarkt, som får 80 mg atorvastatin dagligt.

Død uanset årsag var 15,6 % (7/45) for atorvastatin vs. 10,4 % (5/48) for placebo i subgruppen af patienter, der tidligere havde haft hæmragisk apopleksi. Død uanset årsag var 10,9 % (77/708) for atorvastatin vs. 9,1 % (64/701) for placebo i subgruppen af patienter, der tidligere havde haft lakunært infarkt.

#### Pædiatrisk population

##### Heterozygot familiær hyperkolesterolæmi hos pædiatriske patienter i alderen 6-17 år

Et 8-ugers, open-label klinisk forsøg til evaluering af farmakokinetik, farmakodynamik samt sikkerhed og tolerabilitet af atorvastatin blev udført med børn og unge med genetisk bekræftet heterozygot familiær hyperkolesterolæmi og baseline LDL-kolesterol  $\geq 4$  mmol/l. Der deltog i alt 39 børn og unge i alderen 6-17 år. Kohorte A omfattede 15 børn i alderen 6-12 år i Tanner-stadie 1. Kohorte B omfattede 24 børn i alderen 10-17 år i Tanner-stadie  $\geq 2$ .

Startdosis i kohorte A var 5 mg atorvastatin dagligt i form af en tyggetablet og i kohorte B 10 mg dagligt i form af en konventionel tablet. Atorvastatindosis kunne fordobles, hvis patienten ikke havde nået target-LDL-kolesterol på  $< 3,35$  mmol/l i uge 4, og hvis atorvastatin var veltolereret.

Gennemsnitsværdier for LDL-kolesterol, total-kolesterol, VLDL-kolesterol og apolipoprotein B faldt ved uge 2 hos alle forsøgspersoner. Hos de patienter, hvor dosis blev fordoblet, sås yderligere fald så tidligt som ved første evaluering 2 uger efter dosisøgning. Det gennemsnitlige procentvise fald i lipidparametre var ens for begge kohorter, uanset om forsøgspersonerne fik uændret initialdosis eller fik fordoblet initialdosis. Ved uge 8 var den gennemsnitlige procentvise ændring fra baseline i LDL-kolesterol og total-kolesterol hhv. ca. 40 % og 30 % over hele gruppen.

I et andet open-label, enkeltarm klinisk forsøg, blev 271 piger og drenge i alderen 6-15 år med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi behandlet med atorvastatin i op til 3 år. Inklusionskriterier var bekræftet heterozygot familiær hyperkolesterolæmi og LDL-kolesterol  $\geq 4$  mmol/l (ca. 152 mg/dl) ved baseline. Det kliniske forsøg omfattede 139 børn i Tanner udviklingsstadie 1 (generelt i alderen 6-10 år). Initial atorvastatindosis var 5 mg (som tyggetablet) 1 gang dagligt til børn under 10 år. Initial dosis til børn på 10 år eller derover var 10 mg atorvastatin 1 gang dagligt. Alle børn kunne optitreres til højere doser for at opnå et mål på  $< 3,35$  mmol/l LDL-kolesterol. Det vægtede gennemsnit for børn i alderen 6-9 år var 19,6 mg mens det for børn på 10 år og derover var 23,9 mg.

Den gennemsnitlige LDL-kolesterol ved baseline (+/- standardafvigelse) var 6,12 (1,26) mmol/l, hvilket svarer til ca. 233 (48) mg/dl. Se Tabel 3 herunder for alle resultater.

Data viste ingen virkning af atorvastatin på nogen af vækst- eller udviklingsparametrene (f.eks. højde, vægt, BMI, Tanner stadie og investigators vurdering af overordnet modning og udvikling) hos pædiatriske patienter med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi, der blev behandlet med atorvastatin i de 3 år det kliniske forsøg varede. Investigator fandt heller ingen påvirkning af højde, vægt, BMI i forhold til alder eller køn.

Tabel 3. Lipidsænkende virkning af atorvastatin hos unge drenge og piger med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi (mmol/l)

<i>Timepoint</i>	N	Total-kolesterol (enkelt dosis)	LDL-C (enkelt dosis)	HDL-C (enkelt dosis)	Triglycerider (enkelt dosis)	Apolipoprotein- B (enkelt dosis) g/l
<i>Baseline</i>	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Måned 30	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
Måned 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; Måned 36/ET= omfatter data for sidste besøg for patienter, der stoppede inden de planlagte 36 måneder såvel som data for patienter, der deltog i alle 36 måneder af det kliniske forsøg.

