

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Astarior 10 mg/5 mg kovat kapselit

[Astarior 20 mg/5 mg kovat kapselit]

[Astarior 40 mg/5 mg kovat kapselit]

[Astarior 10 mg/10 mg kovat kapselit]

[Astarior 20 mg/10 mg kovat kapselit]

[Astarior 40 mg/10 mg kovat kapselit]

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 10,82 mg atorvastatiinikalsiumtrihydraattia, mikä vastaa 10 mg:aa atorvastatiinia, ja 5 mg perindopriiliarginiinia, mikä vastaa 3,395 mg:aa perindopriilia.

[Yksi kova kapseli sisältää 21,64 mg atorvastatiinikalsiumtrihydraattia, mikä vastaa 20 mg:aa atorvastatiinia, ja 5 mg perindopriiliarginiinia, mikä vastaa 3,395 mg:aa perindopriilia.]

[Yksi kova kapseli sisältää 43,28 mg atorvastatiinikalsiumtrihydraattia, mikä vastaa 40 mg:aa atorvastatiinia, ja 5 mg perindopriiliarginiinia, mikä vastaa 3,395 mg:aa perindopriilia.]

[Yksi kova kapseli sisältää 10,82 mg atorvastatiinikalsiumtrihydraattia, mikä vastaa 10 mg:aa atorvastatiinia, ja 10 mg perindopriiliarginiinia, mikä vastaa 6,79 mg:aa perindopriilia.]

[Yksi kova kapseli sisältää 21,64 mg atorvastatiinikalsiumtrihydraattia, mikä vastaa 20 mg:aa atorvastatiinia, ja 10 mg perindopriiliarginiinia, mikä vastaa 6,79 mg:aa perindopriilia.]

[Yksi kova kapseli sisältää 43,28 mg atorvastatiinikalsiumtrihydraattia, mikä vastaa 40 mg:aa atorvastatiinia, ja 10 mg perindopriiliarginiinia, mikä vastaa 6,79 mg:aa perindopriilia.]

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: sakkaroosi (Astarior 10/5 mg: 33,9 mg, Astarior 20/5 mg: 46,8 mg, Astarior 40/5 mg: 72,6 mg, Astarior 10/10 mg: 54,9 mg, Astarior 20/10 mg: 67,8 mg, Astarior 40/10 mg: 93,6 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Astarior 10/5 mg: Koon 2 kova liivatekapseli, jossa vaaleansininen runko-osa, johon on painettu mustalla musteella ”10 5” ja vaaleansininen hattuosa, johon on painettu mustalla musteella ”☞”. Kapseli sisältää valkoisia tai lähes valkoisia pyöreitä rakeita.

Astarior 20/5 mg: Koon 2 kova liivatekapseli, jossa vaaleansininen runko-osa, johon on painettu mustalla musteella ”20 5” ja sininen hattuosa, johon on painettu mustalla musteella ”☞”. Kapseli sisältää valkoisia tai lähes valkoisia pyöreitä rakeita.

Astarior 40/5 mg: Koon 2 kova liivatekapseli, jossa sininen runko-osa, johon on painettu mustalla musteella ”40 5” ja sininen hattuosa, johon on painettu mustalla musteella ”☞”. Kapseli sisältää valkoisia tai lähes valkoisia pyöreitä rakeita.

Astarior 10/10 mg: Koon 2 kova liivatekapseli, jossa vaaleanvihreä runko-osa, johon on painettu mustalla musteella ”10 10” ja vaaleanvihreä hattuosa, johon on painettu mustalla musteella ”☞”. Kapseli sisältää valkoisia tai lähes valkoisia pyöreitä rakeita.

Astarior 20/10 mg: Koon 2 kova liivatekapseli, jossa vaaleanvihreä runko-osa, johon on painettu mustalla musteella ”20 10” ja vihreä hattuosa, johon on painettu mustalla musteella ”☞”. Kapseli sisältää valkoisia tai lähes valkoisia pyöreitä rakeita.

Astarior 40/10 mg: Koon 2 kova liivatekapseli, jossa vihreä runko-osa, johon on painettu mustalla musteella ”40 10” ja vihreä hattuosa, johon on painettu mustalla musteella ”☞”. Kapseli sisältää valkoisia tai lähes valkoisia pyöreitä rakeita.

Koon 2 liivatekapselit ovat pituudeltaan noin 18 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Astarior on tarkoitettu aikuisille korvaamaan aiempi hoito osana sydän- ja verisuonitautien riskien hallintaa (ks. kohta 5.1) silloin, kun sairaus on riittävässä hoitotasapainossa samanaikaisesti erillisinä valmisteina annettavilla atorvastatiinilla ja perindopriililla samoin annoksin kuin yhdistelmävalmisteessa on käytetty.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

##### *Aikuiset*

Tavanomainen annos on yksi kapseli kerran vuorokaudessa.

Vakioannoksinen yhdistelmävalmiste ei sovellu hoidon aloitukseen.

Jos annosta on tarpeen muuttaa, annostitus on tehtävä kummallekin vaikuttavalle aineelle erikseen. Potilaan pitää jatkaa tavanomaista kolesterolia alentavaa ruokavaliota Astarior-hoidon ajan.

##### *Samanaikainen käyttö muiden lääkkeiden kanssa*

Samanaikaisesti tipranaviiria, ritonaviiria, telapreviiria tai siklosporiinia saavien potilaiden Astarior-valmisteen sisältämä atorvastatiiniannos ei saisi olla yli 10 mg/vrk (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Samanaikaisesti bosepreviiriä tai elbasviirin ja gratsopreviirin yhdistelmää sisältäviä C-hepatiitin hoitoon käytettäviä viruslääkkeitä saavien potilaiden Astarior-valmisteen sisältämä atorvastatiiniannos ei saisi olla yli 20 mg/vrk (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Astarior-valmistetta voidaan antaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on  $\geq 60$  ml/min. Astarior ei sovellu potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on  $< 60$  ml/min. Näille potilaille suositellaan yksilöllistä annostitusta kummallakin vaikuttavalla aineella erikseen (ks. kohta 4.4).

##### *Iäkkäät potilaat*

Astarior-valmistetta voi käyttää iäkkäiden potilaiden hoitoon potilaan munuaistoiminnan mukaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Astarior-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta. Astarior-valmiste on vasta-aiheista potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

##### *Pediatriset potilaat*

Astarior-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lapsille ja nuorille ei ole osoitettu. Tietoja ei ole saatavilla. Tämän vuoksi käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella.

## Antotapa

Suun kautta.

Astarior tulisi ottaa yhtenä annoksena kerran päivässä aamuisin ennen ateriaa.

Kapseleita ei saa pureskella eikä murskata.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai mille tahansa muulle ACE:n (angiotensiinikonvertaasin) estäjälle tai statiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivinen maksasairaus tai selittämättömät, pysyvästi yli 3-kertaisiksi normaaliarvojen ylärajaan nähden suurentuneet seerumin transaminaasiarvot.
- Raskaus ja imetys, hedelmällisessä iässä olevat naiset, jotka eivät käytä asianmukaista raskaudenehkäisyä (ks. kohta 4.6).
- C-hepatiitin hoitoon käytettävän glekapreviirin ja pibrentasviirin viruslääkeyhdistelmän samanaikainen käyttö.
- Aikaisempaan ACE:n estäjähoitoon liittynyt angioedeema (turvotus).
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema.
- Astarior-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
- Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa (ks. kohta 4.5).
- Merkittävä ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtaus (ks. kohta 4.4).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### **Atorvastatiinia ja perindopriilia koskevat varoitukset ja varotoimet koskevat myös Astarior-valmistetta.**

##### Maksavaikutukset

Astarior-valmisteen sisältämän atorvastatiinin vuoksi maksan toimintakokeet on tehtävä säännöllisesti. Jos potilaalle kehittyi maksan toimintahäiriöön viittaavia merkkejä tai oireita, hänelle on tehtävä maksan toimintakokeet. Jos potilaan maksan transaminaasiarvot ovat suurentuneet, maksa-arvoja on tarkkailtava, kunnes ne palautuvat normaaleiksi. Jos normaaliarvojen ylärajaan nähden yli 3-kertaisiksi suurentuneet transaminaasiarvot eivät palaudu, suositellaan atorvastatiiniannoksen pienentämistä kumpaakin lääkeainetta sisältävillä valmisteilla tai atorvastatiinihoidon lopettamista (ks. kohta 4.8).

ACE:n estäjiin, kuten perindopriiliin, on harvoin liittynyt oireyhtymä, joka alkaa kolestaattisena keltaisuutena ja etenee voimakasoireiseksi maksanekroosiksi ja (toisinaan) johtaa kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanismi on tuntematon. Jos Astarior-valmistetta käyttäville potilaille kehittyi ikterus tai huomattavaa maksaentsyymipitoisuuden nousua, hoito on keskeytettävä ja potilasta on seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.8).

Atorvastatiinin ja perindopriilin vaikutus huomioon ottaen Astarior on vasta-aiheista potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus tai selittämättömät, pysyvästi yli 3-kertaisiksi normaaliarvojen ylärajaan nähden suurentuneet seerumin transaminaasiarvot (ks. kohta 4.3). Astarior-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilaille, joilla on maksan vajaatoimintaa ja potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia ja/tai joilla on aiemmin todettu maksasairaus. Jos annosta on tarpeen muuttaa, annostitus on tehtävä kummallekin vaikuttavalle aineelle erikseen.

### Luustolihasvaikutukset

Kuten muutkin HMG-CoA-reduktaasin estäjät, atorvastatiini saattaa joissakin harvinaisissa tapauksissa vaikuttaa luustolihasiin ja aiheuttaa lihaskipua, lihastulehduksen ja lihassairauden, joka saattaa edetä rabdomyolyysiksi. Rabdomyolyysi on mahdollisesti hengenvaarallinen tila, jolle on tunnusomaista huomattavasti suurentunut kreatiinikinaasiarvo (yli 10 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi), myoglobiemia ja myoglobinuria, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan.

Rabdomyolyysille altistavia tekijöitä ennen hoidon aloittamista:

- munuaisten vajaatoiminta
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- potilaalla tai suvussa on ollut perinnöllisiä lihassairauksia
- potilaalla on ollut statiinin tai fibraatin aiheuttamaa lihastoksisuutta
- potilaalla on ollut maksasairaus ja/tai hän käyttää runsaasti alkoholia
- jos potilas on yli 70-vuotias, mittauksen tarpeellisuutta on arvioitava sen mukaan, onko hänellä muita rabdomyolyysille altistavia tekijöitä
- tilanteet, joissa kreatiinikinaasipitoisuus plasmassa voi suurentua, kuten yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5) ja erityispotilasryhmät, geneettiset alaryhmät mukaan lukien (ks. kohta 5.2).

Näissä tapauksissa riski on punnittava hoidosta mahdollisesti saatavaan hyötyyn nähden ja potilaan kliinistä seurantaa suositellaan.

Jos kreatiinikinaasiarvo on lähtötilanteessa merkitsevästi suurentunut (yli 5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi), hoitoa ei aloiteta.

### *Kreatiinikinaasin määrittäminen*

Kreatiinikinaasia (S-CK) ei pidä mitata heti raskaan fyysisen rasituksen jälkeen eikä myöskään, jos suurentuneelle S-CK-arvolle on jokin muu selitys, koska tällöin on vaikea arvioida määrittämisen tulosta. Jos S-CK-arvo on merkitsevästi suurentunut lähtötilanteessa (yli 5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi), arvo mitataan uudestaan 5–7 päivän kuluttua tulosten varmistamiseksi.

### *Hoidon aikana*

- Potilasta pyydetään ilmoittamaan viipymättä, jos hänelle ilmenee lihaskipua, -kouristuksia tai -heikkoutta erityisesti, jos niihin liittyy huonovointisuutta tai kuumetta tai jos lihaksiin liittyvät merkit ja oireet jatkuvat Astarior-hoidon lopettamisen jälkeen.
- Jos tällaisia oireita ilmenee Astarior-hoidon aikana, potilaan S-CK-arvo on mitattava. Jos arvo on merkitsevästi suurentunut (yli 5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi), hoito on lopetettava.
- Jos lihasoireet ovat voimakkaita ja aiheuttavat päivittäistä haittaa, on hoidon lopettamista harkittava, vaikka S-CK-arvo olisi enintään 5 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempi.
- Jos oireet häviävät ja S-CK-arvo palautuu normaaliksi, voidaan harkita atorvastatiinihoidon aloittamista uudelleen tai vaihtoehtoisen statiinihoidon aloittamista pienimmällä annoksella ja tarkassa seurannassa.
- Astarior-hoito on lopetettava välittömästi, jos S-CK-arvo suurenee kliinisesti merkitsevästi (yli 10 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi) tai jos potilaalla todetaan tai epäillään olevan rabdomyolyysi.

### *Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö*

Koska Astarior sisältää atorvastatiinia, rabdomyolyysin riski suurenee, kun Astarior-valmistetta käytetään samanaikaisesti sellaisen lääkityksen kanssa, joka saattaa suurentaa atorvastatiinipitoisuutta plasmassa. Tällaisia lääkeaineita ovat voimakkaat CYP 3A4:n tai kuljettajaproteiinien estäjät (esim. siklosporiini, telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli ja HIV-proteasiinin estäjät, mukaan lukien ritonaviiri, lopinaviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, darunaviiri, tipranaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmä jne.). Myopatian riski voi myös suurentua, jos atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti gemfibrotsiilin ja muiden fibriinihappojohdannaisien, C-hepatiitin hoitoon käytettävien viruslääkkeiden (bosepreviirin, telapreviirin, elbasviirin ja gratsopreviirin

yhdistelmän), erytromysiinin, niasiinin tai etsetimibin kanssa. Jos mahdollista, näiden lääkitysten sijaan on harkittava sellaisten lääkeaineiden käyttöä, joilla ei ole yhteisvaikutuksia.

Jos näitä lääkkeitä on tarpeen antaa samanaikaisesti Astarior-valmisteen kanssa, hoidon hyödyt ja riskit on punnittava huolellisesti. Jos potilas käyttää plasman atorvastatiinipitoisuutta suurentavia lääkeaineita, suositellaan atorvastatiinin enimmäisannoksen pienentämistä, jolloin kummankin vaikuttavan aineen titrausta alaspäin on harkittava. Lisäksi käytettäessä voimakkaita CYP 3A4:n estäjiä, on harkittava atorvastatiinin aloitusannoksen pienentämistä ja potilaiden asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan (ks. kohta 4.5).

