

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atorvastatin Krka 10 mg kalvopäällysteinen tabletti  
Atorvastatin Krka 20 mg kalvopäällysteinen tabletti  
Atorvastatin Krka 40 mg kalvopäällysteinen tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Atorvastatin Krka 10 mg tabletit:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg atorvastatiinia (atorvastatiinikalsiumina).

Atorvastatin Krka 20 mg tabletit:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg atorvastatiinia (atorvastatiinikalsiumina).

Atorvastatin Krka 40 mg tabletit:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg atorvastatiinia (atorvastatiinikalsiumina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

	10 mg:n tabletit	20 mg:n tabletit	40 mg:n tabletit
Laktoosimonohydraatti (mg/tabletti)	56,9	113,8	227,6

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

10 mg tabletit: Valkoinen, pyöreä, hieman kupera, viistoreunainen tabletti, jonka halkaisija on 6 mm.

20 mg tabletit: Valkoinen, pyöreä, hieman kupera, viistoreunainen tabletti, jonka halkaisija on 8 mm.

40 mg tabletit: Valkoinen, pyöreä, hieman kupera, viistoreunainen tabletti, jonka halkaisija on 10 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Hyperkolesterolemia

Atorvastatin Krka on tarkoitettu plasman suurentuneiden kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli-, apolipoproteiini B- ja triglyseridipitoisuuksien pienentämiseen ruokavaliohoitoon yhdistettynä aikuisille, nuorille ja vähintään 10-vuotiaille lapsille, joilla on primaarinen hyperkolesterolemia mukaan lukien familiaalinen hyperkolesterolemia (heterotsygoottinen muoto) tai kombinoitunut (sekamuotoinen) hyperlipidemia (Fredriksonin luokitus, tyypit IIa ja IIb), kun ruokavalion muutoksilla tai muilla lääkkeettömillä keinoilla ei ole saavutettu riittävä vastetta.

Atorvastatin Krka on myös tarkoitettu plasman suurentuneiden kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuuksien pienentämiseen homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastaville aikuisille 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 aikuisille potilaille, joilla on suureksi arvioitu riski saada ensimmäisen kerran jokin sydän- ja verisuonitautitapahtuma (ks. kohta 5.1).

Lääkevalmisteella täydennetään muita riskitekijöitä korjaavia toimia.

## **4.2 Annostus ja antotapa**

### Annostus

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

Annos määritetään potilaalle yksilöllisesti hoidon alussa olevan LDL-kolesterolitason, hoitotavoitteen ja hoitovasteen mukaan.

Tavanomainen aloitusannos on 10 mg vuorokaudessa kerta-annoksena. Annosta muutetaan 4 viikon tai sitä pitemmin välein. Enimmäisannos on 80 mg/vrk kerta-annoksena.

### Primaarinen hyperkolesterolemia ja kombinoitunut hyperlipidemia

Suurimmalle osalle potilaista sopiva Atorvastatin Krka -hoitoannos on 10 mg kerran vuorokaudessa.

Hoitovaikutus todetaan 2 viikon kuluessa ja enimmäisvaste saavutetaan tavallisesti 4 viikossa.

Hoitovaste säilyy pitkäaikaishoidossa.

### Heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Hoito aloitetaan Atorvastatin Krka -annoksella 10 mg kerran vuorokaudessa. Annos on yksilöllinen, ja se muutetaan 4 viikon välein annokseen 40 mg kerran vuorokaudessa. Tämän jälkeen annos voidaan suurentaa enimmäisannokseen 80 mg kerran vuorokaudessa tai tähän 40 mg atorvastatiiniannokseen voidaan yhdistää sappihappoja sitova lääke.

### Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Vain vähän tietoa on saatavilla (ks. kohta 5.1).

Homotsygoottisessa familiaalisessa hyperkolesterolemiassa annos on 10–80 mg/vrk (ks. kohta 5.1).

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

### Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

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

### Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4.4).

### Maksan vajaatoiminta

Atorvastatin Krka -valmistetta tulee käyttää varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Atorvastatin Krka on kontraindisoitu potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus (ks. kohta 4.3).

### Iäkkäät potilaat

Käytettäessä suositusannoksia atorvastatiinin teho ja turvallisuus ovat yli 70-vuotiailla samaa luokkaa kuin väestössä yleensä.

### Pediatriset potilaat

### *Hyperkolesterolemia:*

Pediatrisen käytön tulee tapahtua vain lasten hyperlipidemian hoitoon perehtyneen lääkärin toimesta ja potilaan tila on arvioitava uudelleen säännöllisesti.

10 vuoden ikäisille ja sitä vanhemmille heterosygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastaville potilaille suositeltu aloitusannos on 10 mg vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Annosta voidaan nostaa 80 mg:aan vuorokaudessa, vasteen ja siedettävyyden mukaan. Annokset tulee säätää yksilöllisesti suositellun hoitotavoitteen mukaisesti. Annostusmuutokset on tehtävä 4 viikon tai sitä pitemmin välein. Aikuisilla tehdyistä tutkimuksista saadut tutkimustulokset sekä heterosygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavilla lapsilla tehdyistä tutkimuksista saadut vähäiset kliiniset tulokset tukevat annoksen nostamista 80 mg:aan päivässä (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

6–10-vuotiailla heterosygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavilla lapsilla tehdyistä avoimista tutkimuksista on saatu vain vähän turvallisuutta ja tehoa koskevia tietoja. Atorvastatiinia ei ole tarkoitettu alle 10-vuotiaiden potilaiden hoitoon. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot kuvataan kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, mutta annostusta koskevia suosituksia ei voida antaa.

Muut lääke muodot/vahvuudet voivat olla sopivampia tälle potilasryhmälle.

### Samanaikainen anto muiden lääkkeiden kanssa

Atorvastatiiniannos ei saa olla yli 20 mg vuorokaudessa silloin, kun potilas saa samanaikaisesti hepatiitti C:n viruslääkkeitä elbasviiriä/gratsopreviiriä tai letermoviiriä sytomegalovirusinfektion ehkäisyyn (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Atorvastatiinia ei suositella annettavaksi potilaille, jotka käyttävät letermoviiriä samanaikaisesti siklosporiinin kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

### Antotapa

Atorvastatin Krka -valmistetta otetaan suun kautta. Päivittäinen atorvastatiiniannos otetaan kerta-annoksena. Annoksen voi ottaa mihin vuorokaudenaikaan tahansa joko aterian yhteydessä tai aterioiden välillä.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Atorvastatin Krka -valmistetta ei saa antaa potilaille:

- jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- joilla on aktiivinen maksasairaus tai tuntemattomasta syystä pysyvästi suurentuneet (yli 3 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suuremmat) seerumin transaminaasiarvot
- raskauden eikä imetyksen aikana tai hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä asianmukaista raskaudenehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.6).
- jota hoidetaan hepatiitti C:n viruslääkkeillä glekapreviirillä/pibrentasviirillä.

