

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atorvastatin Leiras 10 mg -tabletti, kalvopäällysteinen
Atorvastatin Leiras 20 mg -tabletti, kalvopäällysteinen
Atorvastatin Leiras 40 mg -tabletti, kalvopäällysteinen
Atorvastatin Leiras 80 mg -tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

10 mg tabl.: yksi tabletti sisältää atorvastatiinikalsiumia, joka vastaa 10 mg atorvastatiinia.

20 mg tabl.: yksi tabletti sisältää atorvastatiinikalsiumia, joka vastaa 20 mg atorvastatiinia.

40 mg tabl.: yksi tabletti sisältää atorvastatiinikalsiumia, joka vastaa 40 mg atorvastatiinia.

80 mg tabl.: yksi tabletti sisältää atorvastatiinikalsiumia, joka vastaa 80 mg atorvastatiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

10 mg tabl.: valkoinen tai melkein valkoinen, soikionmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”RX 12” ja toinen puoli on ilman merkintää.

20 mg tabl.: valkoinen tai melkein valkoinen, soikionmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”RX 828” ja toinen puoli on ilman merkintää.

40 mg tabl.: valkoinen tai melkein valkoinen, soikionmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”RX 829” ja toinen puoli on ilman merkintää.

80 mg tabl.: valkoinen tai melkein valkoinen, soikionmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu ”RX 830” ja toinen puoli on ilman merkintää.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemia

Atorvastatin Leiras on tarkoitettu plasman suurentuneen kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli-, apolipoproteini B- ja triglyseridipitoisuuksien pienentämiseen yhdistettynä ruokavaliohoitoon potilaille, joilla on primaarinen hyperkolesterolemia (mukaan lukien heterosygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia) tai sekamuotoinen hyperlipidemia (Fredriksonin luokitus, tyypit IIa ja IIb), kun ruokavalion muutoksilla tai muilla lääkkeettömällä keinoilla ei ole saavutettu riittävää vastetta.

Atorvastatin Leiras on tarkoitettu plasman suurentuneen kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuuden pienentämiseen myös homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastaville potilaille joko muiden veren rasvapitoisuutta vähentävien hoitojen (esimerkiksi LDL-afereesi) ohella tai jos muita hoitoja ei ole käytettävissä.

Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

Sydän- ja verisuonitautitapahtumien ehkäisyyn sellaisille potilaille, joilla on suureksi arvioitu riski saada ensimmäisen kerran jokin sydän- ja verisuonitautitapahtuma (ks. 5.1). Lääkevalmisteella täydennetään muita riskitekijöitä korjaavia toimia.

4.2. Annostus ja antotapa

Potilaan tulee noudattaa tavanomaista plasman kolesterolipitoisuutta pienentävää ruokavaliota sekä ennen Atorvastatin Leiras -hoidon aloittamista että hoidon aikana.

Annostus on yksilöllinen ja se tulee säätää hoidon alussa olevan LDL -kolesterolitason, hoitotavoitteen ja hoitovasteen mukaan.

Tavallinen aloitusannos on 10 mg vuorokaudessa kerta-annoksena. Annosta muutetaan neljän viikon välein tai harvemmin. Enimmäisannos on 80 mg vuorokaudessa kerta-annoksena.

Päivittäinen atorvastatiiniannos otetaan kerta-annoksena, ja se voidaan ottaa mihin vuorokauden aikaan tahansa joko aterian yhteydessä tai aterioiden välillä.

Potilaille, joilla on todettu sepelvaltimotauti tai niille potilaille, joilla on suurentunut iskeemisten sydäntapahtumien riski, hoitotavoite on LDL-kolesterolipitoisuus < 3 mmol/l (tai <115 mg/dl) ja kokonaiskolesterolipitoisuus < 5 mmol/l (tai <190 mg/dl).

Lähde: ”Prevention of coronary heart disease in clinical practise: Recommendations of the Second Joint Force of European and Other Societies on Coronary Prevention” in *Atherosclerosis* 140 (1998) 199-270.

Primaarinen hyperkolesterolemia ja sekamuotoinen hyperlipidemia

Suurimmalle osalle potilaista sopiva hoitoannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Hoitovaikutus havaitaan kahdessa viikossa ja maksimihoitovaste saavutetaan tavallisesti neljän viikon aikana. Hoitovaste säilyy pitkäaikaisessa hoidossa.

Heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Hoito aloitetaan annoksella 10 mg kerran vuorokaudessa. Annos on yksilöllinen ja sitä muutetaan 4 viikon välein annokseen 40 mg kerran vuorokaudessa. Tämän jälkeen annos voidaan nostaa maksimiannokseen 80 mg vuorokaudessa tai yhdistää 40 mg:n atorvastatiiniannokseen sappihappoja sitova lääke.

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Avoimessa tutkimuksessa oli mukana 64 potilasta, joista 46 potilaasta oli tietoa LDL-reseptorien määrityksestä. Näiden 46 potilaan LDL-kolesteroli laski keskimäärin 21 %, kun atorvastatiiniannos oli enintään 80 mg vuorokaudessa.

Homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastaville potilaille annos on 10-80 mg vuorokaudessa.

Atorvastatiinia annetaan muiden veren rasva-arvoja alentavien hoitojen (esimerkiksi LDL-afereesi) ohella tai jos muita hoitoja ei ole käytettävissä.

Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

Primaaripreventiota koskevissa tutkimuksissa annos oli 10 mg/vrk. Tätä suurempaa annostusta voidaan tarvita nykyisten hoitosuositusten mukaisten LDL-kolesterolitasojen saavuttamiseksi.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaissairaus ei vaikuta atorvastatiinin pitoisuuteen plasmassa eikä sen lipidejä sääteleviin ominaisuuksiin, joten annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnassa.

Iäkkäiden potilaiden hoito

Yli 70-vuotiaille atorvastatiini on yhtä tehokas ja turvallinen kuin muillekin aikuisille, kun käytetään suositeltuja annoksia.

Lasten hoito

Lapsia tulee hoitaa atorvastatiinilla ainoastaan erikoislääkärin määräyksestä.

Kokemusta valmisteeseen pediatriisesta käytöstä on vain pienestä määrästä lapsia (4-7-vuotiaita), jotka sairastavat vaikeaa dyslipidemiaa kuten homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa. Suositeltava aloitusannos tälle potilasryhmälle on 10 mg vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa 80 mg:aan vuorokaudessa vasteen ja siedettävyyden mukaan. Lasten kehityksen turvallisuusseuranta ei ole tehty.

4.3. Vasta-aiheet

Atorvastatiinia ei saa antaa

- jos potilas on yliherkkä (allerginen) atorvastatiinille tai valmisteeseen muulle aineelle
- jos potilaalla on aktiivinen maksasairaus tai tuntemattomasta syystä pysyvästi suurentuneet (yli kolme kertaa normaaliarvojen ylärajoja suuremmat) seerumin transaminaasiarvot
- jos potilaalla on lihassairaus (myopatia)
- jos potilas on raskaana tai imettää
- jos potilas on hedelmällisessä iässä olevat nainen eikä hän käytä luotettavaa raskaudenehkäisy menetelmää.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksavaikutukset: Maksan toimintakokeet tulee tehdä ennen hoidon aloittamista ja säännöllisin välein hoidon aikana tai silloin, jos potilaalle ilmaantuu maksavaurioihin viittaavia oireita. Potilaiden, joiden transaminaasiarvot ovat suurentuneet, maksa-arvoja tulee tarkkailla kunnes ne palaavat normaalitasoille. Jos ASAT- ja ALAT-arvot kohoavat pysyvästi yli kolme kertaa normaaliarvojen ylärajoja suuremmiksi, suositellaan **Atorvastatin Leiras** -annoksen alentamista tai hoidon lopettamista (katso kohta 4.8 Haittavaikutukset).

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Atorvastatin Leiras -tabletteja potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia ja/tai joilla on maksasairaus anamneesissa.

Luurankolihasvaikutukset: Kuten muutkin HMG-CoA-reduktaasin estäjät, atorvastatiini saattaa harvinaisissa tapauksissa vaikuttaa luurankolihaksiin ja aiheuttaa myalgiaa, myosiittia ja myopatiaa, mikä saattaa johtaa rhabdomyolysiin. Rhabdomyolysi on mahdollisesti henkeä uhkaava tila, jolle on luonteenomaista huomattavasti kohonneet S-CK -arvot (yli 10 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suuremmat), myoglobinemia ja myoglobinuria, mikä saattaa johtaa munuaisten vajaatoimintaan.