Atorvastatiinia ei saa antaa samanaikaisesti fusidiinihapon systeemisten valmistemuotojen kanssa eikä 7 päivän kuluessa fusidiinihappohoidon lopettamisesta. Jos systeeminen fusidiinihappohoito katsotaan potilaalle välttämättömäksi, statiinihoito pitää lopettaa koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Samanaikaisesti fusidiinihappoa ja statiinia saaneilla potilailla on raportoitu raskomyolyyysiä (myös joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia) (ks. kohta 4.5). Potilasta on neuvottava hakeutumaan välittömästi hoitoon, jos tällä ilmenee lihasheikkoutta, lihasten arkuutta tai kipua.

Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen seitsemän vuorokautta viimeisen fusidiinihappoannoksen jälkeen. Poikkeuksellisissa tapauksissa, jolloin tarvitaan pitkäaikaista fusidiinihappohoitoa esimerkiksi vaikean infektion takia, Astarior-valmisteen ja fusidiinihapon samanaikaista antoa voidaan harkita vain tapauskohtaisesti ja lääkärin tarkassa valvonnassa.

#### *Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia*

Joidenkin statiinien käytön yhteydessä tai käytön jälkeen on hyvin harvoin raportoitu immuunivälitteistä nekrotisoivaa myopatiaa. Immuunivälitteisen nekrotisoivan myopatian kliiniseen kuvaan kuuluu jatkuva proksimaalinen lihasheikkous ja kohonneet seerumin kreatiinikinaasiarvot, jotka pysyvät statiinihoidon lopettamisesta huolimatta.

#### Interstitiaalinen keuhkosairaus

Interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu poikkeuksellisissa tapauksissa joidenkin statiinien käytön yhteydessä, erityisesti pitkäaikaisessa hoidossa (ks. kohta 4.8). Oireita voivat olla hengenahdistus, kuiva yskä ja yleistilan heikkeneminen (väsymys, painonlasku ja kuume). Jos potilaalla epäillä interstitiaalista keuhkosairautta, Astarior-hoito on lopetettava ja siirtymistä vain perindopriilia sisältävään valmisteeseen on harkittava.

#### Diabetes mellitus

On näyttöä siitä, että statiineihin kuuluvat lääkeaineet nostavat verensokeria. Potilaille, joilla on suuri riski sairastua diabetekseen, tämä voi aiheuttaa korkeita verensokeriarvoja, jolloin tarvitaan tavanomaista diabeteksen hoitoa. Suotuisat verisuonivaikutukset kuitenkin ylittävät diabetesriskin, eikä tämän vuoksi ole syytä lopettaa Astarior-hoitoa. Riskipotilaita (paastoverensokeri 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, koholla olevat triglyseridiarvot, korkea verenpaine) on seurattava Astarior-hoidon aikana sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksin kansallisten hoitosuosittelujen mukaan. Oraalisia diabeteslääkkeitä tai insuliinia saavien potilaiden verensokeritasoa tulee seurata tarkoin kuukauden ajan ACE:n estäjiä sisältävien lääkkeiden, kuten Astarior-valmisteen, aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

#### Hypotensio

ACE:n estäjät, kuten perindopriili, voivat aiheuttaa verenpaineen laskua. Potilailla, joilla on komplisoimaton hypertensio, havaitaan oireista verenpaineen laskua harvoin. Tämä on todennäköisempää potilailla, joilla on diureettilääkityksestä, suolarajoituksesta, dialyysistä, ripulista tai oksentelusta johtuva nestevajaus tai joilla on vakava reniini-riippuvainen hypertensio (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Oireista verenpaineen laskua on havaittu potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminta ja mahdollisesti siihen liittyvä munuaisten vajaatoiminta. Oireisen verenpaineen laskun esiintyminen on todennäköisempää potilailla, joilla on vakava sydämen vajaatoiminta ja jotka käyttävät suuria annoksia ns. loop-diureetteja ja joilla on hyponatremia tai toiminnallinen munuaisten vajaatoiminta. Astarior-hoidon aloittamista tulee seurata tarkoin ja annos tulee säätää huolellisesti, jos potilaalla on altuus

oireiseen matalaan verenpaineeseen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Annos tulee säätää huolellisesti ja hoidon aloittamista tulee seurata tarkoin myös, jos potilaalla on iskeeminen sydän- tai aivoverenkiertosaireus, sillä voimakas verenpaineen lasku voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivoverenkiertohäiriön.

Jos verenpaine laskee liian alas, potilas pitää asettaa selälleen makaamaan. Tarvittaessa tulee antaa natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -liuosta laskimoon. Tilapäinen verenpaineen aleneminen ei ole hoidon jatkamisen este, sillä hoitoa voidaan yleensä jatkaa normaalisti, kun verenpaine on noussut nestetilavuuden lisääntyttyä.

Joillakin potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ja normaali tai matala verenpaine, perindopriili voi laskea verenpainetta entisestään. Tämä on ennakoitavissa oleva vaikutus, eikä hoidon keskeyttämiseen ole yleensä aihetta. Jos matala verenpaine muuttuu oireiseksi, vaikuttavien aineiden annosta tulee alentaa tai Astarior-hoito keskeyttää.

#### Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma / hypertrofinen kardiomyopatia

Astarior-valmistetta, kuten muitakin ACE:n estäjiä, kuten perindopriilia, sisältäviä valmisteita, tulee antaa varoen potilaille, joilla on mitraaliläpän ahtauma ja heikentynyt vasemman kammion ulosvirtaus, esim. aortan ahtauma tai hypertrofinen kardiomyopatia.

#### Munuaisensiirto

Astarior-valmisteen tai perindopriilin käytöstä potilaille, joille on lähiaikoina tehty munuaisensiirto, ei ole kokemusta.

#### Renovaskulaarinen hypertensio

Hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on suurentunut, jos ACE:n estäjillä hoidetaan potilaita, joilla on ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma (ks. kohta 4.3). Diureettilääkitys voi pahentaa tilannetta. Munuaisten vajaatoimintaa, jossa on vain lieviä muutoksia seerumin kreatiinissa, saattaa ilmetä myös potilailla, joilla on yksipuolinen munuaisvaltimon ahtauma.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Astarior-valmistetta voidaan antaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joiden kreatiinipuhdistuma on  $\geq 60$  ml/min. Astarior ei sovellu keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiinipuhdistuma 30–60 ml/min) tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (kreatiinipuhdistuma  $< 30$  ml/min). Näille potilaille suositellaan kummankin vaikuttavan aineen yksilöllistä annostitrausta. Kaliumtason ja kreatiinin seuraaminen ovat osa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa (ks. kohta 4.8).

ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla, joilla on ahtauma molemmissa munuaisvaltimoissa tai joilla on vain toinen munuainen jäljellä ja ahtauma sen munuaisvaltimossa, veren ureapitoisuus ja seerumin kreatiinitaso voivat nousta. Tilanne palautuu yleensä normaaliksi hoidon lopettamisen jälkeen. Tämä on erittäin todennäköistä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on lisäksi renovaskulaarinen hypertensio, on olemassa vakavan munuaisten vajaatoiminnan riski ja vaara, että verenpaine laskee voimakkaasti.

Perindopriilihoito voi lievästi ja ohimenevästi nostaa korkeasta verenpaineesta kärsivien potilaiden veren ureapitoisuutta ja seerumin kreatiinitasoa, vaikka potilailla ei ole aiempaa munuaisvaltimotautia, varsinkin jos potilaalla on lisäksi diureettilääkitys. Tämä on kuitenkin todennäköisempää, jos potilaalla on aiemmin ollut munuaisten vajaatoimintaa. Näissä tilanteissa vaikuttavien aineiden annosta tulee alentaa tai diureettihoito ja/tai Astarior-hoito keskeyttää.

Astarior-valmisteen sisältämän lääkeyhdistelmän vaikutusta ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Astarior-annosten pitää noudattaa valmisteen sisältämien vaikuttavien aineiden annostussuosituksia.

### Hemodialyysipotilaat

Anafylaktoidisia reaktioita on raportoitu ilmenneen ACE:n estäjähoitoa saaneille potilaille, joita on dialysoitu nopeavirtauskalvoilla. Näissä tapauksissa on suositeltavaa käyttää toisenlaista dialyysikalvoa tai toisentyypistä verenpaineläkettä.

### Yliherkkyys/angioedeema

ACE:n estäjähoitoa (mukaan lukien perindopriili) saaneilla potilailla on raportoitu harvoin kasvojen, raajojen, huulten, limakalvojen, kielen, äänihuulten ja/tai kurkunpään angioedeemaa (ks. kohta 4.8). Tämä voi ilmetä missä vaiheessa hoitoa tahansa. Näissä tapauksissa Astarior-hoito pitää keskeyttää välittömästi ja potilasta tulee seurata, kunnes oireet ovat kokonaan hävinneet. Niissä tapauksissa, joissa turvotusta on esiintynyt ainoastaan kasvoissa ja huulissa, tilanne on yleensä palautunut normaaliksi ilman hoitoa. Näissäkin tapauksissa antihistamiini kuitenkin helpottaa oireita.

Angioedeema, johon liittyy kurkunpään turpoaminen, voi johtaa kuolemaan. Mikäli kieli, äänihuulet tai kurkunpää turpoavat, on ensiaputoimenpiteisiin on ryhdyttävä välittömästi, sillä hengitystiet voivat tukkeutua. Adrenaliinin anto voi olla tarpeen, hengitystiet on pidettävä avoimina. Potilasta tulee seurata, kunnes oireet ovat hävinneet kokonaan.

Potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet angioedeemaa jostain muusta syystä kuin ACE:n estäjähoidosta, on suurentunut riski saada sitä myös Astarior-hoidosta (ks. kohta 4.3).

Suoliston angioedeemaa on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä.

Näillä potilailla esiintyi vatsakivua (pahoinvoinnin tai oksentelun kanssa tai niitä ilman); joissakin tapauksissa tilaa ei edeltänyt kasvojen angioedeema, ja C-1 esteraasipitoisuudet olivat normaaleja. Angioedeema todettiin tutkimusmenetelmillä, kuten vatsa-alueen TT-kuvaus tai ultraäänitutkimus, tai kirurgiassa, ja oireet hävisivät kun hoito ACE:n estäjällä lopetettiin. Suoliston angioedeema tulisi sisällyttää Astarior-valmisteella hoidetun potilaan vatsakivun erotusdiagnosiin.

Perindopriilin käyttö yhdistelmänä sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista suurentuneen angioedeeman riskin vuoksi (ks. kohta 4.3). Hoidon sakubitriilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua perindopriilihoidon viimeisen annoksen jälkeen. Jos hoito sakubitriilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella lopetetaan, perindopriilihoidon saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Muiden NEP:n estäjien (esim. rasekadotriilin) ja ACE:n estäjien samanaikainen käyttö voi myös lisätä angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.5). Hyödyt on näin ollen arvioitava tarkoin riskeihin nähden ennen kuin perindopriilihoitoa saaville potilaille aloitetaan hoito NEP:n estäjillä (esim. rasekadotriililla).

mTOR-kinaasin estäjien (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi) samanaikainen käyttö mTOR-kinaasin estäjiä (esim. sirolimuusia, everolimuusia, temsirolimuusia) käyttävillä potilailla saattaa olla tavanomaista suurempi angioedeeman (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengityksen heikkenemistä) riski (ks. kohta 4.5).

### Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin yhteydessä

Henkeä uhkaavia anafylaktoidisia reaktioita on raportoitu ilmenneen harvoin ACE:n estäjiä, kuten perindopriilia, saaneille potilaille dekstraanisulfaatin kanssa tehdyn LDL-afereesin aikana. Nämä reaktiot on voitu välttää keskeyttämällä ACE:n estäjähoito ennen jokaista afereesia.

### Yliherkkyysreaktiot siedätushoidon aikana

ACE:n estäjiä, kuten Astarior-valmistetta, saaneille potilaille on raportoitu ilmenneen yliherkkyysreaktioita siedätushoidon aikana (esim. pistäisen myrky). Yliherkkyysreaktiolta vältyttiin, kun ACE:n estäjähoito keskeytettiin. Reaktiot ilmaantuivat uudelleen tapauksissa, joissa ACE:n estäjähoito aloitettiin vahingossa uudelleen.



### Neutropenia, agranulosytoosi, trombosytopenia, anemia

ACE:n estäjähoitoa saaneille potilaille on raportoitu ilmenneen neutropeniaa, agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa. Neutropeniaa esiintyy kuitenkin harvoin potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta eikä muita riskitekijöitä ole. Astarior-valmistetta tulee käyttää varoen, jos potilaalla on yksi tai useampi seuraavista riskitekijöistä, varsinkin jos potilaalla on aikaisemmin ollut munuaisten vajaatoimintaa: kollageeninen verisuonisairaus, immuunivastetta heikentävä hoito tai allopurinoli- tai prokaiiniamidihoito. Joillekin näistä potilaista voi kehittyä vakava infektio, johon voimakaskaan antibioottiliikkihoito ei tehoa. Jos Astarior-valmistetta käytetään näille potilaille, tulee veren valkosolujen määrää seurata säännöllisesti ja potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos merkkejä tulehduksesta (esim. kurkkukipu, kuume) ilmenee.

### Rotu

ACE:n estäjät aiheuttavat angioödeemaa muita yleisemmin mustaihoisille potilaille. Astarior-valmiste sisältää ACE:n estäjiin kuuluvaa perindopriilia, jonka verenpainetta alentava vaikutus voi olla heikompi mustaihoisiin potilaisiin kuin muihin. Tämä saattaa johtua alhaisen reniinitason yleisyydestä mustaihoisilla.

### Yskä

ACE:n estäjien käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen yskää. Yskä on tyypillisesti kuivaa ja jatkuvaa ja se häviää hoidon lopettamisen jälkeen. ACE:n estäjien aiheuttaman yskän mahdollisuus on syytä huomioida, mikäli Astarior-valmistetta saavalla potilaalla esiintyy yskää.