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

### Maksavaikutukset

Maksan toimintakokeet tulee tehdä ennen hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana. Potilaille, joille ilmaantuu maksavaurioihin viittaavia merkkejä tai oireita, tulee tehdä maksan toimintakokeet. Jos potilaan transaminaasiarvot ovat suurentuneet, maksa-arvoja on tarkkailtava, kunnes ne palaavat normaalitasolle. Jos transaminaasiarvot pysyvät yli 3 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempina, suositellaan Atorvastatin Krka -annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista (ks. kohta 4.8).

Atorvastatin Krka -valmistetta tulee käyttää varoen potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia ja/tai joilla on anamneesissa maksasairaus.

#### Aivohalvauksen ehkäisy SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) -hoidolla

Aivohalvauksen eri alatyypin *post hoc* -analyysissä havaittiin, että potilailla, joilla oli äskettäin ollut aivohalvaus tai TIA-kohtaus, mutta joilla ei ollut sepelvaltimotautia, hemorragisten aivohalvausten määrä oli suurempi 80 mg atorvastatiinia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Riski oli erityisen suuri niillä potilailla, joilla oli ollut aiempi hemorraginen aivohalvaus tai lukuunainfarkti tutkimuksen alkaessa. Atorvastatiinihoidon (80 mg) riski-hyötysuhde on epäselvä näillä potilailla ja hemorragisen aivohalvauksen riski tulee arvioida huolellisesti ennen kuin hoito aloitetaan (ks. kohta 5.1).

#### Luustolihasvaikutukset

Kuten muutkin HMG-CoA-reduktaasin estäjät, atorvastatiini saattaa joissakin harvinaisissa tapauksissa vaikuttaa luustolihasiin ja aiheuttaa lihaskipua, lihastulehduksen ja lihassairauden, joka saattaa edetä raskautta myöhemmin. Raskaus on mahdollisesti hengenvaarallinen tila, jolle on luonteenomaista huomattavasti suurentunut seerumin kreatiinihämöglobiini (S-Ck) -arvo (yli 10 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempi), myoglobiemia ja myoglobiuria, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan.

Joillakin statiineilla annetun hoidon aikana tai sen jälkeen ilmenevästä immuunivälitteisestä nekrotisoivasta myopatiasta (IMNM) on saatu ilmoituksia hyvin harvoin. IMNM:n kliinisiä merkkejä ovat pysyvä proksimaalinen lihaskipua ja seerumin kreatiinihämöglobiinin suureneminen, ja nämä oireet ovat pysyviä statiinihoidon lopettamisesta huolimatta, positiivinen HMG-CoA-reduktaasin vasta-ainetestitulokset ja tilan paraneminen immunosuppressiivisilla lääkkeillä.

#### Ennen hoitoa

Varovaisuutta on noudatettava atorvastatiinin määräämisessä potilaille, joilla on raskautta myöhemmin altistavia tekijöitä. S-Ck-arvo on mitattava ennen statiinihoidon aloittamista seuraavissa tapauksissa:

- munuaisten vajaatoiminta
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- potilaalla tai hänen sukulaisellaan on ollut perinnöllisiä lihassairauksia
- potilaalla on ollut statiinin tai fibraatin aiheuttamaa lihastoksisuutta
- potilaalla on ollut maksasairaus ja/tai hän käyttää runsaasti alkoholia
- iäkkäät potilaat (yli 70-vuotiaat), mittauksen tarpeellisuutta on arvioitava sen mukaan, onko hänellä muita raskautta myöhemmin altistavia tekijöitä
- tilanteet, joissa suurentuneita plasmapitoisuuksia saattaa esiintyä, esim. yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5) ja erityisryhmissä mukaan lukien geneettiset alaryhmät (ks. kohta 5.2).

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

Jos S-Ck-arvo on lähtötilanteessa merkittävästi suurentunut (yli 5 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempi), hoitoa ei tule aloittaa.

#### S-Ck-arvon mittaaminen

S-Ck-arvoa ei tule mitata raskaan fyysisen rasituksen jälkeen tai jos jokin muu syy saattaisi suurentaa S-Ck-arvoa, koska tämä vaikeuttaisi mittaustulosten tulkintaa. Jos S-Ck-arvo on merkittävästi suurentunut lähtötilanteessa (yli 5 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempi), arvo on mitattava uudelleen 5–7 päivän kuluttua tulosten varmistamiseksi.

#### Hoidon aikana

- Potilasta tulee pyytää ilmoittamaan heti, jos hänellä ilmenee lihaskipua, -kramppeja tai -heikkoutta, erityisesti jos näihin liittyy sairautentunne tai kuume.
- Jos näitä oireita ilmenee atorvastatiinihoidon aikana, potilaan S-CK-arvo on mitattava. Jos arvo on merkittävästi suurentunut (yli 5 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempi), hoito on lopetettava.
- Jos lihasoireet ovat vaikeita ja aiheuttavat päivittäistä haittaa, on harkittava hoidon lopettamista, vaikka S-CK-arvo olisi enintään 5 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempi.
- Jos oireet häviävät ja S-CK-arvo palaa normaalitasolle, voidaan harkita atorvastatiinihoidon uudelleen aloittamista tai vaihtoehtoisen statiinihoidon aloittamista pienimmällä annoksella ja tarkassa seurannassa.
- Atorvastatiinihoito on lopetettava, jos S-CK-arvo suurenee kliinisesti merkittävästi (yli 10 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempi) tai jos potilaalla epäillään olevan tai diagnosoidaan rabdomyolyyysi.

### Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Rabdomyolyyysin riski suurenee, jos atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti tiettyjen lääkeaineiden kanssa, jotka voivat suurentaa plasman atorvastatiinipitoisuutta. Tällaisia lääkeaineita ovat voimakkaat CYP3A4:n estäjät tai kuljettajaproteiinit (esim. siklosporiini, telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, letermoviiri ja HIV-proteaasin estäjät esimerkiksi ritonaviiri, lopinaviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, darunaviiri, tipranaviiri/ritonaviiri jne.). Myopatian riski voi myös suurentua, jos atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti gemfibrotsiilin ja muiden fibraattien, hepatiitti C:n (HCV) hoidossa käytettävien viruslääkkeiden (esim. bosepreviiri, telapreviiri, elbasviiri/gratsopreviiri, ledipasviiri/sofosbuviiri), erytromysiinin, niasiinin tai etsetimibin kanssa. Jos mahdollista, tulisi muiden (toisiinsa vaikuttamattomien) lääkeaineiden käyttöä harkita.

Niissä tapauksissa, joissa näiden edellä mainittujen lääkeaineiden samanaikainen käyttö atorvastatiinin kanssa on tarpeellista, hoidon hyödyt ja riskit on harkittava tarkoin. Jos potilas käyttää plasman atorvastatiinipitoisuutta suurentavia lääkeaineita, suositellaan atorvastatiinin enimmäisannoksen pienentämistä. Jos käytetään voimakkaita CYP3A4:n estäjiä, tulee harkita atorvastatiinin aloitusannoksen pienentämistä, minkä lisäksi suositellaan potilaan asianmukaista kliinistä seurantaa (ks. kohta 4.5).