\* N for denne parameter var 207

\*\* N for denne parameter var 270

\*\*\* N for denne parameter var 243

#### Heterozygot familiær hyperkolesterolæmi hos pædiatriske patienter i alderen 10-17 år

I et dobbelt-blindet, placebokontrolleret klinisk forsøg efterfulgt af en periode med open-label blev 187 drenge og piger (der havde fået første menstruation) i alderen 10-17 år (gennemsnit 14,1 år) med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi eller svær hyperkolesterolæmi randomiseret til enten atorvastatin (n=140) eller placebo (n=47) i 26 uger, hvorefter alle fik atorvastatin i 26 uger. Atorvastatin-dosis var 10 mg 1 gang dagligt i de første 4 uger og derefter titreret til 20 mg, hvis LDL-kolesterol var > 3,36 mmol/l. Atorvastatin sænkede signifikant total-kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider og apolipoprotein B i de første 26 uger (dobbelt-blindede fase). Gennemsnitlig LDL-kolesterol på 3,38 mmol/l (1,81-6,26 mmol/l) i atorvastatingruppen sammenlignet med 5,91 mmol/l (3,93-9,96 mmol/l) i placebogruppen blev nået i løbet af de første 26 uger (dobbelt-blindede fase).

Yderligere et pædiatrisk forsøg sammenlignede atorvastatin med colestipol hos patienter i alderen 10-18 år med hyperkolesterolæmi. Dette forsøg viste, at atorvastatin (n=25) gav en signifikant reduktion af LDL-kolesterol ved uge 26 (p<0,05) sammenlignet med colestipol (n=31).

Et særligt klinisk program ("compassionate use") med patienter med svær hyperkolesterolæmi (inklusive homozygot hyperkolesterolæmi) omfattede 46 pædiatriske patienter behandlet med atorvastatin titreret til respons (nogle patienter fik 80 mg atorvastatin dagligt). Programmet kørte over 3 år. LDL-kolesterol blev sænket med 36 %.

Langtidsvirkninger af atorvastatinbehandling hos børn og unge til reduktion af morbiditet og mortalitet i voksenalderen er ikke undersøgt.

Det europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har dispenseret fra kravet om fremlæggelse af resultaterne fra studier med atorvastatin hos børn i alderen 0-6 år til behandling af heterozygot hyperkolesterolæmi og hos børn i alderen 0-18 år til behandling af homozygot familiær hyperkolesterolæmi, kombineret hyperkolesterolæmi, primær hyperkolesterolæmi og til forebyggelse af kardiovaskulære hændelser (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Atorvastatin absorberes hurtigt efter oral indgift; maksimal plamakonzentration ( $C_{max}$ ) nås inden for 1-2 timer. Mængden, der absorberes, øges proportionalt med atorvastatindosis. Biotilgængeligheden af atorvastatin filmovertrukne tabletter er 95-99 % sammenlignet med oral opløsning. Den absolutte biotilgængelighed af atorvastatin er ca. 12 %, og den systemiske tilgængelighed af den HMG-CoA-reduktasehæmmende aktivitet er ca. 30 %. Den lave systemiske tilgængelighed tilskrives præsystemisk clearance i gastrointestinalslimhinden og/eller first-pass metabolisme i leveren.

### Fordeling

Atorvastatins gennemsnitlige fordelingsvolumen er ca. 381 l. Atorvastatin er bundet  $\geq 98$  % til plasmaproteiner.

### Biotransformation

Atorvastatin metaboliseres via cytokrom P450 3A4 til ortho- og parahydroxylerede derivater og forskellige beta-oxidationsprodukter. Uafhængigt af andre omsætningsveje metaboliseres disse produkter yderligere via glucuronidering. *In vitro* hæmmer ortho- og parahydroxylerede metabolitter HMG-CoA-reduktase i samme grad som atorvastatin. Ca. 70 % af hæmningen af HMG-CoA-reduktase tilskrives aktive metabolitter.

### Elimination

Atorvastatin udskilles primært i galden efter metabolisering i eller uden for leveren. Lægemidlet undergår imidlertid ikke signifikant enterohepatisk recirkulation. Den gennemsnitlige plasma-halveringstid hos mennesker er ca. 14 timer. Halveringstiden for hæmmende aktivitet over for HMG-CoA-reduktase er ca. 20-30 timer på grund af aktive metabolitter.

Atorvastatin er substrat for levertransportørerne, det organiske aniontransporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1) og 1B3 (OATP1B3)-transportøren. Metabolitter af atorvastatin er substrater for OATP1B1. Atorvastatin er også identificeret som substrat for efflux-transportører, MDR1 (*multi-drug resistance protein 1*) og BCRP (*breast cancer resistance protein*), der kan begrænse den intestinale absorption og den biliære clearance af atorvastatin.

### Særlige patientgrupper

#### Ældre:

Plasmakonzentrationerne af atorvastatin og dets aktive metabolitter er højere hos raske ældre end hos yngre, mens virkningen på lipiderne er sammenlignelige med den, som ses hos yngre patientgrupper.