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Joidenkin statiinien käytön yhteydessä, erityisesti pitkäaikaishoidossa, on raportoitu ilmenneen yksittäisiä tapauksia interstitiaalista keuhkosairautta (ks. kohta 4.8). Sen merkkejä voivat olla hengenahdistus, kuiva yskä ja yleinen terveydentilan heikkeneminen (väsymys, painonlasku ja kuume). Mikäli potilaalla epäillään interstitiaalista keuhkosairautta, statiinihoito pitää lopettaa.

Ennen hoitoa

Atorvastatiinia tulee määrätä varoen potilaille, joilla on rhabdomyolyyksille altistavia tekijöitä. S-CK -arvot tulee mitata ennen hoidon aloittamista seuraavissa tapauksissa:

- munuaisten vajaatoiminta
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- potilaalla tai hänen suvussa on esiintynyt perinnöllisiä lihassairauksia
- aiempi statiinin tai fibraatin aiheuttama lihastoksisuus
- aiemmin sairastettu maksasairaus ja/tai runsas alkoholin käyttö
- jos potilas on yli 70-vuotias, mittauksen tarpeellisuutta on arvioitava sen mukaan, onko muita rhabdomyolyyksille altistavia tekijöitä olemassa

Näissä tilanteissa riski on punnittava hoidosta saatavaan hyötyyn nähden ja kliinistä seuranta

suositellaan.

Jos S-CK -arvo on lähtötilanteessa merkitsevästi koholla (yli viisi kertaa normaaliarvojen ylärajoja suuremmat), hoitoa ei tule aloittaa.

S-CK-arvojen määrittelyt

S-CK -arvoja ei tule mitata raskaan fyysisen harjoituksen jälkeen tai jos on olemassa joku muu S-CK -arvoja kohottava tekijä, sillä tämä vaikeuttaa mittaustulosten tulkintaa. Jos S-CK -arvot ovat merkitsevästi koholla lähtötilanteessa (yli viisi kertaa normaaliarvojen ylärajoja suuremmat), mittaus tulee toistaa 5-7 päivää myöhemmin tulosten varmistamiseksi.

Hoidon aikana

- Potilaita tulee pyytää ilmoittamaan tuntemukset lihaskivusta, -arkuudesta tai -heikkoudesta heti, erityisesti jos näihin liittyy pahoinvointia tai kuumetta.
- Jos näitä oireita esiintyy atorvastatiinihoidon aikana, potilaan S-CK -arvo on mitattava. Jos ne ovat merkitsevästi kohonneet (yli viisi kertaa normaaliarvojen ylärajoja suuremmat), hoito tulee lopettaa.
- Jos lihasoireet ovat vakavia ja aiheuttavat päivittäistä haittaa, hoidon lopettamista tulee harkita, vaikka S-CK -arvot olisivat enintään viisi kertaa normaaliarvojen ylärajoja suuremmat.
- Jos oireet häviävät ja S-CK -arvot palaavat normaalitasolle, atorvastatiinihoidon uudelleen aloitusta tai vaihtoehdoisen statiinihoidon aloitusta pienimmällä annoksella ja tarkassa seurannassa voidaan harkita.
- Atorvastatiinihoito tulee lopettaa, jos S-CK -arvo nousee kliinisesti merkitsevästi (yli 10 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suuremmat), tai jos potilaalla epäillään olevan tai diagnosoidaan rabdomyolyysi.

Rabdomyolyysin riski lisääntyy, kun atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti tiettyjen lääkeaineiden kanssa, kuten siklosporiini, erytromysiini, klaritromysiini, itrakonatsoli, ketokonatsoli, nefatsodoni, nikotiinihappo, gemfibrosiili, muut fibraatit tai HIV-proteaasin estäjät (katso kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset ja 4.8 Haittavaikutukset).