Atorvastatin Krka -valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti fusidiinihapon systeemisesti annettavien lääkemuuotojen kanssa tai 7 päivän sisällä fusidiinihappohoidon jälkeen. Potilailla, joilla systeemisen fusidiinihapon käyttöä pidetään välttämättömänä, statiinihoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Rabdomyolyyysiä (mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia) on raportoitu potilailla, jotka saavat fusidiinihappoa ja statiineja yhdistelmänä (ks. kohta 4.5). Potilasta on kehoitettava kääntymään välittömästi lääkärin puoleen, jos hänellä ilmenee lihasheikkoutteen, lihaskipuun tai lihasten arkuuteen viittaavia oireita.

Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen seitsemän päivän kuluttua fusidiinihapon viimeisestä annoksesta.

Poikkeuksellisissa tapauksissa, jos tarvitaan pitkäaikaista systeemistä fusidiinihappohoitoa, esimerkiksi vaikeiden infektioiden hoitoon, Atorvastatin Krka -valmisteen ja fusidiinihapon samanaikaisen annon tarvetta on harkittava vain tapauskohtaisesti ja tarkassa lääkärin valvonnassa.

### Pediatriset potilaat

Mitään kliinisesti merkittävää vaikutusta kasvuun ja seksuaaliseen kypsymiseen ei havaittu kolmen vuoden pituisessa tutkimuksessa yleisen kypsymisen ja kehityksen arvioinnin, Tannerin luokituksen arvioinnin ja pituuden ja painon mittaamisen perusteella (ks. kohta 4.8).

### Interstitiaalinen keuhkosairaus

Harvoissa tapauksissa joidenkin statiinien on ilmoitettu aiheuttaneen interstitiaalista keuhkosairautta varsinkin pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.8). Sen näkyviä oireita voivat olla hengenahdistus, kuiva yskä ja yleistilan heikkeneminen (uupumus, painonlasku ja kuume). Jos epäillään, että potilaalle on kehittynyt interstitiaalinen keuhkosairaus, statiinihoito on lopetettava.

#### Diabetes Mellitus

On merkkejä siitä, että statiinit luokkavaikutuksenaan nostaisivat verensokeria ja joillekin riskiryhmään kuuluville potilaille aiheuttaisivat hyperglykemian, johon tarvitaan tavanomaista diabeteksen hoitoa. Suotuisat verisuonivaikutukset kuitenkin ylittävät diabetesriskin, eikä tämän vuoksi ole syytä lopettaa statiinihoitoa. Riskipotilaita (paastoverensokeri 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksin kansallisten hoitosuosituksen mukaan.

#### Apuaineet

##### Laktoosi

Atorvastatin Krka -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

##### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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

### Muiden samanaikaisten lääkkeiden vaikutukset atorvastatiinin tehoon

Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) vaikutuksesta ja on maksan kuljettajien, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi 1B1:n (OATP1B1) ja 1B3:n (OATP1B3), substraatti. Atorvastatiinin metaboliitit ovat OATP1B1:n substraatteja. Atorvastatiini on tunnistettu myös monilääkeresistenssiin liittyvän proteiini 1:n (MDR1) ja rintasyövälle resistentin proteiinin (BCRP) substraatiksi, mikä saattaa rajoittaa atorvastatiinin imeytymistä suolistosta ja puhdistumaa sapen kautta (ks. kohta 5.2). Jos samanaikaisesti käytetään lääkevalmisteita, jotka estävät CYP3A4:n tai kuljettajaproteiinien toimintaa, plasman atorvastatiinipitoisuus voi suurentua ja myopatiariski kasvaa. Riski saattaa myös lisääntyä, jos atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa myopatiaa, kuten fibraatit ja etsetimibi (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### CYP3A4:n estäjät

Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien on osoitettu suurentavan huomattavasti atorvastatiinin pitoisuuksia (ks. taulukko 1 ja tarkempia tietoja alla). Samanaikaista voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. siklosporiini, telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, joidenkin HCV:n hoidossa käytettävien viruslääkkeiden (esim. elbasviiri/gratsopreviiri) ja HIV-proteaasinestäjien kuten ritonaviiri, lopinaviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, darunaviiri jne.) käyttöä tulee välttää, jos mahdollista. Niissä tapauksissa, joissa näiden lääkkeiden käyttö atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, pienempää atorvastatiinin aloitus- tai enimmäisannosta tulee harkita ja potilaan asianmukainen kliininen seuranta on suositeltavaa (ks. taulukko 1).

Kohtalaiset CYP3A4:n estäjät (esim. erytromysiini, diltiatseemi, verapamiili ja flukonatsoli) saattavat suurentaa plasman atorvastatiinipitoisuutta (ks. taulukko 1). Myopatiariskin on havaittu lisääntyvän, kun erytromysiiniä käytetään yhdessä statiinien kanssa. Amiodaronin tai verapamiilin yhteisvaikutustutkimuksia atorvastatiinin kanssa ei ole tehty. Sekä amiodaronin että verapamiilin

tiedetään estävän CYP3A4:n toimintaa ja niiden samanaikainen käyttö atorvastatiinin kanssa voi suurentaa atorvastatiinialtistusta. Täten pienempää atorvastatiinin enimmäisannos tulee harkita ja potilaan asianmukainen kliininen seuranta on suositeltavaa, jos samanaikaisesti käytetään kohtalaisia CYP3A4:n estäjiä. Asianmukainen kliininen seuranta on suositeltavaa hoitoa aloitettaessa tai CYP3A4:n estäjän annosta muutettaessa.

### CYP3A4:n induktorit

Atorvastatiinin samanaikainen käyttö sytokromi P450 3A:n (esim. efavirensi, rifampisiini, mäkikuisma) kanssa voi johtaa plasman atorvastatiinipitoisuuden vaihtelevaan pienenemiseen. Johtuen rifampisiinin duaalisesta yhteisvaikutusmekanismista (sytokromi P450 3A:n induktio ja inhibitio maksasolujen OATP1B1-kuljettajaproteiiniin), atorvastatiinin ottamista samanaikaisti rifampisiinin kanssa suositellaan, koska atorvastatiinin ottaminen rifampisiinin jälkeen on liitetty merkittävään atorvastatiinipitoisuuden pienenemiseen plasmassa. Rifampisiinin vaikutusta atorvastatiinipitoisuuksiin maksasoluissa ei kuitenkaan tunneta. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilasta on seurattava huolellisesti tehon varmistamiseksi.

### Kuljettajien estäjät

Kuljettajaproteiinien estäjät voivat lisätä systeemistä altistusta atorvastatiinille. Sekä siklosporiini että letermoviiri estävät atorvastatiinin poistoon osallistuvia kuljettajaproteiineja, kuten OATP1B1/1B3:a, P-glykoproteiinia ja BCRP:tä, mikä johtaa suurentuneeseen systeemiseen atorvastatiinialtistukseen (ks. taulukko 1). Maksan kuljettajaproteiinien eston vaikutuksia atorvastatiinialtistukseen maksassa ei tunneta. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, annoksen pienentämistä ja potilaan kliininen seuranta on suositeltavaa tehon varmistamiseksi (ks. taulukko 1).