#### Pædiatrisk population:

I et 8-ugers, open-label klinisk forsøg blev børn i alderen 6-17 år og i Tanner-stadie 1 (n=15) eller Tanner-stadie  $\geq 2$  (n=24) med heterozygot familiær hyperkolesterolæmi og baseline LDL-kolesterol  $\geq 4$  mmol/l behandlet med hhv. 5 mg eller 10 mg tyggetabletter eller 10 mg eller 20 mg filmovertrukne tabletter 1 gang dagligt. Legemsvægt var den eneste signifikante covariant i den farmakokinetiske model for atorvastatinpopulationen. Den tilsyneladende clearance efter oral administration var sammenlignelig med voksnes efter korrektion for legemsvægt ved allometrisk skalering. Tilsvarende hermed sås fald i LDL-kolesterol og total-kolesterol i forhold til atorvastatin- og o-hydroxyatorvastatin-niveauer.

#### Køn:

Koncentrationen af atorvastatin og dets aktive metabolitter hos kvinder afviger ( $C_{\max}$  ca. 20 % højere og AUC ca. 10 % lavere) fra koncentrationerne hos mænd. Disse forskelle havde ingen klinisk betydning og resulterede ikke i nogen klinisk signifikante forskelle i den lipidregulerende virkning mellem kønnene.

#### Nedsat nyrefunktion

Nyresygdomme har ingen indflydelse på plasmakoncentrationerne af atorvastatin eller dets aktive metabolitter eller på deres effekt på lipiderne.

#### Nedsat leverfunktion

Plasmakoncentrationerne af atorvastatin og dets aktive metabolitter er markant forhøjede ( $C_{\max}$  ca. 16 gange og AUC ca. 11 gange) hos patienter med kronisk alkoholisk leversygdom (Childs-Pugh B).

SLCO1B1-polymorfisme: Hepatisk optagelse af alle HMG-CoA-reduktasehæmmere, herunder atorvastatin, involverer OATP1B1-transportproteinet. Hos patienter med SLCO1B1-polymorfisme er der en risiko for forhøjede koncentrationer af atorvastatin, der kan medføre en øget risiko for rhabdomyolyse (se pkt. 4.4). Polymorfisme i det gen, der koder for OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), er forbundet med en 2,4-gange højere atorvastatin-eksponering (AUC) end hos individer uden denne genotype-variant (c.521TT). En genetisk forårsaget nedsat hepatisk optagelse af atorvastatin er også mulig hos disse patienter. De mulige konsekvenser for effekten er ukendte.

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Atorvastatin viste ikke mutagent eller klastogent potentiale i et batteri af 4 *in vitro* tests og 1 *in vivo* undersøgelse. Atorvastatin var ikke karcinogent hos rotter, men høje doser hos mus (resulterende i en 6-11 gange så høj  $AUC_{0-24t}$ , som der ses hos mennesker ved maksimale doser) viste hepatocellulære adenomer hos hanner og hepatocellulære karcinomer hos hunner. Dyreforsøg har vist, at HMG-CoA-reduktasehæmmere kan påvirke udviklingen af embryoner eller fostre. Hos rotter, kaniner og hunde havde atorvastatin ingen effekt på fertiliteten og var ikke teratogent, dog blev der set føtal toksicitet hos rotter og kaniner ved doser, der var toksiske for moderdyret. Rotteafkom udviste forsinket udvikling, og den post-natal overlevelse var lavere, hvis moderdyrene havde været udsat for høje doser atorvastatin. Hos rotter er der tegn på, at atorvastatin krydser placenta. Hos rotter svarer koncentrationerne i plasma til koncentrationerne i mælk. Det vides ikke, om atorvastatin eller dets metabolitter udskilles i human mælk.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Calciumcarbonat  
Cellulose, mikrokrySTALLinsk  
Lactosemonohydrat  
Croscarmellosematrium  
Polysorbat 80  
Hydroxypropylcellulose  
Magnesiumstearat.

#### Filmovertræk

Hypromellose  
Macrogol 8000  
Titandioxid (E171)  
Talcum  
Simeticon emulsion indeholder:  
Simeticon  
Stearatemulgatorer (polyethylenglyconsorbitantristearat, polyethxylatstearat, glycerider)  
Fortykkelsesmidler (methylcellulose, xanthangummi)  
Benzoesyre  
Sorbinsyre  
Svovlsyre

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blisterpakninger består af formet folie af polyamid/aluminium folie/polyvinylchlorid og et bagsidelag af varmforsøget aluminium folie/vinyl.

Beholderen består af HDPE, indeholdende et tørremiddel og er forsynet med et børnesikret låg, der skal trykkes ned.

Blisterpakning med 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 eller 100 filmovertrukne tabletter.

Hospitalspakninger med 50, 84, 100, 200 (10x20) eller 500 filmovertrukne tabletter.

Beholder (HDPE) indeholder 90 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.



- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**  
Pfizer ApS  
Lautrupvang 8  
2750 Ballerup
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**  
10 mg: 18612  
20 mg: 18613  
40 mg: 18614  
80 mg: 32955
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**  
9. maj 1997
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**  
3. oktober 2019