### Leikkaus/anestesia

Suurten leikkausten yhteydessä tai verenpainetta alentavan nukutusaineen annon jälkeen Astarior voi estää kompensoivan reniinin vapautumisen aiheuttamaa angiotensiini II:n muodostumista. Hoito tulee keskeyttää vuorokautta ennen leikkausta. Jos matalaa verenpainetta esiintyy ja sen epäillään johtuvan tästä mekanismista, voidaan tila korjata volyymilisäyksellä.

### Hyperkalemia

ACE:n estäjähoidon aikana (mukaan lukien perindopriili) on joillekin potilaille raportoitu ilmenneen seerumin kaliumtason nousua. Hyperkalemian kehittymisen riskitekijöitä ovat munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminnan heikkeneminen, korkea ikä (> 70 vuotta), diabetes mellitus, samanaikaiset tapahtumat, kuten erityisesti kuivuminen, akuutti sydämen dekompenzaatio, metabolinen asidoosi ja samanaikainen kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö. Hyperkalemian riski on suurentunut myös potilailla, jotka käyttävät lääkkeitä, jotka kohottavat seerumin kaliumpitoisuutta (esim. hepariini, kotrimoksatsoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksatsoli). Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö voi johtaa huomattavaan seerumin kaliumtason nousuun, erityisesti munuaisten vajaatoimintapotilailla. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, joskus jopa kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. Mikäli edellä mainittujen valmisteiden samanaikainen käyttö Astarior-valmisteen kanssa on välttämätöntä, tulee niitä käyttää varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.5).

### Litium

Perindopriilia sisältävien lääkkeiden, kuten Astarior-valmisteen ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaaja ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

### Primaari aldosteronismi

Potilaat, joilla on primaari hyperaldosteronismi, eivät yleensä hyödy reniini-angiotensiinijärjestelmän kautta vaikuttavasta verenpainelääkityksestä. Tämän vuoksi tämän lääkkeen käyttöä ei suositella.

### Apuaineet

Valmiste sisältää sakkaroosia, joten potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosigalaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasii- puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### Natriumpitoisuus

Astarior sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Astarior-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkkeiden kanssa, mutta atorvastatiinia ja perindopriilia on tutkittu erikseen. Yhteenvedo näiden tutkimusten tuloksista esitetään alla.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

### Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkkeet

Eräät lääkeaineet tai terapeuttiset luokat voivat lisätä hyperkalemian ilmaantumista: aliskireeni, kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet, hepariinit, immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi. Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää hyperkalemian vaaraa.

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)

<b>Lääkeaine</b>	<b>Tunnetut yhteisvaikutukset valmisteen kanssa</b>	<b>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</b>
Perindopriili	Aliskireeni	Potilailla, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta, on hyperkalemian, munuaistoiminnan heikkenemisen sekä kardiiovaskulaarisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden riski lisääntynyt (ks. kohta 4.3).
	Kehonulkoiset hoidot	Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa, kuten dialyysi tai hemofiltratio tiettyjen high-flux-kalvojen kanssa (esim. polyakrylonitriilikalvot) ja LDL-afereesi dekstraanisulfaatin kanssa, koska vaikeiden anafylaktoidisten reaktioiden riski on lisääntynyt (ks. kohta 4.3). Jos tällaisia hoitoja tarvitaan, on harkittava toisentyypisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeriikkeen kuuluvaa verenpainelääkettä.
	Sakubitriliin ja valsartaanin yhdistelmä	Perindopriilin samanaikainen käyttö sakubitriliin ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska neprilysiinin ja ACE:n samanaikainen estyminen voi lisätä angioedeeman riskiä. Hoidon sakubitriliin ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua viimeisestä perindopriiliannoksesta. Perindopriilihoitoon saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitriliin ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.3 ja 4.4).
Atorvastatiini	Glekapreviirin ja pibrentasviirin yhdistelmä	Samanaikainen hoito Astarior-valmisteen kanssa on vasta-aiheista lisääntyneen myopatiariskin vuoksi.

Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4)

<b>Lääkeaine</b>	<b>Tunnetut yhteisvaikutukset valmisteen kanssa</b>	<b>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</b>
Atorvastatiini	Voimakkaat CYP 3A4:n estäjät	<p>Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4 (CYP3A4) -entsyymien välityksellä ja on maksan kuljettajaentsyymien, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien 1B1 (OATP1B1) ja 1B3 (OATP1B3) kuljettajaproteiinin substraatti. Atorvastatiinin metaboliitit ovat OATP1B1:n substraatteja. Atorvastatiini on myös tunnistettu monilääkeresistenssiproteiinin 1 (MDR1) ja rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraatiksi, mikä saattaa rajoittaa atorvastatiinin imeytymistä suolistosta ja puhdistumaa sapen kautta (ks. kohta 5.2). CYP 3A4:n tai kuljettajaproteiinien estäjien samanaikainen anto voi suurentaa atorvastatiinipitoisuutta plasmassa ja lisätä myopatian riskiä. Riski voi suurentua myös, kun atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti muiden myopatiaa aiheuttavien lääkeaineiden, kuten fibraattien ja etsetimibin, kanssa (ks. kohta 4.4).</p> <p>Voimakkaiden CYP 3A4:n estäjien on osoitettu johtavan merkittävästi suurentuneisiin atorvastatiinipitoisuuksiin. Voimakkaiden CYP 3A4:n estäjien (esim. siklosporiini, telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, jotkut C-hepatiitin hoitoon käytettävät viruslääkkeet (esim. elbasviirin ja gratsopreviirin yhdistelmä) ja eräät HIV-proteaasin estäjät, mukaan lukien ritonaviiri, lopinaviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, darunaviiri, jne.) ja Astarior-valmisteen samanaikaista antoa on mahdollisuuksien mukaan vältettävä. Jos näiden lääkkeiden ja Astarior-valmisteen samanaikaista antoa ei voida välttää, on harkittava Astarior-valmisteista matalimman atorvastatiiniannoksen sisältävää vahvuutta ja potilaan asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan (ks. taulukko 1).</p>
	Rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) estäjät	<p>Samanaikainen BCRP:n estäjien (esim. elbasviiri ja gratsopreviiri) käyttö voi aiheuttaa plasman atorvastatiinipitoisuuden suurentumista ja kohonnutta myopatariskiä. Siksi atorvastatiiniannoksen säätämistä pitää harkita määrätystä annoksesta riippuen. Elbasviirin ja gratsopreviirin samanaikainen käyttö atorvastatiinin kanssa nostaa atorvastatiinin pitoisuuden plasmassa 1,9-kertaiseksi (ks. taulukko 1). Kun atorvastatiinia annetaan samanaikaisesti elbasviiria ja gratsopreviiria sisältävien valmisteiden kanssa, Astarior-valmisteen sisältämän atorvastatiinin vuorokausiannos ei siksi saa ylittää 20 mg:aa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).</p>
	Greippihedelmä tai greippimehu	<p>Atorvastatiinin ja suurien greippimehumäärien samanaikaista nauttimista ei suositella (ks. taulukko 1).</p>
Perindopriili	Aliskireeni	<p>Muilla kuin potilailla, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta, Astarior-valmisteen ja</p>

<b>Lääkeaine</b>	<b>Tunnetut yhteisvaikutukset valmisteen kanssa</b>	<b>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</b>
		aliskireenin samanaikaista käyttöä ei suositella hyperkalemian, munuaistoiminnan heikkenemisen sekä kardiovaskulaarisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden riskin takia.
	Kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksatsoli)	Kotrimoksatsolia (trimetopriimi/sulfametoksatsoli) samanaikaisesti käytävillä potilailla saattaa olla kohonnut hyperkalemian riski (ks. kohta 4.4).
	Samanaikainen ACE:n estäjän ja angiotensiinireseptorin salpaajan käyttö	Kirjallisuusraporttien mukaan potilailla joilla on todettu ateroskleroottinen sairaus, sydämen vajaatoiminta tai diabetes, johon liittyy pääte-elinten vaurioita, ACE:n estäjän, kuten perindopriilin (jota Astarior-valmiste sisältää), ja angiotensiinireseptorin salpaajan samanaikaiseen käyttöön liittyy suurempi liian matalan verenpaineen, pyörtymisen, hyperkalemian ja munuaistoiminnan heikkenemisen (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien) riski yhden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkkeen käyttöön verrattuna. Kaksoissalpaus (esimerkiksi yhdistämällä ACE:n estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaaja) on rajattava yksilöllisesti määritettyihin tapauksiin, ja munuaistoimintaa, kaliumpitoisuuksia ja verenpainetta on seurattava tarkkaan.
	Estramustiini	Lisääntyneiden haittavaikutusten, kuten angioneuroottisen edeeman, riski.
	Litium	ACE:n estäjien ja litiumin samanaikaisen käytön seurauksena on raportoitu reversiibeliiä seerumin litiumtason nousua ja litiummyrkytystä. Astarior-valmisteen ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella, mutta mikäli yhdistelmä katsotaan välttämättömäksi, tulee seerumin litiumtasoa seurata huolellisesti (ks. kohta 4.4).
	Kaliumia säästävät diureetit (esim. triamtereeni, amiloridi, eplerenoni, spironolaktoni), kaliumsuolat	Näiden lääkkeiden tiedetään aiheuttavan hyperkalemiaa (mahdollisesti kuolemaan johtavaa), etenkin munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (additiiviset hyperkalemia-vaikutukset). Näiden lääkkeiden ja Astarior-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos samanaikainen käyttö on kuitenkin aiheellista, tällaisia lääkeyhdistelmiä on käytettävä varoen ja seerumin kalium- ja kreatiinipitoisuutta on seurattava tiheästi.

#### Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö

<b>Lääkeaine</b>	<b>Tunnetut yhteisvaikutukset valmisteen kanssa</b>	<b>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</b>
Atorvastatiini	Kohtalaiset CYP 3A4:n estäjät	Kohtalaiset CYP 3A4:n estäjät (esim. erytromysiini, diltiatseemi, verapamiili ja flukonatsoli) voivat suurentaa atorvastatiinipitoisuutta plasmassa (ks. taulukko 1). Kun erytromysiiniä käytettiin samanaikaisesti statiinien kanssa, todettiin lisääntynyttä myopatian riskiä.

Lääkeaine	Tunnetut yhteisvaikutukset valmisteen kanssa	Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa
		Yhteisvaikutustutkimuksia amiodaronin ja verapamiilin vaikutuksista atorvastatiiniin ei ole tehty. Sekä amiodaronin että verapamiilin tiedetään estävän CYP 3A4:n aktiivisuutta ja niiden samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa voi johtaa suurentuneeseen atorvastatiinialtistukseen. Siksi on harkittava atorvastatiinin enimmäisannoksen pienentämistä valitsemalla Astarior-valmisteista pienimmän atorvastatiiniannoksen sisältävä vahvuus ja potilaan asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan, kun atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti kohtalaisten CYP 3A4:n estäjien kanssa. Asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan estäjähoidon aloittamisen tai annoksen muuttamisen jälkeen.
	CYP 3A4:n indusoijat	Sytokromi P450 3A:n indusoiden (esim. efavirentsi, rifampisiini, mäkikuisma) ja atorvastatiinin samanaikainen anto voi pienentää atorvastatiinipitoisuuksia plasmassa vaihtelevasti (ks. taulukko 1). Rifampisiinilla on kaksinainen yhteisvaikutusmekanismi (se toisaalta induoi sytokromi P450 3A4:ää, toisaalta estää heptosyyttien OATP1B1-sisäänkuljettajaproteiinia). Tästä syystä on suositeltavaa antaa Astarior ja rifampisiini samanaikaisesti, sillä kun atorvastatiini on annettu viivästyneesti rifampisiinin jälkeen, plasman atorvastatiinipitoisuus on pienentynyt merkittävästi. Rifampisiinin vaikutusta atorvastatiinipitoisuuksiin heptosyyteissä ei kuitenkaan tunneta ja jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, lääkityksen tehoa tulisi seurata huolellisesti.
	Digoksiini	Toistuvasti otettujen digoksiiniannosten ja 10 mg atorvastatiiniannosten samanaikainen anto suurensi plasman vakaan tilan digoksiinipitoisuuksia hieman (ks. taulukko 2). Digoksiinilla hoidettuja potilaita on seurattava asianmukaisesti.
	Etsetimibi	Pelkän etsetimibin käyttöön on liittynyt lihastapahtumia, mukaan lukien rabdomyolyyysi. Siksi tällaisten tapahtumien riski voi suurentua, kun etsetimibiä ja Astarior-valmistetta käytetään samanaikaisesti. Näille potilaille suositellaan asianmukaista kliinistä seuranta.
	Fusidiinihappo	Kuten muillakin statiineilla, myyntiluvan saamisen jälkeen on raportoitu lihastapahtumia, mukaan lukien rabdomyolyyysiä, kun atorvastatiinia ja fusidiinihappoa annettiin samanaikaisesti. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismeja ei tunneta. Astarior-valmisteen ja fusidiinihapon samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos Astarior-hoito pitää lopettaa, on syytä harkita vaihtamista pelkästään perindopriilia sisältävään valmisteeseen. Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen 7 vuorokautta viimeisen fusidiinihappoannoksen jälkeen.
	Gemfibrotsiili/	Pelkkien fibraattien käyttöön on toisinaan liittynyt

<b>Lääkeaine</b>	<b>Tunnetut yhteisvaikutukset valmisteen kanssa</b>	<b>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</b>
	fibriinihappojohdannaiset	lihastapahtumia, mukaan lukien rhabdomyolyyssia (ks. taulukko 1). Tapahtumien riski voi suurentua, jos fibriinihappojohdannaisia ja atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, potilaalle on käytettävä matalinta tehokasta Astarior-valmisteen atorvastatiiniannosta, jolla hoitotavoite voidaan saavuttaa ja potilasta on seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).
	Kuljettajien estäjät	Kuljettajaproteiinien estäjät (esim. siklosporiini) voivat suurentaa systeemistä atorvastatiinialtistusta (ks. taulukko 1). Maksan kuljettajaproteiinien estämisen vaikutuksia atorvastatiinipitoisuuksiin hepatosyyteissä ei tunneta. Jos samanaikaista antoa ei voida välttää, annoksen pienentämistä ja potilaan kliinistä seurantaan vaikutuksen havaitsemiseksi suositellaan.
	Varfariini	Kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilaat saivat jatkuvaa varfariinilääkitystä, 80 mg:n atorvastatiiniannos kerran vuorokaudessa varfariinin kanssa aiheutti protrombiiniajan pienen, noin 1,7 sekunnin, lyhentymisen hoidon 4 ensimmäisen päivän aikana. Arvot palautuivat normaalitasolle 15 päivän kuluessa atorvastatiinihoidon aloittamisesta. Vaikka veren hyytymiseen liittyviä, kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia on ilmoitettu vain hyvin harvinaisissa tapauksissa, protrombiiniaika on määritettävä kumariinantikoagulanttilääkitystä saavalle potilaalle ennen Astarior-hoidon aloittamista ja riittävän usein hoidon alkuaikana, jotta voidaan varmistua ettei protrombiinijassa tapahdu merkitseviä muutoksia. Kun stabiili protrombiiniaika on saavutettu, voidaan protrombiiniajan määrityksissä siirtyä samanlaisiin määritysväleihin kuin kumariinantikoagulanttilääkitystä saaville potilaille yleensä suositellaan. Jos Astarior-valmisteen atorvastatiiniannostusta muutetaan tai lopetetaan, on sama käytäntö toistettava. Atorvastatiinihoitoon ei ole liittynyt verenvuotoa tai muutoksia protrombiinijassa sellaisilla potilailla, jotka eivät saa antikoagulanttilääkitystä.
Perindopriili	Diabeteslääkkeet (insuliinit, suun kautta otettavat diabeteslääkkeet)	Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että ACE:n estäjän ja diabeteslääkkeiden (insuliinin, suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden) samanaikainen käyttö voi lisätä verensokeria alentavaa vaikutusta, johon liittyy hypoglykemian riski. Tämä ilmiö vaikuttaa olevan todennäköisempi yhdistelmähoiton ensimmäisten viikkojen aikana sekä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.
	Baklofeeni	Verenpainetta alentavan vaikutuksen lisääntyminen. Verenpainetta on tarkkailtava ja verenpainelääkkeen annostusta muutettava tarvittaessa.