Atorvastatiinia ei suositella annettavaksi potilaille, jotka käyttävät letermoviiriä samanaikaisesti siklosporiinin kanssa (ks. kohta 4.4).

### Gemfibrotsiili/fibraattijohdokset

Fibraattien käyttöön ainoana lääkkeenä voi toisinaan liittyä lihaksiin kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten rabdomyolyyysiä. Riski voi suurentua, jos fibraattijohdoksia ja atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, pienintä atorvastatiinin terapeuttista annosta tulee käyttää ja potilasta tulee seurata asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

### Etsetimibi

Etsetimibin käyttöön ainoana lääkkeenä voi liittyä lihaksiin kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten rabdomyolyyysiä. Riski voi suurentua, jos etsetimibia ja atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti. Potilaan asianmukainen kliininen seuranta on suositeltavaa.

### Kolestipoli

Atorvastatiini- ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa olivat pienempiä (atorvastatiinipitoisuuden suhde: 0,74), kun kolestipolihartsia käytettiin samanaikaisesti atorvastatiinin kanssa. Kuitenkin lipidivaikutukset olivat suuremmat, kun atorvastatiinia ja kolestipolia käytettiin samanaikaisesti kuin käytettäessä jompaa kumpaa lääkeainetta yksinään.

### Fusidiinihappo

Myopatian, rabdomyolyyysi mukaan lukien, riskiä voi lisätä systeemisen fusidiinihapon samanaikainen antaminen statiinien kanssa. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismia (onko se farmakodynaaminen vai

farmakokineettinen, vai sekä että) ei vielä tunneta. Rabdomyolyysia (mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia) on raportoitu tätä yhdistelmää saaneilla potilailla.

Jos systeemisellä fusidiinihapolla annettava hoito on välttämätöntä, atorvastatiinihoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi (ks. kohta 4.4).

### Kolkisiini

Vaikka atorvastatiinin ja kolkisiinin yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, myopatiatapauksia on raportoitu, kun atorvastatiinia on annettu yhdessä kolkisiinin kanssa. Siksi on noudatettava varovaisuutta määrättäessä atorvastatiinia yhdessä kolkisiinin kanssa.

### Atorvastatiinin vaikutus muiden samanaikaisten lääkevalmisteiden tehoon

#### Digoksiini

10 mg atorvastatiinia samanaikaisesti jatkuvan digoksiinihoidon yhteydessä suurensi hieman vakaan tilan digoksiinipitoisuutta. Potilaiden digoksiinipitoisuuksia tulee seurata asianmukaisesti.

#### Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Atorvastatiinin ja ehkäisytablettien samanaikainen käyttö suurensi plasman noretisteroni- ja etinyliestradiolipitoisuuksia.

#### Varfariini

Kliinisessä tutkimuksessa potilailla, jotka käyttivät pitkäaikaista varfariinihoitoa ja samanaikaisesti 80 mg/vrk atorvastatiinia, varfariini aiheutti noin 1,7 sekunnin protrombiiniajan lyhenemisen ensimmäisten 4 päivän aikana, mutta arvot palautuivat normaalitasolle, kun atorvastatiinihoito oli kestänyt 15 päivää. Vaikka vain hyvin harvoin kliinisesti merkittäviä antikoagulanttien yhteisvaikutuksia on raportoitu, protrombiiniaika tulee määrittää ennen atorvastatiinihoitoa, jos potilas käyttää kumariinjohdoksia, ja riittävän usein hoidon alkuvaiheessa, jotta varmistetaan, ettei mitään merkittävää muutosta protrombiiniajassa tapahdu. Kun vakaa protrombiiniaika on dokumentoitu, protrombiiniajan määrittämistä yleensä suositella tietyin välein kumariinihoitoa saaville potilaille. Jos atorvastatiinin annosta muutetaan tai hoito lopetetaan, samat toimenpiteet tulee toistaa. Atorvastatiinihoitoon ei ole liitetty verenvuotoa tai protrombiiniajan muutoksia potilailla, joilla ei ole antikoagulanttihoitoa.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa. Yhteisvaikutusten ilmenemisestä lapsipotilailla ei tiedetä. Yllä mainitut aikuisilla havaitut yhteisvaikutukset ja kohdassa 4.4 mainitut varoitukset on huomioitava lapsipotilaita hoidettaessa.

### Taulukko 1: Muiden samanaikaisten lääkkeiden vaikutukset atorvastatiinin farmakokinetiikkaan

Samanaikaisesti annettu lääke ja lääkeannos	Atorvastatiini		
	Annos (mg)	AUC -suhde <sup>&amp;</sup>	Kliininen suositus <sup>#</sup>
Glekapreviiri 400 mg x 1/vrk / pibrentasviiri 120 mg x 1/vrk, 7 vrk ajan	10 mg x 1/vrk 7 vrk ajan	8,3	Ei saa antaa samanaikaisesti glekapreviiriä tai pibrentasviiriä sisältävän hoidon kanssa (ks. kohta 4.3).
Tipranaviiri 500 mg x 2/vrk /	40 mg päivänä 1,	9,4	Jos samanaikainen



ritonaviiri 200 mg x 2, 8 vrk ajan (päivät 14–21)	10 mg päivänä 20		anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, atorvastatiiniannos ei saa ylittää 10 mg/vrk. Näille potilaille suositellaan kliinistä seurantaa.
Telapreviiri 750 mg 8 tunnin välein, 10 vrk ajan	20 mg kerta-annos	7,9	
Siklosporiini 5,2 mg/kg/vrk, vakaa annos	10 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	8,7	
Lopinaviiri 400 mg x 2/vrk / ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	20 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	5,9	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, suositellaan pienempää atorvastatiinin ylläpitoannosta. Jos atorvastatiiniannos on suurempi kuin 20 mg, potilaille suositellaan kliinistä seurantaa.
Klaritromysiini 500 mg x 2/vrk, 9 vrk ajan	80 mg x 1/vrk, 8 vrk ajan	4,5	
Sakinaviiri 400 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 ajan	3,9	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 ajan	10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	3,4	
Itrakonatsoli 200 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	40 mg kerta-annos	3,3	
Fosamprenaviiri 700 mg x 2/vrk / ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	2,5	
Fosamprenaviiri 1 400 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	2,3	
Elbasviiri 50 mg x 1/vrk / gratsopreviiri 200 mg x 1/vrk, 13 vrk ajan	10 mg kerta-annos	1,95	Atorvastatiinin päivittäinen annos ei saa ylittää 20 mg:aa samanaikaisen elbasviiriä tai gratsopreviiriä sisältävän hoidon aikana.
Letermoviiri 480 mg x 1/vrk, 10 vrk ajan	20 mg kerta-annos	3,29	Atorvastatiinin päivittäinen annos ei saa ylittää 20 mg:aa samanaikaisen letermoviiriä sisältävän hoidon aikana.
Nelfinaviiri 1 250 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	1,74	Ei erityistä suositusta.
Greippimehu, 240 ml x 1/vrk*	40 mg kerta-annos	1,37	Atorvastatiinin ja suurien greippimehumäärien samanaikaista