Tätä valmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä sairauksista: galaktoosi-intoleranssi, laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Myopatian riski lisääntyy käytettäessä HMG-CoA-reduktaasin estäjiä samanaikaisesti siklosporiinin, fibraattien, makrolidiantibioottien, erytromysiini mukaan lukien, atsolityyppisten antifungisidisten tai nikotiinihapon kanssa. Jossain harvoissa tapauksissa näiden lääkkeiden yhteiskäytön seurauksena on esiintynyt rabdomyolyysia, johon on liittynyt myoglobiuriasta johtuva munuaisten vajaatoiminta. Siksi samanaikaisen hoidon hyödyt ja riskit tulisi tarkoin harkita (katso 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Sytokromi P450 3A4 -estäjät: Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4 -entsyymin vaikutuksesta. Yhteisvaikutuksia saattaa ilmetä annettaessa atorvastatiinia samanaikaisesti sytokromi P450 3A4 -estäjien kanssa (esimerkiksi siklosporiini, makrolidiantibiootit, kuten erytromysiini ja klaritromysiini, nefatsodoni, atsolityyppiset sienilääkkeet kuten itrakonatsoli ja HIV-proteaasin estäjät). Samanaikainen käyttö saattaa johtaa kohonneisiin plasman atorvastatiinipitoisuuksiin. Siksi atorvastatiinin yhteiskäytön aikana edellä mainitun kaltaisten lääkeaineiden kanssa tulisi noudattaa erityistä varovaisuutta (katso kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

P-glykoproteiinin estäjät: Atorvastatiini ja sen metaboliitit ovat P-glykoproteiinin substraatteja. P-glykoproteiinin estäjät (esimerkiksi siklosporiini) voivat nostaa atorvastatiinin biologista hyötyosuutta.

Erytromysiini, klaritromysiini: Atorvastatiinin (10 mg x 1/vrk) ja tunnettujen sytokromi P450 3A4 -estäjien, erytromysiinin (500 mg x 4/vrk) tai klaritromysiinin (500 mg x 2/vrk), samanaikaiseen käyttöön liittyi plasman atorvastatiinipitoisuuden nousu. Klaritromysiini nosti atorvastatiinin C_{max} -arvoa 56 % ja AUC-arvoa 80 %.

Itrakonatsoli: 40 mg atorvastatiiniannoksen ja itrakonatsolin (200 mg x 1/vrk) samanaikainen käyttö johti atorvastatiinin AUC-arvon kolminkertaistumiseen.

Proteaaasin estäjät: Atorvastatiinin ja sytokromi P450 3A4 -estäjinä tunnettujen proteaasin estäjien yhteiskäyttöön liittyi kohonneita plasman atorvastatiinipitoisuuksia.

Greippimehu: Greippimehu sisältää yhden tai useita ainesosia, jotka estävät CYP3A4-entsyymiä ja voivat suurentaa plasman lääkeainepitoisuuksia, jos lääkeaineet metaboloituvat CYP3A4-entsyymin kautta. 240 ml greippimehuannoksen nauttiminen päivittäin nosti atorvastatiinin AUC-arvoa 37 % ja laski aktiivisen ortohydroksimetaboliitin AUC-arvoa 20,4 %. Suuret greippimehumäärät (yli 1,2 l päivittäin 5 päivän ajan) nostivat kuitenkin atorvastatiinin AUC-arvoa 2,5-kertaiseksi ja aktiivisten HMG-CoA-reduktaasin estäjien (atorvastatiini ja metaboliitit) AUC-arvoja 1,3-kertaisiksi. Atorvastatiinin ja suurien greippimehumäärien samanaikaista nauttimista ei siksi suositella.

Sytokromi P450 3A4 -induktorit: Sytokromi P450 3A4 -entsyymiä indusoivien aineiden (esimerkiksi rifampisiini tai fenytoiini) vaikutusta atorvastatiinin kanssa ei tunneta. Atorvastatiinin interaktioita muiden tämän isoentsyymin substraattien kanssa ei tunneta, mutta niiden mahdollisuus tulee ottaa huomioon käytettäessä lääkkeitä, joiden terapeuttinen indeksi on pieni, esimerkiksi luokka III:een kuuluvia antiarytmisia valmisteita, kuten amiodaroni.