<b>Lääkeaine</b>	<b>Tunnetut yhteisvaikutukset valmisteen kanssa</b>	<b>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</b>
	Kaliumia säästämättömät diureetit	Diureettilääkitystä saavien potilaiden verenpaine voi laskea liikaa ACE:n estäjähoidon aloituksen jälkeen, erityisesti jos potilaalla on neste- ja/tai suolavajaus. Matalan verenpaineen todennäköisyyttä voidaan vähentää keskeyttämällä diureettilääkitys ja lisäämällä nesteen tai suolan saantia ennen perindopriilihoidon aloittamista pienillä ja hitaasti suurenevilla annoksilla.
	Rasekadotriili	ACE:n estäjien (esim. perindopriilin) tiedetään aiheuttavan angioedeemaa. Riski saattaa olla suurempi, jos samanaikaisesti käytetään rasekadotriilia (akuutin ripulin hoitoon käytettävä lääke).
	mTOR-kinaasin estäjät (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi)	mTOR-kinaasin estäjiä samanaikaisesti käyttävillä potilailla saattaa olla tavanomaista suurempi angioedeeman riski (ks. kohta 4.4).
	Tulehduskipulääkkeet (NSAID), mukaan lukien aspiriini annoksella 3 g/päivä	ACE:n estäjien ja tulehduskipulääkkeiden (esim. asetyylisalisyylihappo tulehdusta hillitsevinä annoksina, COX-2:n estäjät ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) samanaikainen käyttö voi heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta. ACE:n estäjien ja tulehduskipulääkkeiden yhteiskäyttö voi suurentaa munuaisten vajaatoiminnan ja jopa äkillisen munuaisten vajaatoiminnan riskiä ja lisätä seerumin kaliumpitoisuutta, erityisesti jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa. Astarior-valmisteeseen ja tulehduskipulääkkeiden yhdistelmää tulee käyttää varoen erityisesti iäkkäille potilaille. Potilaiden nesteytyksestä tulee huolehtia ja munuaisten toimintaa tulee seurata harkinnan mukaan yhteiskäytön alussa ja jaksoittain jatkossakin.

Samanaikainen käyttö on otettava huomioon

<b>Lääkeaine</b>	<b>Tunnetut yhteisvaikutukset valmisteen kanssa</b>	<b>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</b>
Atorvastatiini	Kolkisiini	Vaikkei atorvastatiinilla ja kolkisiinilla ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia, atorvastatiinin ja kolkisiinin samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu myopatiaa. Atorvastatiinin määräämisessä samanaikaisesti kolkisiinin kanssa pitää noudattaa varovaisuutta.
	Kolestipoli	Kun atorvastatiinin kanssa annettiin samanaikaisesti kolestipolia, atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa olivat pienempiä (noin 25 %). Lipidivaikutukset olivat kuitenkin suuremmat, kun atorvastatiinia ja kolestipolia annettiin samanaikaisesti kuin annettaessa jompaakumpaa lääkevalmistetta yksinään.



Lääkeaine	Tunnetut yhteisvaikutukset valmisteiden kanssa	Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa
	Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet	Suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteiden ja atorvastatiinin samanaikainen käyttö suurensi noretisteroni- ja etinyyliestradiolipitoisuuksia plasmassa (ks. taulukko 2).
Perindopriili	Gliptiinit (linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini)	Samanaikaista ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla on suurentunut angioedeeman riski, koska gliptiini vähentää dipeptidyylipeptidaasi IV:n (DPP-IV) aktiivisuutta.
	Sympatomimeetit	Sympatomimeetit voivat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.
	Trisykliset antidepressantit, antipsykoottiset aineet, anestesia-aineet	Tiettyjen anestesia-aineiden, trisyklisten antidepressanttien ja antipsykoottisten aineiden samanaikainen käyttö ACE:n estäjien kanssa voi alentaa verenpainetta edelleen (ks. kohta 4.4).
	Kulta	Nitritoidisia reaktioita (oireita ovat kasvojen punoitus, pahoinvointi, oksentelu ja matala verenpaine) on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, jotka saavat hoitoa kultainjektioilla (natriumaurotiomalaatti) ja samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa, mukaan lukien perindopriilia.
	Verenpainetta laskevat ja verisuonia laajentavat lääkkeet	Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä Astarior-valmisteiden verenpainetta alentavaa vaikutusta. Samanaikainen nitroglyseriinin, muiden nitraattien tai muiden verisuonia laajentavien valmisteiden käyttö voi alentaa verenpainetta edelleen.

**Taulukko 1. Samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden vaikutus atorvastatiinin farmakokinetiikkaan**

Samanaikaisesti annettu lääke ja lääkeannos	Atorvastatiini		
	Annos	AUC-arvon muutos <sup>&amp;</sup>	Kliininen suositus <sup>#</sup>
Tipranaviiri 500 mg x 2/vrk / ritonaviiri 200 mg x 2/vrk, 8 vrk:n ajan (päivät 14–21)	40 mg päivänä 1, 10 mg päivänä 20	↑ 9,4-kertainen	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, atorvastatiiniannos ei saa ylittää 10 mg/vrk. Näille potilaille suositellaan kliinistä seuranta.
Telapreviiri 750 mg x 8 tunnin välein, 10 vrk:n ajan	20 mg:n kerta-annos	↑ 7,9-kertainen	
Siklosporiini 5,2 mg/kg/vrk, vakaa annos	10 mg x 1/vrk, 28 vrk:n ajan	↑ 8,7-kertainen	
Lopinaviiri 400 mg x 2/vrk / ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 vrk:n ajan	20 mg x 1/vrk, 4 vrk:n ajan	↑ 5,9-kertainen	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, suositellaan pienempää atorvastatiinin ylläpitoannosta. Jos atorvastatiiniannos on suurempi kuin 20 mg, potilaille suositellaan kliinistä seuranta.
Klaritromysiini 500 mg x 2/vrk, 9 vrk:n ajan	80 mg x 1/vrk, 8 vrk:n ajan	↑ 4,4-kertainen	

Samanaikaisesti annettu lääke ja lääkeannos	Atorvastatiini		
	Annos	AUC-arvon muutos <sup>&amp;</sup>	Kliininen suositus <sup>#</sup>
Sakinaviiri 400 mg x 2/vrk / ritonaviiri (300 mg x 2/vrk päivästä 5–7 alkaen, lisätty 400 mg:aan x 2/vrk päivänä 8), päivinä 4–18, 30 minuuttia atorvastatiinin annon jälkeen	40 mg x 1/vrk, 4 vrk:n ajan	↑ 3,9-kertainen	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, suositellaan pienempää atorvastatiinin ylläpitoannosta. Jos atorvastatiiniannos on suurempi kuin 40 mg, potilaille suositellaan kliinistä seurantaa.
Darunaviiri 300 mg x 2/vrk / ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 9 vrk:n ajan	10 mg x 1/vrk, 4 vrk:n ajan	↑ 3,3-kertainen	
Itrakonatsoli 200 mg x 1/vrk, 4 vrk:n ajan	40 mg:n kerta-annos	↑ 3,3-kertainen	
Fosamprenaviiri 700 mg x 2/vrk / ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 vrk:n ajan	10 mg x 1/vrk, 4 vrk:n ajan	↑ 2,5-kertainen	
Fosamprenaviiri 1 400 mg x 2/vrk, 14 vrk:n ajan	10 mg x 1/vrk, 4 vrk:n ajan	↑ 2,3-kertainen	
Nelfinaviiri 1 250 mg x 2/vrk, 14 vrk:n ajan	10 mg x 1/vrk, 28 vrk:n ajan	↑ 1,7-kertainen	Ei erityistä suositusta.
Greippimehu, 240 ml x 1/vrk*	40 mg:n kerta-annos	↑ 37 %	Atorvastatiinin ja suurien greippimehumäärien samanaikaista nauttimista ei suositella.
Diltiatseemi 240 mg x 1/vrk, 28 vrk:n ajan	40 mg:n kerta-annos	↑ 51 % <sup>^</sup>	Diltiatseemihoidon aloittamisen tai annostusmuutosten jälkeen suositellaan potilaan asianmukaista kliinistä seurantaa.
Erytromysiini 500 mg x 4/vrk, 7 vrk:n ajan	10 mg:n kerta-annos	↑ 33 % <sup>^</sup>	Näille potilaille suositellaan pienempää enimmäisannosta ja kliinistä seurantaa.
Amlodipiini 10 mg:n kerta-annos	80 mg:n kerta-annos	↑ 18 %	Ei erityistä suositusta.
Simetidiini 300 mg x 4/vrk, 2 viikon ajan	10 mg x 1/vrk, 4 viikon ajan	↓ alle 1 % <sup>^</sup>	Ei erityistä suositusta.
Magnesiumia ja alumiinihydroksidia sisältävä antasidisuspensio, 30 ml x 4/vrk, 2 viikon ajan	10 mg x 1/vrk, 4 viikon ajan	↓ 35 % <sup>^</sup>	Ei erityistä suositusta.
Efavirensi 600 mg x 1/vrk, 14 vrk:n ajan	10 mg 3 vrk:n ajan	↓ 41 %	Ei erityistä suositusta.
Rifampisiini 600 mg x 1/vrk, 7 vrk ajan (samanaikaisesti)	40 mg:n kerta-annos	↑ 30 %	Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, atorvastatiinin samanaikaista antoa rifampisiin kanssa ja potilaan kliinistä seurantaa suositellaan.
Rifampisiini 600 mg x 1/vrk, 5 vrk:n ajan (erikseen annettuna)	40 mg:n kerta-annos	↓ 80 %	

Samanaikaisesti annettu lääke ja lääkeannos	Atorvastatiini		
	Annos	AUC-arvon muutos <sup>&amp;</sup>	Kliininen suositus <sup>#</sup>
Gemfibrotsiili 600 mg x 2/vrk, 7 vrk:n ajan	40 mg:n kerta-annos	↑ 35 %	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seuranta.
Fenofibraatti 160 mg x 1/vrk, 7 vrk:n ajan	40 mg:n kerta-annos	↑ 3 %	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seuranta.
Bosepreviiri 800 mg x 3/vrk, 7 vrk:n ajan	40 mg:n kerta-annos	↑ 2,3-kertainen	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seuranta. Kun atorvastatiinia annetaan samanaikaisesti bosepreviirin kanssa, atorvastatiinin vuorokausiannos ei saa ylittää 20 mg:aa.
Glekapreviiri 400 mg x 1/vrk + pibrentasviiri 120 mg x 1/vrk, 7 vrk:n ajan	10 mg x 1/vrk 7 vrk:n ajan	↑ 8,3	Samanaikainen käyttö glekapreviiriä tai pibrentasviiriä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Elbasviiri 50 mg x 1/vrk + gratsopreviiri 200 mg x 1/vrk, 13 vrk:n ajan	10 mg:n kerta-annos	↑ 1,95-kertainen	Kun atorvastatiinia annetaan samanaikaisesti elbasviiriä ja gratsopreviiriä sisältävien valmisteiden kanssa, atorvastatiinin vuorokausiannos ei saa ylittää 20 mg:aa.