			nauttimista ei suositella.
Diltiatseeemi 240 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	40 mg kerta-annos	1,51	Diltiatseeemihoidon aloittamisen tai annostusmuutosten jälkeen suositellaan potilaan asianmukaista kliinistä seurantaa.
Erytromysiini 500 mg x 4/vrk, 7 vrk ajan	10 mg kerta-annos	1,33	Näille potilaille suositellaan pienempää enimmäisannosta ja kliinistä seurantaa.
Amlodipiini 10 mg, kerta-annos	80 mg kerta-annos	1,18	Ei erityistä suositusta.
Simetidiini 300 mg x 4/vrk, 2 vkon ajan	10 mg x 1/vrk, 2 viikon ajan	1,00	Ei erityistä suositusta.
Kolestipoli 10 g x 2/vrk, 24 vkon ajan	40 mg x 1/vrk, 8 viikon ajan	0,74**	Ei erityistä suositusta.
Magnesiumia ja aluminiumhydroksidia sisältävä antasidisuspensio, 30 ml x 4/vrk, 17 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 15 vrk ajan	0,66	Ei erityistä suositusta.
Efavirensi 600 mg x 1/vrk, 14 vrk ajan	10 mg 3 vrk ajan	0,59	Ei erityistä suositusta.
Rifampisiini 600 mg x 1/vrk, 7 vrk ajan (samanaikaisesti)	40 mg kerta-annos	1,12	Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, atorvastatiinin samanaikaista antoa rifampisiinin kanssa ja potilaan kliinistä seurantaa suositellaan.
Rifampisiini 600 mg x 1/vrk, 5 vrk ajan (erikseen annettuna)	40 mg kerta-annos	0,20	
Gemfibrotsiili 600 mg x 2/vrk, 7 vrk ajan	40 mg kerta-annos	1,35	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seurantaa.
Fenofibraatti 160 mg x 1/vrk, 7 vrk ajan	40 mg kerta-annos	1,03	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seurantaa.
Bosepreviiri 800 mg x 3/vrk, 7 vrk ajan	40 mg kerta-annos	2,3	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seurantaa. Atorvastatiinin päivittäinen annos ei saa ylittää 20 mg:aa samanaikaisen bosepreviirihoidon aikana.

& Kuvaa hoitojen suhdetta (samaa aikaan annettu lääke sekä atorvastatiini vs. atorvastatiini yksin)

# Kliininen merkitys, ks. kohta 4.4 ja 4.5.

- \* Sisältää yhden tai useamman komponentin, jotka estävät CYP3A4:ää ja voivat suurentaa sellaisen lääkevalmisteen pitoisuuksia plasmassa, jotka metaboloituvat CYP3A4: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 aktiivisten HMG-CoA-reduktaasin estäjien (atorvastatiinin ja sen metaboliittien) AUC-arvon 1,3-kertaiseksi.
- \*\* Suhde perustuu yksittäiseen näytteeseen, joka otettiin 8–16 tuntia annoksen jälkeen.

Taulukko 2. Atorvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettujen lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Atorvastatiini ja lääkeannos	Samanaikaisesti annettu lääke		
	Lääke/Annos (mg)	AUC <sup>&amp;</sup> -suhde	Kliininen suositus
80 mg x 1/vrk, 10 vrk ajan	Digoksiini 0,25 mg x 1/vrk, 20 vrk ajan	1,15	Digoksiinia saavia potilaita on seurattava asianmukaisesti.
40 mg x 1/vrk, 22 vrk ajan	Suun kautta otettava ehkäisyvalmiste x 1/vrk, 2 kk ajan - noretisteroni 1 mg - etinyyliestradioli 35 mikrog	1,28 1,19	Ei erityistä suositusta.
80 mg x 1/vrk, 15 vrk ajan	*Fenatsoni 600 mg kertaannos	1,03	Ei erityistä suositusta.
10 mg, kerta-annos	Tipranaviiri 500 mg x 2/vrk / ritonaviiri 200 mg x 2/vrk, 7 vrk ajan	1,08	Ei erityistä suositusta.
10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	Fosamprenaviiri 1400 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	0,73	Ei erityistä suositusta.
10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	Fosamprenaviiri 700 mg x 2/vrk / ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	0,99	Ei erityistä suositusta.

- & Kuvaa hoitojen suhdetta (samaan aikaan annettu lääke sekä atorvastatiini vs. atorvastatiini yksin).
- \* 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 tulee käyttää asianmukaista raskauden ehkäisymenetelmää hoidon aikana (ks. kohta 4.3).

##### Raskaus

Atorvastatin Krka -hoito on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole selvitetty. Atorvastatiinilla ei ole tehty kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia raskaana oleville naisille. Harvinaisina tapauksina on ilmoitettu synnynnäisiä epämuodostumia sikiön altistuttua HMG-CoA-reduktaasin estäjille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Äidin atorvastatiinihoito voi alentaa sikiön mevalonaattipitoisuutta, joka on kolesterolin biosynteesin esiaste. Ateroskleroosi kehittyy hitaasti ja seerumin lipidejä vähentävän lääkityksen keskeyttäminen raskauden ajaksi ei juurikaan vaikuta hyperkolesterolemiaan liittyvään sairastumisvaaraan.

Näin ollen Atorvastatin Krka -valmistetta ei saa määrätä naisille, jotka ovat raskaana, suunnittelevat raskautta tai arvelevat olevansa raskaana. Atorvastatin Krka -hoito on keskeytettävä raskauden ajaksi tai kunnes on varmistettu, ettei potilas ole raskaana (ks. kohdat 4.3).

### Imetys

Atorvastatiinin ja sen metaboliittien erittymisestä äidinmaitoon ei ole olemassa tietoja. Rotilla plasman atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet ovat samankaltaiset kuin maidossa (ks. kohta 5.3). Koska haittavaikutukset saattavat olla vakavia, Atorvastatin Krka -hoitoa saavien naisten ei tule imettää lapsiaan (ks. kohta 4.3). Atorvastatiini on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa atorvastatiinilla ei ollut vaikutusta uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Atorvastatin Krka -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Kliinisistä, lumelääkekontrolloiduista atorvastatiinitutkimuksista kertyneiden 16 066 potilaan (8 755 atorvastatiinipotilasta vs. 7 311 lumelääkepotilasta) tietojen perusteella 5,2 % atorvastatiinilla hoidetuista potilaista keskeytti hoidon haittavaikutusten vuoksi verrattuna 4,0 % lumelääkkeellä hoidetuista potilaista. Potilaiden keskimääräinen hoitoaika oli 53 viikkoa.

Seuraavassa esitetyt haittavaikutukset perustuvat tietoihin kliinisistä tutkimuksista ja laajoihin kokemuksiin markkinoille tulon jälkeen.

Haittavaikutukset on lueteltu tapausten esiintymistiheyden mukaan: yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin).