Muu samanaikainen lääkitys:

Gemfibrotsiili/fibraatit: Atorvastatiinin aiheuttaman myopatian riski saattaa kasvaa fibraattien samanaikaisen käytön seurauksena. *In vitro* -tutkimustulosten mukaan gemfibrotsiili estää atorvastatiinin metaboloitumisen glukuronidoitumalla, mikä saattaa johtaa plasman atorvastatiinipitoisuuden nousuun. (katso myös kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Digoksiini: Toistuvasti otettujen digoksiiniannosten ja 10 mg atorvastatiiniannosten samanaikainen käyttö ei vaikuttanut plasman vakaan tilan digoksiinipitoisuuksiin. Digoksiinipitoisuudet nousivat kuitenkin noin 20 %, kun digoksiinia käytettiin samanaikaisesti 80 mg atorvastatiiniannoksen kanssa päivittäin. Tämä yhteisvaikutus johtuu solukalvon kuljetusproteiinin, P-glykoproteiinin, estosta. Digoksiinihoitoa saavien potilaiden tilaa tulee seurata huolellisesti.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet: Suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden ja atorvastatiinin samanaikainen käyttö lisää noretisteronin ja etinyyliestradiolin pitoisuuksia plasmassa. Tämä tulee ottaa huomioon oraalisten ehkäisyvalmisteiden annostelussa.

Kolestipoli: Atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuus plasmassa oli noin 25 % pienempi kolestipolin ja atorvastatiinin samanaikaisen käytön yhteydessä. Lipidivaikutukset olivat kuitenkin suuremmat atorvastatiinin ja kolestipolin samanaikaisessa käytössä kuin annettaessa jompaakumpaa lääkevalmistetta yksinään.

Antasidit: Suun kautta otettavien magnesium- ja alumiinihydroksidia sisältävien antasidisuspensioiden ja atorvastatiinin samanaikainen käyttö vähensi atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuutta plasmassa noin 35 %. Tämä ei kuitenkaan vaikuttanut LDL-kolesterolipitoisuuden alenemiseen.

Varfariini: Atorvastatiinin ja varfariinin samanaikainen käyttö lyhensi hieman protrombiiniaikaa hoidon ensimmäisinä päivinä, mutta arvot palautuivat normaalille tasolle 15 päivän kuluessa. Varfariinia saavia potilaita tulee kuitenkin tarkkailla huolellisesti kun heidän hoitoonsa lisätään Atorvastatin Leiras -tabletit.

Fenatsoni: Fenatsonin ja atorvastatiinin toistuvalla samanaikaisella käytöllä on havaittu olevan vähäinen tai olematon vaikutus fenatsonin puhdistumaan.

Simetidiini: Simetidiinillä ja atorvastatiinilla tehdyssä interaktiotutkimuksessa ei havaittu yhteisvaikutuksia.

Amlodipiini: Atorvastatiinin vakaan tilan farmakokinetiikka ei muuttunut käytettäessä samanaikaisesti 80 mg atorvastatiini- ja 10 mg amlodipiiniannoksia.

Muut

Kliinisissä tutkimuksissa atorvastatiinin anto samanaikaisesti verenpainetta alentavien tai verensokeria laskevien aineiden kanssa ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

4.6. Raskaus ja imetys

Atorvastatin Leiras -tabletteja ei pidä käyttää raskauden ja imetyksen aikana. Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää luotettavaa ehkäisyä. Atorvastatiinin turvallisuutta raskauden ja imetyksen aikana ei ole vielä osoitettu.

Prekliinisten tutkimusten perusteella HMG-CoA-reduktaasin estäjillä saattaa olla vaikutusta alkion- ja sikiönkehitykseen. Rottien poikasten kehitys viivästy ja postnataali eloonjääneisyys aleni emojen saadessa atorvastatiinia yli 20 mg/kg/vrk suuruisia annoksia (kliininen systeeminen altistus).

Rotilla atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa vastaavat niiden pitoisuuksia maidossa. Atorvastatiinin tai sen metaboliittien erittymisestä äidinmaitoon ei ole tutkimustietoa.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Atorvastatiinilla ei ole todettu potilaan ajokykyä tai koneiden käyttökykyä huonontavia ominaisuuksia.

4.8. Haittavaikutukset

Tavallisimmat odotettavissa olevat haittavaikutukset ovat pääasiassa GI-kanavaan liittyviä, kuten ummetus, ilmavaivat, dyspepsia ja vatsakipu, ja ne helpottuvat yleensä hoidon jatkuessa.