- Suureneminen on merkitty “↑”, pieneneminen “↓”
- <sup>&</sup> “x-kertainen” muutos kuvaa yksinkertaista suhdetta samanaikaisen annon ja pelkän atorvastatiinin välillä (esim. 1-kertainen = ei muutosta). %-muutos kuvaa prosentuaalista eroa verrattuna pelkkään atorvastatiiniin (esim. 0 % = ei muutosta).
- <sup>#</sup> Kliininen merkitys, ks. kohdat 4.4 ja 4.5.
- <sup>\*</sup> Sisältää yhden tai useamman komponentin, jotka estävät CYP 3A4:ää ja voivat suurentaa sellaisen lääkevalmisteen pitoisuuksia plasmassa, jotka metaboloituvat CYP 3A4:n vaikutuksesta. Yhden 240 ml suuruisen greippimehulasillisen nauttiminen pienensi myös aktiivisen ortohydroksimetaboliitin AUC-arvoa 20,4 %. Suuret greippimehumäärät (yli 1,2 l/vrk 5 päivän ajan) suurensivat atorvastatiinin AUC-arvon 2,5-kertaiseksi ja aktiivisen atorvastatiinin ja aktiivisten metaboliittien AUC-arvoa.
- <sup>^</sup> Atorvastatiiniekvivalentin kokonaisaktiivisuus

**Taulukko 2. Atorvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettujen lääkkeiden farmakokinetikkaan**

Atorvastatiini ja lääkeannos	Samanaikaisesti annettu lääke		
	Lääke/Annos (mg)	AUC-arvon muutos <sup>&amp;</sup>	Kliininen suositus
80 mg x 1/vrk, 10 vrk:n ajan	Digoksiini 0,25 mg x 1/vrk, 20 vrk:n ajan	↑ 15 %	Digoksiinia saavia potilaita on seurattava asianmukaisesti.
40 mg x 1/vrk, 22 vrk:n ajan	Suun kautta otettava ehkäisyvalmiste x 1/vrk, 2 kk:n ajan - noretisteroni 1 mg - etinyyliestradioli 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Ei erityistä suositusta.
80 mg x 1/vrk, 15 vrk:n ajan	*Fenatsoni, 600 mg:n kerta-annos	↑ 3 %	Ei erityistä suositusta.
10 mg:n kerta-annos	Tipranaviiri 500 mg x 2/vrk / ritonaviiri 200 mg x 2/vrk, 7 vrk:n ajan	Ei muutosta	Ei erityistä suositusta.

Atorvastatiini ja lääkeannos	Samanaikaisesti annettu lääke		
	Lääke/Annos (mg)	AUC-arvon muutos <sup>&amp;</sup>	Kliininen suositus
10 mg x 1/vrk, 4 vrk:n ajan	Fosamprenaviiri 1 400 mg x 2/vrk, 14 vrk:n ajan	↓ 27 %	Ei erityistä suositusta.
10 mg x 1/vrk, 4 vrk:n ajan	Fosamprenaviiri 700 mg x 2/vrk / ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 vrk:n ajan	Ei muutosta	Ei erityistä suositusta.

- Suureneminen on merkitty “↑”, pieneneminen “↓”
- <sup>&</sup> %-muutos kuvaa prosentuaalista eroa verrattuna pelkkään atorvastatiiniin (esim. 0 % = ei muutosta).
- \* Toistuvasti otetut atorvastatiini- ja fenatsoniannokset vaikuttivat tuskin ollenkaan tai niillä ei ollut mitattavissa olevaa vaikutusta fenatsonipuhdistumaan.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä Astarior-hoidon aikana (ks. kohta 4.3).

##### Raskaus

Kummastakin vaikuttavasta aineesta saatavilla olevien tietojen (kuvattu alla) perusteella Astarior on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

##### ***Atorvastatiini***

Valmisteen turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole osoitettu. Kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia atorvastatiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tehty. Harvinaisia ilmoituksia synnynnäisistä epämuodostumista on vastaanotettu, kun sikiö oli altistunut HMG-CoA-reduktaasin estäjille kohdussa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Äidin atorvastatiinihoito saattaa pienentää sikiön mevalonaattitasoja. Mevalonaatti on kolesterolin biosynteesin esiaste. Ateroskleroosin kehittyminen on pitkäaikainen prosessi. Lipidihoidon keskeyttämisen raskauden ajaksi ei pitäisi normaalisti vaikuttaa juuri lainkaan primaariseen hyperkolesterolemiaan liittyvään pitkän aikavälin riskiin.

Näistä syistä atorvastatiinia ei pidä käyttää raskaana oleville tai raskaaksi tuloa yrittäville naisille tai jos nainen epäilee olevansa raskaana.

##### ***Perindopriili***

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikana turvallinen verenpainelääkitys. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys. Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutuminen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä matalaa verenpainetta ja hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3).

Siksi ACE:n estäjien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella. ACE:n estäjien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista.

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti matalan verenpaineen varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

##### Imetys

Kummastakin vaikuttavasta aineesta saatavilla olevien tietojen (kuvattu alla) perusteella Astarior on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

### ***Atorvastatiini***

Ei tiedetä, erittyvätkö atorvastatiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Rotilla atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa ovat samaa luokkaa kuin niiden pitoisuudet maidossa (ks. kohta 5.3). Vakavien haittavaikutusten riskin vuoksi atorvastatiinia käyttävät naiset eivät saa imettää. Atorvastatiinin käyttö on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

### ***Perindopriili***

Koska tietoa perindopriilin käytöstä imetyksen aikana ei ole, sen käyttöä ei suositella ja vaihtoehtoista imetyksenkin aikana turvallista verenpainelääkitystä tulee suosia etenkin jos imetetään vastasyntynyttä tai keskosta.

### Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja Astarior-valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen.

### ***Atorvastatiini***

Eläinkokeissa atorvastatiinilla ei todettu vaikutuksia miehen tai naisen hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

### ***Perindopriili***

Vaikutusta lisääntymiseen tai hedelmällisyyteen ei ollut.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia Astarior-valmisteen vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

- Atorvastatiinilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.
- Perindopriili ei suoraan vaikuta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Joillakin potilailla voi kuitenkin esiintyä yksilöllisiä matalaan verenpaineeseen liittyviä oireita, erityisesti hoidon alussa tai jos samanaikaisesti käytetään toista verenpainetta alentavaa lääkettä.

Tämän seurauksena ajokyky tai kyky käyttää koneita voi olla heikentynyt Astarior-valmistetta käyttävillä potilailla.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto:

Kun atorvastatiinia ja perindopriilia käytettiin erikseen, yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat: nasofaryngiitti, yliherkkyys, hyperglykemia, heitehuimaus, päänsärky, makuuain häiriö, tuntoharhat, näköhäiriöt, korvien soiminen, kiertohuimaus, liian matala verenpaine, nielun ja kurkunpään kipu, nenäverenvuoto, yskä, hengenahdistus, pahoinvointi, oksentelu, ylä- ja alavatsakipu, dyspepsia, ripuli, ummetus, ilmavaivat, ihottuma, kutina, nivelten turpoaminen, raajakipu, nivelkipu, lihaskouristukset, lihaskipu, selkäkipu, voimattomuus, poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa, veren kreatiiniininaasipitoisuuden nousu.

### Haittavaikutustaulukko:

Seuraavanlaisia haittavaikutuksia on havaittu, kun atorvastatiinia ja perindopriilia on käytetty yhdessä tai erikseen. Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-järjestelmän mukaan elinryhmittäin ja kussakin elinjärjestelmäluokassa esiintymistiheyden mukaisesti seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-	Haittavaikutus	Yleisyys
---------	----------------	----------

<b>elinluokka</b>		<b>Atorvastatiini</b>	<b>Perindopriili</b>
<b>Infektiot</b>	Nasofaryngiitti	Yleinen	-
	Riniitti	-	Hyvin harvinainen
<b>Veri ja imukudos</b>	Trombosytopenia	Harvinainen	Hyvin harvinainen
	Leukopenia/neutropenia (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen
	Eosinofilia	-	Melko harvinainen*
	Agranulosytoosi/pansytopenia (ks. kohta 4.4)		Hyvin harvinainen
	Hemolyttinen anemia potilailla, joilla on synnynnäinen G-6PDH-puutos (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Yliherkkyys	Yleinen	-
	Anafylaksia	Hyvin harvinainen	-
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hyperglykemia	Yleinen	-
	Hypoglykemia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	Melko harvinainen	Melko harvinainen*
	Hyponatremia	-	Melko harvinainen*
	Hyperkalemia, joka korjaantuu, kun lääke lopetetaan (ks. kohta 4.4)	-	Melko harvinainen*
	Ruokahaluttomuus	Melko harvinainen	-
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Unettomuus	Melko harvinainen	-
	Mielialan muutokset	-	Melko harvinainen
	Unihäiriöt		Melko harvinainen
	Painajaisunet	Melko harvinainen	-
	Sekavuustila	-	Hyvin harvinainen
<b>Hermosto</b>	Uneliaisuus	-	Melko harvinainen*
	Heitehuimaus	Melko harvinainen	Yleinen
	Päänsärky	Yleinen	Yleinen
	Makuaistin häiriö	Melko harvinainen	Yleinen
	Pyörtyminen	-	Melko harvinainen*
	Tuntoaistin heikkeneminen	Melko harvinainen	-
	Tuntoharhat	Melko harvinainen	Yleinen
	Perifeerinen neuropatia	Harvinainen	-
	Aivohalvaus riskiryhmään kuuluvilla potilailla, mahdollisesti erittäin matalan verenpaineen vuoksi (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen
	Muistinmenetys	Melko harvinainen	-
<b>Silmät</b>	Näkökyvyn heikkeneminen	Harvinainen	Yleinen
	Hämärtynyt näkö	Melko harvinainen	-
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Korvien soiminen	Melko harvinainen	Yleinen
	Kiertohuimaus	-	Yleinen
	Kuulonmenetys	Hyvin harvinainen	-
<b>Sydän</b>	Sydäninfarkti riskiryhmään kuuluvilla potilailla, mahdollisesti erittäin matalan verenpaineen vuoksi (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen
	Angina pectoris	-	Hyvin harvinainen
	Rytmihäiriö	-	Hyvin harvinainen
	Takykardia	-	Melko harvinainen*
	Sydämentykytys	-	Melko harvinainen*
<b>Verisuonisto</b>	Liian matala verenpaine (ja siihen liittyvät vaikutukset)	-	Yleinen

MedDRA- elinluokka	Haittavaikutus	Yleisyys	
		Atorvastatiini	Perindopriili
MedDRA- elinluokka	Vaskuliitti	-	Melko harvinainen*
	Raynaud'n oireyhtymä	Tuntematon	
<b>Hengityselimet, Rintakehä ja välikarsina</b>	Nielun ja kurkunpään kipu	Yleinen	-
	Nenäverenvuoto	Yleinen	-
	Yskä	-	Yleinen
	Hengenahdistus	-	Yleinen
	Bronkospasmi	-	Melko harvinainen
	Eosinofiilinen keuhkokuume	-	Hyvin harvinainen
<b>Ruoansulatuseli- mistö</b>	Pahoinvointi	Yleinen	Yleinen
	Oksentelu	Melko harvinainen	Yleinen
	Ala- ja ylävatsakipu	Melko harvinainen	Yleinen
	Ruoansulatushäiriö	Yleinen	Yleinen
	Ripuli	Yleinen	Yleinen
	Ummetus	Yleinen	Yleinen
	Suun kuivuminen	-	Melko harvinainen
	Haimatulehdus	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
	Röyhtäily	Melko harvinainen	-
	Ilmavaivat	Yleinen	-
<b>Maksa ja sappi</b>	Sytolyyttinen tai kolestaattinen maksatulehdus (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
	Kolestaasi	Harvinainen	-
	Maksan vajaatoiminta	Hyvin harvinainen	-
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Ihottuma	Melko harvinainen	Yleinen
	Kutina	Melko harvinainen	Yleinen
	Nokkosihottuma (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Liikahikoilu	-	Melko harvinainen
	Psoriaasin paheneminen	-	Harvinainen*
	Alopesia	Melko harvinainen	-
	Angioedeema (ks. kohta 4.4)	Harvinainen	Melko harvinainen
	Pemfigoidi	-	Melko harvinainen*
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä*	Harvinainen	-
	Valoherkkyysoireyhtymä*	-	Melko harvinainen*
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Harvinainen	-
Erythema multiforme	Harvinainen	Hyvin harvinainen	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Nivelten turpoaminen	Yleinen	-
	Raajakipu	Yleinen	-
	Nivelkipu	Yleinen	Melko harvinainen*
	Lihaskouristukset	Yleinen	Yleinen
	Lihaskipu	Yleinen	Melko harvinainen*
	Selkäkipu	Yleinen	-
	Niskakipu	Melko harvinainen	-
	Lihasten väsyminen	Melko harvinainen	-
	Myopatia	Harvinainen	-
	Lihastulehdus	Harvinainen	-
	Rabdomyolyysi	Harvinainen	-
	Lihaksen repeytymä	Harvinainen	-
	Jännesairaudesta, jonka komplikaationa joskus jänteen repeäminen	Harvinainen	-

MedDRA-elinluokka	Haittavaikutus	Yleisyys	
		Atorvastatiini	Perindopriili
	Lupuksen kaltainen oireyhtymä	Hyvin harvinainen	-
	Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (ks. kohta 4.4)	Tuntematon	-
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	Munuaisten vajaatoiminta	-	Melko harvinainen
	Akuutti munuaisvaurio	-	Hyvin harvinainen
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Erektiohäiriö	-	Melko harvinainen
	Gynekomastia	Hyvin harvinainen	-
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Voimattomuus	Melko harvinainen	Yleinen
	Uupumus	Melko harvinainen	-
	Rintakipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen*
	Huonovointisuus	Melko harvinainen	Melko harvinainen*
	Perifeerinen turvotus	Melko harvinainen	Melko harvinainen*
	Kuume	Melko harvinainen	Melko harvinainen*
<b>Tutkimukset</b>	Veren ureapitoisuuden suureneminen	-	Melko harvinainen*
	Veren kreatiinipitoisuuden suureneminen	-	Melko harvinainen*
	Maksaentsyymipitoisuuksien suureneminen	-	Harvinainen
	Veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen	-	Harvinainen
	Pienentynyt hemoglobiinipitoisuus ja pienentynyt hematokriitti (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen
	Painonnousu	Melko harvinainen	-
	Positiivinen tulos virtsan valkosolutesissä	Melko harvinainen	-
	Maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset	Yleinen	-
	Suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus	Yleinen	-
<b>Vammat ja myrkytykset</b>	Kaatuminen	-	Melko harvinainen*

\* Yleisyys on laskettu kliinisissä tutkimuksissa havaittujen spontaanisti raportoitujen haittavaikutusten perusteella

Muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin atorvastatiinin on ilmoitettu suurentavan seerumin transaminaasiarvoja. Muutokset olivat tavallisesti vähäisiä ja ohimeneviä eivätkä vaatineet hoidon keskeyttämistä. Kliinisesti huomattavaa seerumin transaminaasiarvojen suurenemista (arvo yli 3 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suuremmat) ilmeni 0,8 % :lla atorvastatiinia saavista potilaista. Arvojen suureneminen oli kaikilla potilailla annoksesta riippuvaista ja korjaantuvaa (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa seerumin kreatiinikinaasiarvot (S-CK) yli kolminkertaistuivat normaalin vaihteluvälin ylärajasta 2,5 % :lla atorvastatiinilla hoidetuista potilaista. Muutos oli samaa luokkaa kuin muilla kliinisissä tutkimuksissa käytetyillä HMG-CoA-reduktaasin estäjillä. Atorvastatiinilla hoidetuista potilaista 0,4 % :lla seerumin kreatiinikinaasiarvot yli 10-kertaistuivat normaaliarvojen ylärajasta (ks. kohta 4.4).