### Infektiot

Yleiset: nasofaryngiitti

### Veri ja imukudos

Harvinaiset: trombosytopenia

### Immuunijärjestelmä

Yleiset: allergiset reaktiot

Hyvin harvinaiset: anafylaksi

### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: hyperglykemia

Melko harvinaiset: hypoglykemia, painon nousu, ruokahaluttomuus

### Psyykkiset häiriöt

Yleiset: painajaisunet, unettomuus

### Hermosto

Yleiset: päänsärky

Melko harvinaiset: heitehuimaus, tuntoharhat, tuntoaistin heikkeneminen, makuaistin häiriöt, muistihäiriöt  
Harvinaiset: perifeerinen neuropatia

#### Silmät

Melko harvinaiset: hämärtyneet näkö  
Harvinaiset: näköhäiriöt

#### Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset: korvien soiminen  
Hyvin harvinaiset: kuulon heikkeneminen

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleiset: nielun ja kurkunpään kipu, nenäverenvuoto

#### Ruoansulatuselimistö

Yleiset: ummetus, ilmavaivat, dyspepsia, pahoinvointi, ripuli  
Melko harvinaiset: oksentelu, ylä- ja alavatsakipu, röyhtäily, haimatulehdus

#### Maksa ja sappi

Melko harvinaiset: maksatulehdus  
Harvinaiset: kolestaasi  
Hyvin harvinaiset: maksan vajaatoiminta

#### Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinaiset: nokkosihottuma, ihottuma, kutina, hiustenlähtö  
Harvinaiset: angioneuroottinen edeema, rakkulaiset ihottumat (kuten erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi)

#### Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleiset: lihaskipu, nivelsärky, kipu raajoissa, lihaskrampit, nivelten turvotus, selkäkipu  
Melko harvinaiset: niskakipu, lihasten väsyminen  
Harvinaiset: myopatia, lihastulehdus, rabdomyolyysi, lihaksen repeämä, jännesaairaus, jonka komplikaationa joskus jänteen repeämä  
Hyvin harvinaiset: lupuksen kaltainen oireyhtymä  
Tuntematon: immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (ks. kohta 4.4)

#### Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin harvinaiset: gynekomastia

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinaiset: sairautentunne, voimattomuus, rintakipu, ääreisturvotus, väsymys, kuume

#### Tutkimukset

Yleiset: maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset, suurentunut veren kreatiinihämölypitoisuus  
Melko harvinaiset: positiivinen tulos virtsan valkosoluläpötyksessä

Muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin atorvastatiini 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 atorvastatiinipotilaista. Arvojen suureneminen oli kaikilla potilailla annoksesta riippuvaista ja korjaantuvaa.

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

### Pediatriset potilaat

Atorvastatiinilla hoidetuilla 10–17-vuotiailla pediatrisilla potilailla haittavaikutusprofiili oli yleisesti samankaltainen kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. Yleisimmät molemmissa ryhmissä havaitut haittavaikutukset, riippumatta syuseuraussuhteen arvioinnista, olivat infektoita. Mitään kliinisesti merkittävää vaikutusta kasvuun ja seksuaaliseen kypsymiseen ei havaittu kolmen vuoden pituisessa tutkimuksessa yleisen kypsymisen ja kehityksen arvioinnin, Tannerin luokituksen arvioinnin ja pituuden ja painon mittaamisen perusteella. Turvallisuus- ja siedettävyysofiili oli pediatrisilla potilailla samanlainen kuin atorvastatiinin tunnettu turvallisuusprofiili aikuisilla potilailla.

Lääketurvatiokannassa on tiedot 520 pediatrisesta potilaasta, jotka saivat atorvastatiinia. Näistä 7 potilasta oli alle 6-vuotiaita, 121 potilasta oli 6–9 -vuotiaita ja 392 potilasta oli 10–17 -vuotiaita. Saatavilla olevan tiedon perusteella haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste lapsilla on samanlainen kuin aikuisilla.

### Joidenkin statiinien on ilmoitettu aiheuttaneen seuraavia haittavaikutuksia:

- Seksuaaliset toimintahäiriöt
- Masennus
- Harvoissa tapauksissa interstitiaalinen keuhkosairaus, varsinkin pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.4)
- Diabetes mellitus: esiintyvyys riippuu riskitekijöistä (paastoverensokeri  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haittasapainon 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**

Atorvastatiinin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilasta on hoidettava oireenmukaisesti ja aloitettava tarvittaessa peruselintoimintoja tukeva hoito. Potilaalle on tehtävä maksan toimintakokeet ja seurattava hänen S-CK-arvojaan. Atorvastatiini sitoutuu plasman proteiineihin suuressa määrin, ja siksi hemodialyysin ei odoteta merkittävästi suurentavan atorvastatiinin puhdistumaa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lipidejä muuntavat lääkeaineet, HMG-CoA-reduktaasin estäjät, ATC-koodi: C10AA05

### Vaikutusmekanismi

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).

### Farmakodynaamiset vaikutukset

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-kolesterolin 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).

Kokonaiskolesterolin-, LDL-kolesterolin- ja apolipoproteiini B -pitoisuuksien pienenemisen on todettu pienentävän sydän- ja verisuonitautitapahtumien ja -kuolleisuuden riskiä.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *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-kolesteroli 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 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 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 3086 potilasta, joilla oli sepelvaltimotautikohtaus (non-Q-aaltainfarkti tai epästabili angina). Atorvastatiinia (80 mg) sai 1538 potilasta ja 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 rasisrintakipuun. 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 vähenemä l (%)	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 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 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=1428) tai lumelääkettä (n=1410) 3,9 vuoden (mediaani) seurannan ajan.

Atorvastatiinin vaikutus absoluuttisen ja suhteellisen riskin vähenemiseen:

Tapahtuma	Suhteellisen	Tapahtumien	Absoluuttisen	p-arvo
-----------	--------------	-------------	---------------	--------

	riskin vähenemä (%)	lukumäärä (atorvastatiini vs. lumelääke)	riskin vähenemä <sup>1</sup> (%)	
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 %	0,001
Sydäninfarkti (kuolemaan johtava ja kuolemaan johtamaton akuutti sydäninfarkti, oireeton sydäninfarkti)	42 %	38 vs. 64	1,9 %	0,007
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-tutkimuksessa (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) atorvastatiinin (80 mg vuorokaudessa) tai lumelääkkeen vaikutusta aivohalvaukseen tutkittiin 4731 potilaalla, joilla oli ollut aivohalvaus tai TIA-kohtaus (transient ischemic attack) edeltävien kuuden kuukauden kuluessa ja joilla ei ollut anamneesissa sepelvaltimotautia. Potilaista 60 % oli miehiä, 21-92 vuotiaita (keski-ikä 63 vuotta) ja lähtötason LDL-kolesterolin keskiarvo oli 133 mg/dl (3,4 mmol/l). LDL-kolesterolin keskiarvo oli 73 mg/dl (1,9 mmol/l) atorvastatiinihoidon aikana ja vastaavasti 129 mg/dl (3,3 mmol/l) lumelääkehoidon yhteydessä. Seuranta-aika oli 4,9 vuotta (mediaani).