Kliinisissä tutkimuksissa atorvastatiini-hoito keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi alle 2 % potilaista.

Seuraavassa on esitetty kliinisiin tutkimuksiin sekä laajaan, markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen perustuen atorvastatiinin haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on järjestetty tapausten yleisyyden mukaisesti: yleiset (>1/100, <1/10), melko harvinaiset (>1/1000, < 1/100), harvinaiset (>1/10000, <1/1000) ja erittäin harvinaiset (<1/10000).

Ruoansulatuskanava:

Yleiset: ummetus, ilmavaivat, dyspepsia, pahoinvointi, ripuli
Melko harvinaiset ruokahaluttomuus, oksentelu

Veri ja immunestijärjestelmä:

Melko harvinaiset: trombosytopenia

Immuunijärjestelmä:

Yleiset: allergiset reaktiot
Erittäin harvinaiset: anafylaksia

Umpieritys:

Melko harvinaiset: alopesia, hyperglykemia, hypoglykemia, pankreatiitti

Psyykkiset haitat:

Yleiset: unettomuus
Melko harvinaiset: muistinmenetys

Hermosto:

Yleiset: päänsärky, heitehuimaus, tuntoharhat, tuntoaistin heikkeneminen
Melko harvinaiset: perifeerinen neuropatia

Maksa- ja sappi:

Harvinaiset: maksatulehdus, kolestaattinen ikterus

Ihon ja ihonalainen kudokset:

Yleiset: ihottuma, kutina
Melko harvinaiset: urtikaria
Erittäin harvinaiset: angioneuroottinen edeema, rakkulaiset ihottumat (kuten erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen, epidermaalinen nekrolyysi)

Korva- ja sisäkorvahäiriöt:

Melko harvinaiset: korvien soiminen

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleiset: myalgia, nivelsärky
Melko harvinaiset: myopatia
Harvinaiset: myosiitti, rhabdomyolyyysi

Sukupuolielimet ja rinnat:

Melko harvinaiset: impotenssi

Yleisoireet:

Yleiset: voimattomuus, rintakipu, selkäkipu, perifeerinen turvotus
Melko harvinaiset: pahoinvointi, painon nousu

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu joidenkin statiinien käytön yhteydessä: unihäiriöt, kuten unettomuus ja painajaisunet, muistinmenetykset, masennus, interstitiaalinen keuhkosairaus yksittäisissä tapauksissa, erityisesti pitkäaikaisen käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Tutkimukset

Kuten muitakin HMG-CoA-reduktaasin estäjiä saavilla potilailla, myös atorvastatiinia saavilla potilailla on havaittu seerumin transaminaasiarvojen suurenemista. Muutokset ovat tavallisesti lieviä ja ohimeneviä eikä hoitoa tarvitse niiden vuoksi lopettaa. Kliinisesti merkitsevää nousua (yli kolme kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempia arvoja) havaittiin 0,8 %:lla atorvastatiinia saaneista potilaista. Arvojen nousu oli kaikilla potilailla annoksesta riippuva ja reversiibeli.

Kliinisissä tutkimuksissa seerumin kreatiini-kinaasiarvot (S-CK) kohosivat yli 3 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suuremmiksi 2,5 %:lla atorvastatiinihoitoa saaneista potilaista. Muutos oli sama kuin muita HMG-CoA-reduktaasin estäjiä saaneilla potilailla. Arvoja, jotka olivat 10 kertaa normaaliarvojen ylärajaan suurempia, havaittiin 0,4 %:lla atorvastatiinihoitoa saaneista potilaista (katso kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet, Luurankolihasvaikutukset).

4.9. Yliannostus

Atorvastatiinin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksissa potilasta tulee hoitaa oireenmukaisesti ja tarvittaessa antaa elintoimintoja tukevaa hoitoa. Maksa- ja S-CK -arvoja tulee seurata. Hemodialyysin ei odoteta merkittävästi lisäävän atorvastatiinin puhdistumaa, koska atorvastatiini sitoutuu runsaasti plasman proteiineihin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: HMG-CoA-reduktaasin estäjä, ATC-koodi: C10AA05

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, jossa ei tavallisesti saada vastetta lipidejä alentavalla lääkityksellä.