Joidenkin statiinien on ilmoitettu aiheuttaneen seuraavia haittavaikutuksia:

- seksuaaliset toimintahäiriöt
- masennus



- harvoissa tapauksissa interstitiaalinen keuhkosairaus varsinkin pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.4)
- diabetes mellitus: Esiintyvyys riippuu siitä, onko potilaalla riskitekijöitä (paastoverensokeri  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, koholla olevat triglyseridiarvot, aiempi kohonnut verenpaine) vai ei.

Muiden ACE:n estäjien käytössä on raportoitu antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriötä (SIADH). Antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriön katsotaan olevan hyvin harvinainen, mutta mahdollinen ACE:n estäjähoitoon, myös perindopriilihoitoon, liittyvä haittavaikutus.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Astarior-yliannoksesta ihmisellä ei ole tietoa.

#### Atorvastatiini:

##### *Oireet ja hoito*

Atorvastatiinin yliannostukseen ei ole olemassa erityistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilasta on hoidettava oireenmukaisesti ja aloitettava tarvittaessa peruselintoimintoja tukeva hoito. Potilaalle on tehtävä maksan toimintakokeet ja seurattava hänen seerumin kreatiinikinaasiarvojaan. Atorvastatiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin eikä hemodialyysin siksi odoteta merkittävästi suurentavan atorvastatiinin puhdistumaa.

#### Perindopriili:

##### *Oireet:*

ACE:n estäjien yliannostukseen liittyviä oireita voivat olla matala verenpaine, verenkiertosokki, elektrolyyttitasapainon häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, sydämen tiheälyöntisyys, palpitaatio, sydämen harvalyöntisyys, huimaus, levottomuus ja yskä.

##### *Hoito:*

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -liuoksen antoa laskimoon. Mikäli potilaan verenpaine laskee, tulee hänet asettaa sokkiasentoon. Angiotensiini II -infuusiota ja/tai katekoliamiinien antoa laskimoon voidaan myös harkita, jos niitä on saatavilla. Perindopriili voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä (ks. kohta 4.4). Sydämentahdistusta voidaan käyttää hoitoon reagoimattoman sydämen harvalyöntisyyden hoitoon. Elintoimintoja ja seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinitasoa tulee seurata jatkuvasti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

**Farmakoterapeuttinen ryhmä:** Lipidejä muuntavat lääkeaineet, HMG-CoA-reduktaasin estäjien muut yhdistelmävalmisteet, **ATC-koodi:** C10BX15

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

##### **Atorvastatiini**

Atorvastatiini on selektiivinen, kilpaileva HMG-CoA-reduktaasin estäjä. HMG-CoA-reduktaasi on entsyymi, joka vastaa 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A:n konversiosta mevalonaatiksi (sterolien, mm. kolesterolin, esiaste) ja säätelee konversion nopeutta. Triglyseridit ja kolesteroli liittyvät maksassa VLDL:ään (very low density lipoprotein) ja vapautuvat edelleen plasmaan perifeerisiin kudoksiin viettäviksi. Low density -lipoproteiini (LDL) muodostuu VLDL:stä ja hajoaa pääasiassa reseptoreissa, joilla on suuri affiniteetti LDL:ään (LDL-reseptori).

Atorvastatiini pienentää plasman kolesteroli- ja seerumin lipoproteiinipitoisuuksia estämällä HMG-CoA-reduktaasia ja siten kolesterolin biosynteesiä maksassa. Atorvastatiini lisää maksan LDL-reseptoreiden määrää solujen pinnalla, mikä lisää LDL:n soluunottoa ja hajoamista.

Atorvastatiini vähentää LDL:n tuotantoa ja LDL-partikkeleiden lukumäärää. Atorvastatiini lisää LDL-reseptoriaktiivisuutta voimakkaasti ja pitkäkestoisesti, mikä parantaa kiertävien LDL-partikkeleiden laatua. Atorvastatiini pienentää LDL-kolesterolipitoisuutta tehokkaasti homotsygoottisessa familiaalisessa hyperkolesterolemiassa sellaisessa potilasryhmässä, jossa ei tavallisesti saada vastetta lipidejä alentavilla lääkevalmisteilla.

##### **Perindopriili**

Perindopriili on angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE) estäjä, joka muuttaa angiotensiini I:tä verisuonia supistavaksi aineeksi, angiotensiini II:ksi. Konvertaasientsyymi eli kinaasi on eksopeptidaasi, joka mahdollistaa angiotensiini I:n muuntumisen verisuonia supistavaksi angiotensiini II:ksi sekä verisuonia laajentavan bradykiniinin hajoamisen inaktiiviseksi heptapeptidiksi. ACE:n eston vaikutuksesta plasman angiotensiini II -pitoisuus laskee, mistä seuraa plasman lisääntynyt reniiniaktiivisuus (negatiivinen vaikutus reniinin vapautumiseen estyy) ja aldosteronin erityksen väheneminen. Koska ACE inaktivoi bradykiniiniä, ACE:n esto johtaa myös verenkierrossa olevan ja paikallisen kallikreini-kiniinijärjestelmän aktiivisuuden lisääntymiseen (ja siten myös prostaglandiinijärjestelmän aktivoitumiseen). On mahdollista, että ACE:n estäjien vaikutus perustuu osaksi tähän mekanismiin ja siitä johtuu myös osittain ACE:n estäjien tietyt haittavaikutukset (esim. yskä).

Perindopriilin vaikutukset perustuvat sen aktiiviseen metaboliittiin, perindopriilaattiin. Muilla metaboliiteilla ei ole ACE:n estovaikutusta *in vitro*.

#### *Sydämen vajaatoiminta:*

Perindopriili vähentää sydämen työmäärää pienentämällä esi- ja jälkikuormitusta.

#### Kliininen teho ja turvallisuus:

Astarior-valmisteella ei ole tehty sairastavuutta ja kuolleisuutta koskevia tutkimuksia.

##### **Atorvastatiini**

Annosvastetutkimuksessa atorvastatiinin on todettu pienentävän kokonaiskolesterolipitoisuutta (30–46 %), LDL-kolesterolipitoisuutta (41–61 %), apolipoproteiini B -pitoisuutta (34–50 %) ja triglyseridipitoisuutta (14–33 %) sekä suurentavan HDL-kolesteroli- ja apolipoproteiini A-I -pitoisuuksia vaihtelevassa määrin. Nämä tulokset ovat yhteneväiset tulosten kanssa, jotka on saatu

heterotsygoottisessa familiaalisessa hyperkolesterolemiassa, non-familiaalisissa hyperkolesterolemioissa ja kombinoituneessa hyperlipidemiassa (myös aikuistyyppin diabetesta sairastavilla). Kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja apolipoproteiini B -pitoisuuksien pienenemisen on todettu pienentävän sydän- ja verisuonitautitapahtumien ja -kuolleisuuden riskiä.

#### *Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia*

Avoimeen 8 viikon pituiseen, compassionate-use, monikeskustutkimukseen, johon liittyi vapaaehtoinen vaihtelevan pituinen jatkovaihe, osallistui 335 potilasta, joista 89:llä todettiin homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia. Näillä 89 potilaalla LDL-kolesterolipitoisuus pieneni keskimäärin 20 %. Atorvastatiinia annettiin 80 mg/vrk annoksiin asti.

#### *Ateroskleroosi*

REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) -tutkimuksessa arvioitiin sepelvaltimotautipotilaille angiografian aikana tehdyn intravaskulaarisen ultraäänitutkimuksen (IVUS) avulla, miten intensiivinen lipidiarvoja alentava hoito 80 mg:lla atorvastatiinia ja tavanomaisesti lipiditasoja alentava hoito 40 mg:lla pravastatiinia vaikuttaa sepelvaltimon ateroskleroosiin. Tässä satunnaistetussa, kontrolloidussa ja kaksoissokkoutetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa IVUS tehtiin 502 potilaalle sekä lähtötilanteessa että 18 kuukauden kuluttua. Atorvastatiiniryhmässä (n = 253) ateroskleroosi ei edennyt.

Aterooman kokonaiskoon mediaanimuutos (%) lähtötilanteesta (ensisijainen tutkimuskriteeri) oli atorvastatiiniryhmässä -0,4 % (p = 0,98) ja pravastatiiniryhmässä (n = 249) +2,7 % (p = 0,001). Pravastatiiniin verrattuna atorvastatiinin vaikutukset olivat tilastollisesti merkitseviä (p = 0,02). Tässä tutkimuksessa ei selvitetty, miten intensiivinen lipidiarvoja alentava hoito vaikuttaa sydän- ja verisuoniperäisiin päätetapahtumiin (esim. revaskularisaation tarve, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, sepelvaltimotautikuolema).

LDL-kolesteroli pieneni atorvastatiiniryhmässä keskimäärin arvoon  $2,04 \pm 0,8$  mmol/l ( $78,9 \pm 30$  mg/dl) lähtötason arvosta  $3,89 \pm 0,7$  mmol/l ( $150 \pm 28$  mg/dl) ja pravastatiiniryhmässä keskimäärin arvoon  $2,85 \pm 0,7$  mmol/l ( $110 \pm 26$  mg/dl) lähtötason arvosta  $3,89 \pm 0,7$  mmol/l ( $150 \pm 26$  mg/dl) (p < 0,0001). Atorvastatiini pienensi myös keskimääräistä kokonaiskolesteroliarvoa merkitsevästi 34,1 % (pravastatiini: -18,4 %, p < 0,0001), keskimääräisiä triglyseriditasoja 20 % (pravastatiini: -6,8 %, p < 0,0009) ja keskimääräistä apolipoproteiini B -arvoa 39,1 % (pravastatiini: -22,0 %, p < 0,0001). Atorvastatiini suurensi keskimääräistä HDL-kolesteroliarvoa 2,9 % (pravastatiini: +5,6 %, p = ei-merkitsevä). CRP-arvo pieneni atorvastatiiniryhmässä keskimäärin 36,4 % verrattuna pravastatiiniryhmän 5,2 % :iin (p < 0,0001).

Tutkimustulokset saatiin 80 mg:n annosvahvuudella. Siksi tulokset eivät ole ekstrapoloitavissa pienempiin annosvahvuuksiin.

Näiden kahden hoitoryhmän turvallisuus- ja siedettävyysofiilit olivat toisiinsa verrattavat.

Tässä tutkimuksessa ei selvitetty, miten intensiivinen lipidiarvoja alentava hoito vaikuttaa tärkeimpiin sydän- ja verisuoniperäisiin päätetapahtumiin. Siksi näiden kuvantamistutkimusten tulosten kliinistä merkitystä sydän- ja verisuoniperäisten tapahtumien primaariseen ja sekundaariseen estoon ei tiedetä.

#### *Sepelvaltimotautikohtaus*

MIRACL-tutkimuksessa oli 3 086 potilasta, joilla oli sepelvaltimotautikohtaus (non-Q-aaltoinfarkti tai epästabili angina). Atorvastatiinia (80 mg) sai 1 538, lumelääkettä 1 548 potilasta. Hoito aloitettiin akuuttivaiheessa sairaalaan ottamisen jälkeen, ja se kesti 16 viikkoa. Atorvastatiinihoito (80 mg/vrk) pidensi aikaa, joka kului yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman (mistä tahansa syystä johtuva kuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, elvytetty sydämenpysähdys tai angina pectoris, jossa näyttöä sairaalahoitoa vaativasta sydänlihaksen iskemiasta) ilmenemiseen, mikä merkitsi riskin pienenemistä 16 % :lla (p = 0,048). Tämä johtui pääasiassa siitä, että riski joutua uudelleen sairaalahoitoon väheni 26 % (p = 0,018) potilailla, joiden angina pectorikseen liittyi näyttöä sydänlihaksen iskemiasta. Muissa, toissijaisissa päätetapahtumissa ei saavutettu tilastollista merkitsevyyttä (yhteensä: lumelääke 22,2 % ; atorvastatiini 22,4 %).

Atorvastatiinin turvallisuusprofiili oli MIRACL-tutkimuksessa yhdenmukainen kohdan 4.8 tietojen kanssa.

#### Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

Atorvastatiinin vaikutusta kuolemaan johtavaan ja kuolemaan johtamattomaan sepelvaltimotautiin arvioitiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Iältään 40–79-vuotiailla kohonnutta verenpainetta sairastaneilla potilailla ei ollut esitiedoissaan sydäninfarktia eikä hoitoa rasisrintakipuun. Potilaiden kokonaiskolesteroliarvot olivat  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Kaikilla potilailla oli vähintään kolme seuraavista ennalta määritellyistä sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöistä: miessukupuoli, ikä  $\geq 55$  vuotta, tupakointi, diabetes, sepelvaltimotauti ensimmäisen asteen sukulaisella, kokonaiskolesteroli-/HDL-kolesteroliarvo  $> 6$ , perifeerinen valtimosairaus, vasemman kammion hypertrofia, aiempi aivoverisuonitapahtuma, spesifinen EKG-poikkeavuus, proteinuria/albuminuria. Vain osalla tutkimukseen otetuista potilaista riski saada sydän- ja verisuonitautitapahtuma ensimmäisen kerran oli arvion mukaan suuri.

Potilaat saivat verenpainetta alentavaa lääkitystä (joko amlodipiini- tai atenololihoitoa) ja joko 10 mg atorvastatiinia päivittäin (n = 5 168) tai lumelääkettä (n = 5 137).