Atorvastatiini 80 mg vähensi ensisijaisen päätetapahtuman (kuolemaan johtavan tai ei-kuolemaan johtavan aivohalvauksen) riskiä 15 prosentilla (riskin vähentymä 0,85; 95 % CI, 0,72-1,00; p=0,05 tai riskin vähentymä 0,84; 95 % CI, 0,71-0,99; p=0,03 lähtötason tekijöiden säätämisen jälkeen) verrattuna lumelääkkeeseen. Mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus oli 9,1 % (216/2365) atorvastatiini- ja vastaavasti 8,9 % (211/2366) lumelääkeryhmässä.

*Post hoc* -analyysissä todettiin atorvastatiinin 80 mg vähentävän iskeemisen aivohalvauksen määriä (218/2365, 9,2 % vs. 274/2366, 11,6 %, p=0,01) ja lisäävän hemorragisen aivohalvauksen ilmenemisiä (55/2365, 2,3 % vs. 33/2366, 1,4 %, p=0,02) verrattaessa lumelääkkeeseen.

- Hemorragisen aivohalvauksen riski kasvoi niillä potilailla, joilla oli tutkimukseen osallistuessa anamneesissa ollut aivoverenvuoto (atorvastatiini 7/45 vs. lumelääke 2/48, riskin vähentymä 4,06; 95 % CI, 0,84–19,57), mutta iskeemisen aivohalvauksen riski oli samanlainen ryhmien välillä (atorvastatiini 3/45 vs. lumelääke 2/48, riskin vähentymä 1,64; 95 % CI, 0,27–9,82).
- Hemorragisen aivohalvauksen riski kasvoi niillä potilailla, joilla oli tutkimukseen osallistuessa anamneesissa ollut lukuunainfarkti (atorvastatiini 20/708 vs. lumelääke 4/701, riskin vähentymä 4,99; 95 % CI, 1,71–14,61), mutta iskeemisen aivohalvauksen riski oli pienempi näillä potilailla (atorvastatiini 79/708 vs. lumelääke 102/701, riskin vähentymä 0,76; 95 % CI, 0,57–1,02). On mahdollista, että aivohalvauksen ilmenemisen kokonaisriski on lisääntynyt potilailla, joilla on ollut anamneesissa lukuunainfarkti ja jotka saavat atorvastatiinia 80 mg vuorokaudessa.

Kaikista syistä johtava kuolleisuus oli 15,6 % (7/45) atorvastatiiniryhmässä ja 10,4 % (5/48) lumelääkeryhmässä tarkasteltaessa potilaita, joilla oli ollut aikaisemmin aivoverenvuoto. Kaikista syistä johtava kuolleisuus oli 10,9 % (77/708) atorvastatiiniryhmässä ja 9,1 % (64/701) lumelääkeryhmässä tarkasteltaessa potilaita, joilla oli ollut aikaisemmin lukuunainfarkti.

### Pediatriset potilaat

#### *Heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia 6–17-vuotiailla pediatriisilla potilailla*

8 viikkoa kestäneessä, avoimessa tutkimuksessa selvitettiin atorvastatiinin farmakokinetiikkaa, farmakodynamiikkaa, turvallisuutta ja siedettävyyttä lapsilla ja nuorilla, joilla oli geneettisesti varmistettu heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia ja joiden LDL-kolesterolipitoisuus oli lähtötilanteessa  $\geq 4$  mmol/l. Tutkimukseen osallistui 39 lasta ja nuorta, jotka olivat iältään 6–17-vuotiaita. Kohortti A:han kuului 15 lasta, jotka olivat 6–12-vuotiaita ja joiden puberteettikehityksen aste oli I Tannerin luokituksen mukaan. Kohortti B:hen kuului 24 lasta, jotka olivat 10–17-vuotiaita ja joiden puberteettikehityksen aste oli vähintään II Tannerin luokituksen mukaan.

Aloitusannos oli kohortti A:ssa 5 mg atorvastatiinia pureskeltavana tablettina ja kohortti B:ssä 10 mg atorvastatiinia tablettina. Atorvastatiiniannos oli mahdollista kaksinkertaistaa 4 viikon jälkeen jos LDL-kolesterolitavoitetta  $< 3,35$  mmol/l ei oltu saavutettu ja atorvastatiini oli hyvin siedetty.

Keskimääräiset LDL-kolesteroli-, kokonaiskolesteroli-, VLDL-kolesteroli- ja apolipoproteiini B -pitoisuudet pienenevät kaikilla tutkimukseen osallistuneilla kahden viikon jälkeen. Niillä potilailla, joiden annos kaksinkertaistettiin, arvojen havaittiin pienentyneen edelleen seuraavalla mittauskerralla 2 viikon jälkeen annoksen nostamisesta. Lipidiarvot pienenevät prosentuaalisesti keskimäärin samalla tavalla molemmissa kohorteissa riippumatta siitä pysyivätkö tutkimukseen osallistuneet aloitusannoksessa vai kaksinkertaistettiin heidän annoksensa. Kahdeksan viikon jälkeen LDL-kolesterolipitoisuus pieneni keskimäärin 40 % ja kokonaiskolesteroli keskimäärin 30 % lähtötilanteesta koko annosalueella.

Toisessa avoimessa yksihaaraisessa tutkimuksessa 271 iältään 6–15-vuotiaasta HeFH-tyttö- ja poikalasta hoidettiin atorvastatiinilla korkeintaan kolmen vuoden ajan. Tutkimukseen mukaanotto edellytti vahvistettua HeFH-tautia ja lähtötilanteen LDL-C-tasoa  $\geq 4$  mmol/l (noin 152 mg/dl). Tutkimukseen osallistui 139 lasta, joiden Tannerin luokituksen mukainen kehitystaso oli I (yleensä 6–10-vuotiaita). Atorvastatiinin annostelu (kerran vuorokaudessa) aloitettiin 5 mg;sta (pureskeltava tabletti) alle 10-vuotiailla lapsilla. 10 vuotta täyttäneiden ja vanhempien lasten atorvastatiinihoito aloitettiin annoksella 10 mg (kerran vuorokaudessa). Kaikki lapset pystyivät siirtymään suurempaan annokseen saavuttaakseen LDL-C-tavoitteen  $< 3,35$  mmol/l. Annoksen painotettu keskiarvo 6–9-vuotiailla lapsilla oli 19,6 mg ja annoksen painotettu keskiarvo 10 vuotta täyttäneillä lapsilla oli 23,9 mg.

Lähtötilanteen LDL-C-arvon keskiarvo (+/- keskihajonta) oli 6,12 (1,26) mmol/l, joka oli noin 233 (48) mg/dl. Lopulliset tulokset ovat taulukossa 3 alla.