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-familiaarisessa hyperkolesterolemiassa ja kombinoituneessa hyperlipidemiassa (myös aikuistyyppin diabetesta sairastavilla).

Kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja apolipoproteiini B -pitoisuuksien pienenemisen on todettu pienentävän sydän- ja verisuonitautitapahtumien ja -kuolleisuuden riskiä. Tutkimukset atorvastatiinin vaikutuksista kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen ovat vielä kesken.

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 mmol/l ±0,8 (78,9 mg/dl ±30) lähtötason arvosta 3,89 mmol/l ±0,7 (150 mg/dl ±28) ja pravastatiiniryhmässä keskimäärin arvoon 2,85 mmol/l ±0,7 (110 mg/dl ±26) lähtötason arvosta 3,89 mmol/l ±0,7 (150 mg/dl ±26) (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 siedettävyysprofiilit olivat toisiinsa verrattavat.

Sepelvaltimotautikohtaus

MIRACL-tutkimuksessa oli 3086 potilasta, joilla oli sepelvaltimotautikohtaus (non-Q-aaltointfarkti tai epästabiili angina). Atorvastatiinia (80 mg) sai 1538, lumelääkettä 1548 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 rasisurintakipuun. Potilaiden kokonaiskolesteroliarvot olivat ≤ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Kaikilla potilailla oli vähintään kolme seuraavista ennalta määritellyistä sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöistä: miessukupuoli, ikä ≥ 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=5168) tai lumelääkettä (n=5137).

Atorvastatiinin vaikutus absoluuttisen ja suhteellisen riskin vähenemiseen:

Tapahtuma	Suhteellisen riskin vähenemä (%)	Tapahtumien lukumäärä (atorvastatiini vs lumelääke)	Absoluuttisen riskin vähenemä¹ (%)	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

¹tapahtumien 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 päätapahtuman (kuolemaan johtava sepelvaltimotauti + kuolemaan johtamaton sydäninfarkti) ilmaantuvuutta tilastollisesti merkitsevästi amlodipiinipotilaissa (riskisuhde 0,47 (0,32–0,69), $p=0,00008$, mutta ei atenololipotilaissa (riskisuhde 0,83 (0,59–1,17), $p=0,287$).

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 tyypin 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 ($n=1428$) tai lumelääkettä ($n=1410$) 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 ¹ (%)	p-arvo
Merkittävät sydän- ja verisuonitauti tapahtumat (kuolemaan johtava ja kuolemaan johtamaton akuutti sydäninfarkti, oireeton sydäninfarkti, akuutti sepelvaltimotautikuolema, epästabiili 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

¹ 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, $p=0,0592$).

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen: Atorvastatiini imeytyy nopeasti oraalisen annon jälkeen. Huippupitoisuudet plasmassa (C_{\max}) saavutetaan 1-2 tunnin kuluessa. Imeytyneen atorvastatiinin määrä lisääntyy suhteessa atorvastatiiniannokseen. Atorvastatiini-tablettien hyötyosuus on 95-99 % liuoksena annettuun muotoon verrattuna. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 12 % ja HMG-CoA-reduktaasin estoaktiivisuuden systeeminen hyötyosuus noin 30 %. Matalan systeemisen hyötyosuuden katsotaan aiheutuvan presysteemisestä puhdistumasta ruuansulatuskanavan limakalvolla ja/tai maksan alkureitin metaboliasta.

Jakautuminen: Atorvastatiinin keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 381 L. Atorvastatiinista ≥ 98 % on sitoutuneena plasman proteiineihin.

Metabolia: Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4 -entsyymien välityksellä orto- ja parahydroksyloiduiksi johdoksiksi ja erilaisiksi beetaoksidaatioyhdisteiksi. *In vitro* orto- ja parahydroksyloitujen metaboliittien HMG-CoA-reduktaasin estovaikutus on yhtä suuri kuin atorvastatiinilla. Noin 70 % kiertävästä HMG-CoA-reduktaasin estovaikutuksesta katsotaan johtuvan aktiivisista metaboliiteista.