Atorvastatiinin vaikutus absoluuttisen ja suhteellisen riskin vähenemiseen:

Tapahtuma	Suhteellisen riskin vähenemä (%)	Tapahtumien lukumäärä (atorvastatiini vs lumelääke)	Absoluuttisen riskin vähenemä <sup>1</sup> (%)	p-arvo
Kuolemaan johtava sepelvaltimotauti + kuolemaan johtamaton sydäninfarkti	36 %	100 vs 154	1,1 %	0,0005
Sydän- ja verisuonitautitapahtumia ja revaskularisaatio-toimenpiteitä yhteensä	20 %	389 vs 483	1,9 %	0,0008
Sepelvaltimotautitapahtumia yhteensä	29 %	178 vs 247	1,4 %	0,0006

<sup>1</sup>tapahtumien tilastollisesti vakioimattomien ilmaantuvuuksien erotus 3,3 vuoden (mediaani) seurannassa.

Kokonaiskuolleisuus ja sydän- ja verisuonitautikuolleisuus eivät vähentyneet tilastollisesti merkitsevästi (185 vs 212 tapahtumaa, p = 0,17 ja 74 vs 82 tapahtumaa, p = 0,51). Sukupuoleen perustuvissa alaryhmäanalyyseissa (81 % miehiä, 19 % naisia) atorvastatiinin edullinen vaikutus oli nähtävissä miehissä mutta naisten osalta sitä ei saatu varmistetuksi. Tämä johtui todennäköisesti siitä, että naisten alaryhmässä tapahtumia ilmeni vain vähän. Naisten kokonais- ja sydän- ja verisuonitautikuolleisuus olivat lukumääräisesti suurempia (38 vs 30 ja 17 vs 12), mutta erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Tutkimuksessa oli havaittavissa merkittävä hoidollisen vaikutuksen ero sen mukaan, mitä verenpainelääkitystä potilas oli tutkimuksen alussa saanut. Atorvastatiini vähensi ensisijaisen päätetapahtuman (kuolemaan johtava sepelvaltimotauti + kuolemaan johtamaton sydäninfarkti) ilmaantuvuutta tilastollisesti merkitsevästi amlodipiinia saaneissa potilaissa (riskisuhde 0,47 (0,32–0,69), p = 0,00008), mutta ei atenolia saaneissa potilaissa (riskisuhde 0,83 (0,59–1,17), p = 0,287).

Amlodipiinihoitoa saaneet potilaat satunnaistettiin post hoc -analyysissä saamaan perindopriilia ja joko atorvastatiinia (n = 1 950) tai lumelääkettä (n = 1 926). Sepelvaltimotaudin kokonaisriski [kuolemaan johtamaton sepelvaltimotauti (myös oireeton sepelvaltimotauti) + kuolemaan johtava sepelvaltimotauti] pieneni 42 %:lla (luottamusväli 95 % [0,396; 0,837]). Myös sydän- ja verisuonitautikuolleisuuden riski pieneni merkitsevästi, 46 %:lla (luottamusväli 95 % [0,344; 0,854]), sydän- ja verisuonitautikuolleisuus + sydäninfarktit + aivohalvaukset vähenivät 40 % (luottamusväli 95 % [0,461; 0,779]), sepelvaltimotautitapahtumat yhteensä + kuolemaan johtavat ja kuolemaan johtamattomat aivohalvaukset

vähenevät 36 % (luottamusväli 95 % [0,490; 0,846]), sepelvaltimotautitapahtumat vähenevät yhteensä 32 % (luottamusväli 95 % [0,516; 0,883]) ja kaikista syistä johtuva kuolleisuus pieneni 29 % (luottamusväli 95 % [0,555; 0,915]).

Atorvastatiinin vaikutusta kuolemaan johtavaan ja kuolemaan johtamattomaan sydän- ja verisuonitautiin arvioitiin myös satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Tutkimukseen osallistuneilla 40–75-vuotiailla tyyppin II diabeetikoilla ei ollut esitiedoissaan sydän- ja verisuonitautia. Potilaiden LDL-kolesteroliarvo oli  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) ja triglyseridiarvo  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). Kaikilla potilailla oli vähintään yksi seuraavista riskitekijöistä: kohonnut verenpaine, tupakointi, retinopatia, mikroalbuminuria tai makroalbuminuria. Potilaat saivat joko päivittäin 10 mg atorvastatiinia (n = 1 428) tai lumelääkettä (n = 1 410) 3,9 vuoden (mediaani) seurannan ajan.

Atorvastatiinin vaikutus absoluuttisen ja suhteellisen riskin vähenemiseen:

Tapahtuma	Suhteellisen riskin vähenemä (%)	Tapahtumien lukumäärä (atorvastatiini vs lumelääke)	Absoluuttisen riskin vähenemä <sup>1</sup> (%)	p-arvo
Merkittävät sydän- ja verisuonitautitapahtumat (kuolemaan johtava ja kuolemaan johtamaton akuutti sydäninfarkti, oireeton sydäninfarkti, akuutti sepelvaltimotautikuolema, epästabili angina pectoris, CABG*, PTCA*, revaskularisaatio, aivohalvaus)	37 %	83 vs 127	3,2 %	0,0010
Sydäninfarkti (kuolemaan johtava ja kuolemaan johtamaton akuutti sydäninfarkti, oireeton sydäninfarkti)	42 %	38 vs 64	1,9 %	0,0070
Aivohalvaukset (kuolemaan johtavat ja kuolemaan johtamattomat)	48 %	21 vs 39	1,3 %	0,0163

<sup>1</sup>tapahtumien tilastollisesti vakioimattomien ilmaantuvuuksien erotus 3,9 vuoden (mediaani) seurannassa.

\*CABG= sepelvaltimon ohitusleikkaus; PTCA = sepelvaltimoiden pallolaajennus.

Hoidon teho oli sama riippumatta potilaan sukupuolesta, iästä tai lähtötilanteen LDL-kolesteroliarvosta. Kuolemissa havaittiin edullinen suuntaus atorvastatiinin eduksi (82 kuolemaa lumelääkeryhmässä vs 61 kuolemaa atorvastatiiniryhmässä, p = 0,0592).

#### *Uusiutuva aivohalvaus*

SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) -tutkimuksessa arvioitiin 80 mg/vrk atorvastatiinin ja lumelääkkeen vaikutusta aivohalvaukseen. Tutkimuksessa oli 4 731 potilasta, joilla oli ollut joko aivohalvaus tai ohimenevä iskeeminen kohtaus (TIA) kuluneiden 6 kuukauden aikana mutta joilla ei ollut ollut sepelvaltimotautia. Potilaat olivat 21–92-vuotiaita (keski-ikä 63 v.), LDL-arvo oli lähtötilanteessa 3,4 mmol/l (133 mg/dl), 60 % potilaista oli miehiä. Keskimääräinen LDL-kolesteroliarvo oli atorvastatiinihoidon aikana 1,9 mmol/l (73 mg/dl) ja lumelääkehoidon aikana 3,3 mmol/l (129 mg/dl). Seuranta-ajan mediaani oli 4,9 vuotta.

Lumelääkkeeseen verrattuna 80 mg atorvastatiinia pienensi ensisijaisen päätetapahtuman (kuolemaan johtava tai kuolemaan johtamaton aivohalvaus) riskiä 15 % (riskisuhde 0,85; luottamusväli 95 % [0,72–1,00]; p = 0,05 tai lähtötilanteen tekijöiden vakioimisen jälkeen 0,84; luottamusväli 95 % [0,71–0,99]; p = 0,03). Kaikista syistä johtunut kuolleisuus oli atorvastatiiniryhmässä 9,1 % (216/2 365) ja lumelääkeryhmässä 8,9 % (211/2 366).

Post hoc -analyysin mukaan lumelääkkeeseen verrattuna 80 mg atorvastatiinia vähensi iskeemisen aivohalvauksen ilmaantuvuutta (218/2365, 9,2 % vs 274/2366, 11,6 %, p = 0,01) ja lisäsi hemorragisen aivohalvauksen ilmaantuvuutta (55/2365, 2,3 % vs 33/2366, 1,4 %, p = 0,02).

- Hemorragisen aivohalvauksen riski oli suurentunut, jos potilaalla oli ollut ennen tutkimukseen ottamista hermorrainen aivohalvaus (7/45 atorvastatiiniryhmässä vs 2/48 lumelääkeryhmässä; riskisuhde 4,06; luottamusväli 95 % [0,84–19,57]). Iskeemisen aivohalvauksen riski oli ryhmien välillä samaa luokkaa (3/45 atorvastatiiniryhmässä vs 2/48 lumelääkeryhmässä; riskisuhde 1,64; luottamusväli 95 % [0,27–9,82]).
- Hemorragisen aivohalvauksen riski oli suurentunut, jos potilaalla oli ollut ennen tutkimukseen ottamista lukuunainfarkti (20/708 atorvastatiiniryhmässä vs 4/701 lumelääkeryhmässä; riskisuhde 4,99; luottamusväli 95 % [1,71–14,61]), mutta toisaalta iskeemisen aivohalvauksen riski näillä potilailla pieneni (79/708 atorvastatiiniryhmässä vs 102/701 lumelääkeryhmässä; riskisuhde 0,76; luottamusväli 95 % [0,57–1,02]). On mahdollista, että aivohalvauksen kokonaisriski on suurentunut niillä potilailla, joilla on ollut ennen hoitoa lukuunainfarkti ja jotka saavat atorvastatiinia 80 mg/vrk.

Kaikista eri syistä johtuva kuolleisuus oli 15,6 % (7/45) atorvastatiiniryhmässä ja 10,4 % (5/48) lumeryhmässä koskien potilaita, joilla oli aiemmin ollut hermorrainen aivohalvaus. Alaryhmässä, jonka potilailla oli aiemmin ollut lukuunainfarkti, kaikista syistä johtuva kuolleisuus oli 10,9 % (77/708) atorvastatiiniryhmässä ja 9,1 % (64/701) lumelääkettä saaneessa ryhmässä.

## ***Perindopriili***

### *Hypertensio*

Perindopriili on tehokas kaikenasteisen korkean verenpaineen hoitoon: lievän, kohtalaisen ja vaikean hypertension hoitoon. Sekä systolinen että diastolinen verenpaineen aleneminen on havaittavissa sekä makuuasennossa että seisoma-asennossa.

Perindopriili vähentää ääreisverenkierron vastusta ja alentaa näin verenpainetta. Perifeerinen veren virtaus lisääntyy vaikuttamatta sydämen syketaajuuteen.

Munuaisten verenkierto tavallisesti lisääntyy, kun taas glomerulusfiltraatio (GFR) pysyy yleensä muuttumattomana.

Verenpainetta alentava vaikutus on voimakkaimmillaan 4–6 tuntia yksittäisen annoksen jälkeen ja kestää vähintään 24 tuntia. Jäännösvaikutus ennen seuraavaa vuorokausiannosta on noin 87–100 % maksimivaikutuksesta.

Verenpaine alenee nopeasti. Hoitoon reagoiville potilaille normaali verenpaine saadaan kuukaudessa hoidon aloittamisesta eikä lääkkeen teho heikkene jatkuvassa käytössä.

Lääkehoidon keskeyttäminen ei johda kimmovaste- eli rebound-ilmioon.

Perindopriili vähentää sydämen vasemman kammion liikakasvua.

Perindopriililla on todettu verisuonia laajentava vaikutus ihmiseen. Se lisää isojen valtimoiden elastisuutta ja alentaa media:lumen -suhdetta pienissä valtimoissa.

Tiatsididiureetin liittämällä ACE:n estäjähoitoon on synergistinen vaikutus. Tämä yhdistelmä vähentää myös diureettilääkityksen aiheuttamaa hypokalemian riskiä.

### *Sydämen vajaatoiminta*

Perindopriili vähentää sydämen työmäärää pienentämällä esi- ja jälkikuormitusta.

Tutkimukset sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla ovat osoittaneet, että

- vasemman ja oikean kammion täyttöpaine pienenee
- ääreisverenkierron vastus alenee
- sydämen minuuttitilavuus ja sydänindeksi lisääntyvät.

Vertailevissa tutkimuksissa on havaittu, että 2,5 mg:n perindopriiliarginiiniannos ei alentanut verenpainetta sen enempää kuin lumelääke, kun potilaalla oli lievä tai kohtalainen verenpaine.

### *Stabiilia sepelvaltimotautia sairastavat potilaat*

EUROPA-tutkimus oli neljän vuoden mittainen, kansainvälinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu, kliininen monikeskustutkimus.

Kaksitoistatuhattakaksisataakahdeksantoista (12 218) iältään yli 18-vuotiasta potilasta satunnaistettiin siten, että he saivat joko 8 mg perindopriili-tert-butyyliamiinia (joka vastaa 10 mg perindopriili-arginiinia) (n = 6 110) tai lumelääkettä (n = 6 108).

Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli näyttöä sepelvaltimotaudista, mutta ei kuitenkaan näyttöä sydämen vajaatoiminnan kliinisistä merkeistä. Potilaista kaikkiaan 90 %:lla oli aiemmin ollut sydäninfarkti ja/tai esiintynyt sepelvaltimon revaskularisaatiota. Suurin osa potilaista sai tutkimuslääkkeen lisäksi tavanomaista hoitoa, kuten trombosyyttejä estävää lääkitystä, lipidejä alentavia lääkkeitä ja beetasalpaajia.

Tehoa osoittava pääkriteeri oli seuraavien tekijöiden yhteenlaskettu esiintyvyys: kuolleisuus sydän- ja verisuonitauteihin, ei-fataali sydäninfarkti ja/tai sydämenpysähdys, jonka jälkeen potilas pystyttiin elvyttämään. Hoito annoksella 8 mg perindopriili-tert-butyyliamiinia (joka vastaa 10 mg perindopriili-arginiinia) kerran vuorokaudessa sai aikaan primaarivasteen absoluuttisen pienenemisen 1,9 %:lla (suhteellisen riskin pieneneminen 20 %:lla, luotettavuusväli 95 % [9,4; 28,6] – p < 0,001).

Potilailla, joilla oli aiemmin ollut sydäninfarkti ja/tai joille on tehty revaskularisaatio, ensisijaisen päätetapahtuman absoluuttinen riski pieneni 2,2 %:lla, joka vastaa suhteellisen riskin pienenemistä 22,4 %:lla (luotettavuusväli 95 % [12,0; 31,6] – p < 0,001) verrattuna lumelääkeryhmään.

Satunnaistamisvaiheessa 89,41 % rasva-arvoja alentavaa hoitoa saaneista potilaista käytti statiineita (89,02 % perindopriiliryhmässä ja 89,80 % lumelääkeryhmässä).

EUROPA-tutkimuksen post hoc -analyysissa tuli ilmi, että niiden potilaiden, jotka rasva-arvoja alentavan hoidon lisäksi saivat perindopriilia (n = 3 534), absoluuttinen riski pieneni 1,7 %:lla (suhteellinen riski 21,8 %:lla, luotettavuusväli 95 % [0,634; 0,964]) verrattuna lumelääkettä rasva-arvoja alentavan hoidon lisäksi saaneisiin (n = 3 499), kun yhdistettynä päätetapahtumana oli sydän- ja verisuonitautikuolleisuus, kuolemaan johtamaton akuutti sydäninfarkti ja elvytetty sydänpysähdys.

#### *Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesta koskevat kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot*

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints,)-tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

#### Pediatriset potilaat

Astarior-hoidosta lapsilla ei ole tietoja saatavissa.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt valmistekohtaisen vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Astarior-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien sydän- ja verisuonitautien hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Terveillä tutkittavilla tehdyssä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa 40 mg:n atorvastatiiniannoksen, 10 mg:n perindopriiliarginiiniannoksen ja 10 mg:n amlodipiiniannoksen samanaikainen antaminen suurensi atorvastatiinin AUC-arvoa 23 %:lla, mikä ei ole kliinisesti merkittävää. Perindopriilin maksimipitoisuus suureni noin 19 %:lla, mutta aktiivisen metaboliitin, perindopriilatin, farmakokinetiikka pysyi muuttumattomana. Amlodipiinin imeytymisnopeus ja -tehokkuus eivät olleet merkittävästi erilaiset käytettäessä samaan aikaan atorvastatiinia ja perindopriilia verrattuna imeytymisnopeuteen ja -tehokkuuteen käytettäessä amlodipiinia yksinään.

Terveillä tutkittavilla tehdyssä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa 40 mg:n atorvastatiiniannoksen, 10 mg:n perindopriiliarginiiniannoksen ja 100 mg:n asetyylisalisyylihappoannoksen samanaikainen antaminen suurensi perindopriilin maksimikonsentraatiota 32 %:lla, mutta aktiivisen metaboliitin, perindopriilatin, farmakokinetiikka pysyi muuttumattomana. Atorvastatiinilla, asetyylisalisyylihappolla ja näiden metaboliiteilla ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

### *Atorvastatiini*

#### Imeytyminen

Suun kautta annettu atorvastatiini imeytyy nopeasti. Enimmäispitoisuudet plasmassa ( $C_{max}$ ) saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa. Imeytyneen atorvastatiinin määrä suurenee suhteessa atorvastatiiniannokseen. Kalvopäällysteisen atorvastatiinitabletin biologinen hyötyosuus on 95–99 % oraaliin verrattuna. Atorvastatiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 12 %, ja HMG-CoA-reduktaasin estoaktiivisuuden systeeminen hyötyosuus on noin 30 %. Pienen systeemisen hyötyosuuden katsotaan johtuvan ruoansulatuskanavan limakalvolla tapahtuvasta presysteemisestä puhdistumasta ja/tai maksan ensikierron metaboliasta.

#### Jakautuminen

Atorvastatiinin keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 381 litraa. Atorvastatiinista  $\geq 98$  % sitoutuu plasman proteiineihin.

#### Biotransformaatio

Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4:n vaikutuksesta orto- ja parahydroksyloiduiksi johdoksiksi ja erilaisiksi beetaoksideattioyhdisteiksi. Muista metaboliareiteistä riippumatta nämä yhdisteet metaboloituvat edelleen glukuronidoitumalla. Orto- ja parahydroksyloitujen metaboliittien estovaikutus HMG-CoA-reduktaasiin on *in vitro* yhtä suuri kuin atorvastatiinilla. Noin 70 % kiertävästä HMG-CoA-reduktaasin estovaikutuksesta johtuu aktiivisista metaboliiteista.

#### Eliminaatio

Atorvastatiini erittyy pääasiassa sappeen hepaattisen ja/tai ekstrahepaattisen metabolian jälkeen. Atorvastatiini ei kuitenkaan näytä läpikäyvän merkittävää enterohepaattista uudelleenkiertoa. Ihmisellä atorvastatiinin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmasta on noin 14 tuntia. Aktiivisten metaboliittien ansiosta HMG-CoA-reduktaasin estovaikutuksen puoliintumisaika on noin 20–30 tuntia.

Atorvastatiini on maksan kuljettajaproteiinien, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien 1B1 (OATP1B1) ja 1B3 (OATP1B3) kuljettajaproteiinin substraatti. Atorvastatiinin metaboliitit ovat OATP1B1:n substraatteja. Atorvastatiini on myös tunnistettu effluksikuljettajaproteiinien monilääkeresistenssiproteiinin 1 (MDR1) ja rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraatiksi, mikä saattaa rajoittaa atorvastatiinin imeytymistä suolistosta ja puhdistumaa sapen kautta.



## Erityisryhmät

### *Iäkkäät potilaat*

Atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa ovat suuremmat terveillä iäkkäillä henkilöillä kuin nuorilla aikuisilla, kun taas lipidivaikutukset olivat heillä verrattavissa vaikutuksiin nuoremmassa potilasryhmässä.

### *Sukupuoli*

Naisten elimistössä atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa eroavat miesten elimistössä mitatuista pitoisuuksista: naisilla  $C_{\max}$  on noin 20 % suurempi ja AUC noin 10 % pienempi kuin miehillä. Näillä eroilla ei ollut kliinistä merkitystä, eivätkä ne aiheuttaneet kliinisesti merkittäviä eroja lipidivaikutuksissa miesten ja naisten välillä.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaissairaus ei vaikuta atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuuksiin plasmassa eikä niiden lipidivaikutuksiin.

### *Maksan vajaatoiminta*

Atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa suurenevat huomattavasti ( $C_{\max}$  noin 16-kertaiseksi ja AUC noin 11-kertaiseksi) potilailla, joilla on krooninen alkoholiperäinen maksasairaus (Child-Pugh-luokka B).

### *SLCO1B1-polymorfismi*

OATP1B1-sisäänkuljettajaproteiini osallistuu kaikkien HMG-CoA-reduktaasimestäjäiden, myös atorvastatiinin, soluunottoon hepatosyytteihin. Potilailla, joilla on SLCO1B1-polymorfismi, on suurentunut atorvastatiinialtistuksen riski, mikä voi johtaa suurentuneeseen rabdomyolyyysin riskiin (ks. kohta 4.4). Polymorfisimi OATP1B1:tä koodaavassa geenissä (SLCO1B1 c.521CC) liittyy 2,4-kertaiseen atorvastatiinialtistukseen (AUC) verrattuna henkilöihin, joilla ei ole tätä genotyyppin muunnosta (c.521TT). Geneettisistä syistä heikentynyt atorvastatiinin soluunotto maksassa on myös mahdollista näillä potilailla. Mahdollisia tehoon liittyviä seurauksia ei tiedetä.

## ***Perindopriili***

### Imeytyminen

Nielty perindopriili imeytyy nopeasti ja maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on 1 tunti.

### Biotransformaatio

Perindopriili on aihiolääke. Annetusta perindopriiliannoksesta 27 % pääsee verenkiertoon aktiivisena metaboliittina, perindopriilaattina. Perindopriilaatin lisäksi perindopriililla on 5 inaktiivista metaboliittia. Perindopriilaatin maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan 3–4 tunnin kuluessa.

Koska ruoka vähentää perindopriilaatin muodostumista ja siten biologista hyötyosuutta, perindopriiliarginiinitabletit tulisi ottaa kerran vuorokaudessa aamulla ennen aamupalaa.

### Lineaarisuus

Perindopriiliannoksen ja plasmassa saavutettavan pitoisuuden välillä on havaittu olevan lineaarinen suhde.

### Jakautuminen

Vapaan perindopriilaatin jakaantumistilavuus on noin 0,2 l/kg. Perindopriilista sitoutuu 20 % plasman proteiineihin, pääasiassa angiotensiinikonvertaasientsyymiin. Sitoutuminen riippuu pitoisuudesta.

### Eliminaatio

Perindopriilaatti poistuu elimistöstä virtsan mukana ja sitoutumattoman osan puoliintumisaika on noin 17 tuntia. Steady-state-tila saavutetaan 4 vuorokauden kuluessa.

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät*

Perindopriilaatin eliminaatio on tavallista hitaampaa, jos lääkettä käyttää vanhus tai henkilö, jolla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annos tulee säätää vajaatoiminnan asteen mukaan (kreatiniinipuhdistuma).

Perindopriilaatin dialyysipuhdistuma on 70 ml/min.

#### *Maksakirroosi*

Maksakirroosi vaikuttaa perindopriilin kinetiikkaan: perindopriilin maksapuhdistuma on vähentynyt puoleen. Perindopriilaatin muodostuminen ei kuitenkaan vähene ja sen vuoksi annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Astarior-valmisteella ei ole tehty prekliinisiä tutkimuksia.

### ***Atorvastatiini***

#### *Lisääntymistoksisuus ja vaikutus hedelmällisyyteen*

Eläimillä tehdyt tutkimukset osoittivat, että HMG-CoA-reduktaasin estäjät saattavat vaikuttaa alkioiden tai sikiöiden kehitykseen. Rotilla, kaneilla ja koirilla atorvastatiini ei vaikuttanut niiden hedelmällisyyteen eikä se ollut teratogeeninen, mutta emolle toksisilla annoksilla todettiin sikiötoksisuutta rotilla ja kaneilla. Rotan jälkeläisten kehitys oli viivästynyttä ja syntymän jälkeinen eloonjääminen pieniä, kun emot altistuivat suurille atorvastatiiniannoksille. Rotilla on todettu, että atorvastatiini läpäisee istukan. Rotilla atorvastatiinin pitoisuudet plasmassa ovat samaa luokkaa kuin sen pitoisuudet maidossa. Ei tiedetä, erittyvätkö atorvastatiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

#### *Karsinogeenisuus, mutageenisuus*

Neljässä *in vitro* -tutkimuksessa ja yhdessä *in vivo* -tutkimuksessa atorvastatiinilla ei osoitettu mutageenisia eikä klastogeenisiä ominaisuuksia. Atorvastatiini ei ollut karsinogeeninen rotille, mutta hiirille annetut suuret annokset (jotka johtivat 6–11-kertaiseen altistukseen verrattuna ihmisellä todettuun altistukseen AUC<sub>0–24 h</sub>, kun käytetään suurinta suositeltua annosta) aiheuttivat hepatosellulaarisia adenoomia uroksille ja hepatosellulaarisia karsinoomia naaraille.

### ***Perindopriili***

#### *Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus*

Toistuvan altistuksen (suun kautta) toksisuutta koskevissa tutkimuksissa (rotta ja apina) haitat kohdistuivat munuaisiin, mutta vauriot olivat korjaantuvia.

#### *Lisääntymistoksisuus ja vaikutus hedelmällisyyteen*

Reproduktiotoksisuustutkimuksissa (rotat, hiiret, kanit ja apinat) ei havaittu merkkejä alkiotoksisuudesta tai teratogeenisuudesta. Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjillä on kuitenkin havaittu olevan haitallisia vaikutuksia sikiön kehitykseen raskauden loppuvaiheessa. Vaikutukset johtavat sikiökuolemaan ja synnynnäisiin vikoihin jyrksijöillä ja kaneilla: munuaisvaurioita ja syntymänaikaista ja - jälkeistä kuolleisuutta on havaittu. Uros- tai naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt.

### *Karsinogeenisuus, mutageenisuus*

Mutageenisuutta ei ole havaittu tutkimuksissa *in vitro* tai *in vivo*. Karsinogeenisuutta ei ole havaittu pitkäaikaisissa tutkimuksissa rotilla ja hiirillä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### **Kapselin sisältö**

Talkki (E 553b)

#### **Atorvastatiinirakeet**

- Kalsiumkarbonaatti (E 170)
- Hydroksipropyyliselluloosa (E 463)
- Polysorbaatti 80 (E 433)
- Kroskarmelloosinatrium (E 468)
- Sokerirakeet (sakkaroosi ja maissitärkkelys)

#### **Perindopriiliarginiinirakeet**

- Hydroksipropyyliselluloosa (E 463)
- Sokerirakeet (sakkaroosi ja maissitärkkelys)

#### **Kapselin kuori**

Astarior 10/5 mg, 20/5 mg ja 40/5 mg:

- Titaanidioksidi (E 171)
- Briljanttisininen FCF, FD&C sininen 1(E 133)
- Liivate

Astarior 10/10 mg, 20/10 mg ja 40/10 mg:

- Titaanidioksidi (E 171)
- Briljanttisininen FCF, FD&C sininen 1(E 133)
- Keltainen rautaoksidi (E 172)
- Liivate

#### **Musteen sisältö:**

- Sellakka (E 904)
- Propyleeniglykoli (E 1520)
- Väkevä ammoniakkiliuos (E 527)
- Musta rautaoksidi (E 172)
- Kaliumhydroksidi (E 525)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.  
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

### Astarior 10/5 mg:

- 10 kovaa kapselia polypropeenipurkissa, joka on suljettu LDPE-korkilla.
- 30 kovaa kapselia polypropeenipurkissa, joka on suljettu LDPE-korkilla.
- 90 (3 x 30) kovaa kapselia 3 polypropeenipurkissa, jotka on suljettu LDPE-korkilla.
- 100 kovaa kapselia HDPE-purkissa, joka on suljettu polypropeenikorkilla.

### Astarior 20/5 mg, Astarior 40/5 mg, Astarior 10/10 mg, Astarior 20/10 mg, Astarior 40/10 mg:

- 30 kovaa kapselia polypropeenipurkissa, joka on suljettu LDPE-korkilla.
- 90 (3 x 30) kovaa kapselia 3 polypropeenipurkissa, jotka on suljettu LDPE-korkilla.
- 100 kovaa kapselia HDPE-purkissa, joka on suljettu polypropeenikorkilla.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Ranska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

10 mg/5 mg : 34821  
20 mg/5 mg : 34822  
40 mg/5 mg : 34823  
10 mg/10 mg : 34824  
20 mg/10 mg : 34825  
40 mg/10 mg : 34826

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03/05/2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

09.04.2020

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean ([www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)) kotisivuilta.