Erittyminen: Atorvastatiini erittyy pääasiassa sappeen hepaattisen ja/tai ekstrahepaattisen metaboloitumisen jälkeen. Atorvastatiinilla ei näytä olevan merkittävää enterohepaattista kiertoa. Ihmisellä atorvastatiinin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 14 tuntia. Aktiivisten metaboliittien vuoksi HMG-CoA-reduktaasin estovaikutuksen puoliintumisaika on 20-30 tuntia.

Erityisryhmät:

Iäkkäät potilaat: Terveiden iäkkäiden henkilöiden atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuus plasmassa on suurempi kuin nuorten aikuisten, vaikka lipidivaikutukset vastaavat nuoremmassa potilasryhmässä havaittuja vaikutuksia.

Lapset: Atorvastatiinin farmakokinetiikasta lapsipotilaissa ei ole tutkimustietoa.

Sukupuoli: Naisten atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa eroavat miehiltä mitatuista pitoisuuksista (naisten C_{\max} noin 20 % suurempi ja AUC 10 % pienempi kuin miesten). Nämä erot eivät ole kliinisesti merkitseviä, eivätkä aiheuta kliinisesti merkitseviä eroja lipidivaikutuksissa miesten ja naisten välillä.

Munuaisten vajaatoiminta: Munuaissairaus ei vaikuta atorvastatiinin tai sen metaboliittien pitoisuuksiin plasmassa eikä niiden lipidivaikutuksiin.

Maksan vajaatoiminta: Atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa kohoavat huomattavasti (C_{\max} noin 16-kertaiseksi ja AUC 11-kertaiseksi) potilailla, joilla on krooninen alkoholiperäinen maksasairaus (Childs-Pugh B).

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Atorvastatiini ei ollut karsinogeeninen rotille. Tutkimuksessa käytetty maksimiannos oli painokiloa kohti (mg/kg) laskettuna 63 kertaa suurempi ja kokonaisestoaktiivisuutena määritettyjen AUC₍₀₋₂₄₎ -arvojen mukaan laskettuna 8-16 kertaa suurempi kuin suurin annos (80 mg/kg) ihmiselle.

Hiirillä tehdyssä, 2 vuotta kestäneessä tutkimuksessa heptosellulaarisen adenooman esiintyvyys lisääntyi maksimiannoksen saaneilla uroksilla ja heptosellulaarisen karsinooman insidenssi maksimiannoksen saaneilla naarailla. Maksimiannos oli painokiloa kohden (mg/kg) laskettuna 250 kertaa suurempi kuin suurin ihmiselle annettava annos, ja systeeminen altistus oli AUC₍₀₋₂₄₎-arvojen mukaan laskettuna 6-11 kertaa suurempi. Atorvastatiinilla tehdyissä neljässä *in vitro* -tutkimuksessa (metabolisella aktivaatiolla ja ilman aktivaatiota) ja yhdessä *in vivo* -tutkimuksessa aineella ei havaittu olevan mutageenisia eikä klastogeenisiä ominaisuuksia. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa atorvastatiini ei ollut teratogeeninen eikä sillä ollut vaikutusta urosten eikä naaraiden fertiliteettiin annoksilla ≤ 175 mg/kg/vrk (urokset) ja ≤ 225 mg/kg/vrk (naaraat).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosi, vedetön
Selluloosa, mikrokiteinen
Hydroksipropyyliselluloosa
Natriumkarbonaatti, vedetön
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Kroskarmelloosinatrium
Natriumlauryylisulfaatti
Butyylihydroksianisoli
Butyylihydroksitolueeni
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällys:

Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Lesitiini
Ksantaanikumi

Painomuste:

Shellakka
Musta rautaoksidi (E172)

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

18 kuukautta

6.4. Säilytys

Säilytä alle 25°C. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus: (alumiinifolio/Surlyn-kalvo) tai (polyamidi/alumiinifolio/polyvinyylidikloridikalvo/kuumasaumalakattu alumiinifolioalusta) tai Valkoinen HDPE-purkki, jossa CRC SAF-kansi ja sinettinä repäisynauha.

10 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 98 ja 100 tabl.
20 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 98 ja 100 tabl.
40 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 98 ja 100 tabl.
80 mg: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 98 ja 100 tabl.
Kaikki pakkauskoot eivät välttämättä ole myynnissä.

6.6. Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohteet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Oy Leiras Finland Ab
PL 1406
00101 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

20109, 20110, 20111, 20112

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.11.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.3.2010