Tulokset olivat yhdenmukaisia sen kanssa, että lääkkeellä ei ollut mitään vaikutusta mihinkään kasvuun ja kehitykseen liittyvään parametriin (eli pituus, paino, painoindeksi, Tannerin luokitus, yleisen kypsymisen ja kehityksen arviointi tutkijan arvion mukaan) pediatriisilla ja nuorilla HeFH-potilailla, jotka saivat atorvastatiinihoitoa kolmen vuoden pituisessa tutkimuksessa. Tutkijan arvion mukaan lääkkeellä ei havaittu olevan vaikutusta iän tai sukupuolen mukaiseen pituuteen, painoon tai painoindeksiin käynneittäin.

TAULUKKO 3 Atorvastatiinin lipidiä alentavat vaikutukset nuorilla pojilla ja tytöillä, joilla on heterosygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia (mmol/l)						
Aikapiste	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Lähtötilanne	271	7,86(1,30)	6,12(1,26)	1,314(0,2663)	0,93(0,47)	1,42(0,28)**
Kuukausi 30	206	4,95(0,77)*	3,25(0,67)	1,327(0,2796)	0,79(0,38)*	0,90(0,17)*
Kuukausi 36/ET	240	5,12(0,86)	3,45(0,81)	1,308(0,2739)	0,78(0,41)	0,93(0,20)***

TC=kokonaiskolesteroli; LDL-C=LDL-kolesteroli-C; HDL-C=HDL-kolesteroli-C; TG=triglyseridit; Apo B=apolipoproteiini B. ”Kuukausi 36/ET” sisälsi lopulliset käyntitiedot tutkittaville, jotka keskeyttivät osallistumisen ennen aikataulun mukaista 36 kuukauden aikapistettä, samoin kuin 36 kuukauden tiedot tutkittaville, jotka suorittivat loppuun 36 kuukauden mittaisen osallistumisen; ”\*\*”= Kuukausi 30:n N tälle parametrille oli 207; ”\*\*\*”= Lähtötilanteen N tälle parametrille oli 270; ”\*\*\*\*” = Kuukausi 36/ET:n N tälle parametrille oli 243; ”#”=g/l Apo B:lle.

#### Heterosygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia 10–17-vuotiailla pediatriisilla potilailla

Kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun tutkimukseen, jota seurasi avoin vaihe, osallistui 187 heterosygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata (FH) tai vaikeaa hyperkolesterolemiata sairastavaa 10–17-vuotiasta (keski-ikä 14,1 vuotta) poikaa ja tyttöä, joiden kuukautiset olivat alkaneet. Potilaat satunnaistettiin saamaan atorvastatiinia (n = 140) tai lumelääkettä (n = 47) 26 viikon ajan, minkä jälkeen kaikki osallistujat saivat atorvastatiinia 26 viikon ajan. Atorvastatiini annos oli ensimmäisen 4 viikon ajan 10 mg kerran vuorokaudessa ja se nostettiin 20 mg:aan jos LDLkolesterolipitoisuus oli > 3,36 mmol/l. Atorvastatiini pienensi plasman kokonaiskolesteroli-, LDLkolesteroli-, triglyseridi- ja Apolipoproteiini B -pitoisuuksia merkittävästi 26 viikkoa kestäneen kaksoissokkoutetun vaiheen aikana. Keskimääräinen saavutettu LDL-kolesterolipitoisuus oli 26 viikkoa kestäneen kaksoissokkoutetun vaiheen aikana atorvastatiiniryhmässä 3,38 mmol/l (vaihteluväli: 1,81–6,26 mmol/l) ja lumelääkeryhmässä 5,91 mmol/l (vaihteluväli: 3,93–9,96 mmol/l).

Atorvastatiinia ja kolestipolia verrattiin pediatriisessa tutkimuksessa 10–18-vuotiailla potilailla, joilla oli hyperkolesterolemia. Tutkimus osoitti, että LDL-kolesterolipitoisuus pieneni merkittävästi atorvastatiiniryhmässä (n=25) 26 viikon jälkeen (p < 0,05) verrattuna kolestipoliryhmään (n=31).

Erityislupatutkimukseen, joka tehtiin vaikeaa hyperkolesterolemiata (homosygoottinen hyperkolesterolemia mukaan lukien) sairastavilla potilailla, osallistui 46 pediatriasta potilasta. He saivat atorvastatiinia, jonka annos säädettiin vasten mukaisesti (jotkut potilaista saivat 80 mg atorvastatiinia vuorokaudessa). Tutkimus kesti 3 vuotta: LDL-kolesterolipitoisuus pieneni 36 %.

Lapsuudessa annetun atorvastatiinihoidon pitkäaikaista tehoa aikuisiän sairastavuuden ja kuolleisuuden vähentämisessä ei ole osoitettu.

Euroopan lääkevirasto (EMA) on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset atorvastatiinin käytöstä alle 6 vuoden ikäisille lapsille heterosygoottisen hyperkolesterolemian hoidossa tai alle 18 vuoden ikäisille lapsille homosygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian, kombinoidun hyperkolesterolemian ja primaarisen hyperkolesterolemian hoidossa sekä sydän- ja verisuonitautitapahtumien ehkäisyssä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokineetiikka

### 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 % oraaliinokseen 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. Atorvastatiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on  $\geq 98$  %.

### Biotransformaatio

Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4:n vaikutuksesta orto- ja parahydroksyloiduiksi johdoksiksi ja erilaisiksi beetaoksidaatioyhdisteiksi. 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. Tämä lääkevalmiste 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 metaboloituu sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) vaikutuksesta ja on maksan kuljettajien, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi 1B1:n (OATP1B1) ja 1B3:n (OATP1B3), substraatti. Atorvastatiinin metaboliitit ovat OATP1B1:n substraatteja. Atorvastatiini on tunnistettu myös monilääkeresistenssiin liittyvän proteiini 1:n (MDR1) ja rintasyövälle resistentin proteiinin (BCRP) substraatiksi, mikä saattaa rajoittaa atorvastatiinin imeytymistä suolistosta ja puhdistumaa sapsen kautta.

### Erityispopulasryhmät

*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.

*Pediatriset potilaat:* Pediatriset potilaat: 8 viikkoa kestäneessä, avoimessa tutkimuksessa oli mukana 6–17-vuotiaita pediatria potilaita, joiden puberteettikehityksen aste oli Tannerin luokituksen mukaan I (n = 15) tai vähintään II (n = 24). Potilailla oli heterotsygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia ja LDL-kolesterolipitoisuus lähtötilanteessa  $\geq 4$  mmol/l. Tannerin luokituksen I mukaiset potilaat saivat joko 5 mg tai 10 mg atorvastatiinia kerran vuorokaudessa pureskeltavana tablettina kun taas Tannerin luokituksen  $\geq$  II mukaiset potilaat saivat joko 10 mg tai 20 mg atorvastatiinia kerran vuorokaudessa kalvopäällysteisenä tablettina. Atorvastatiinin populaatiofarmakokineettisessä mallissa paino oli ainoa merkitsevä kovariaatti. Suun kautta annetun atorvastatiinin näennäinen puhdistuma allometrisesti

painoon suhteutettuna vaikutti pediatriisilla potilailla samanlaiselta kuin aikuisilla. LDL-kolesteroli- ja kokonaiskolesterolipitoisuuksien havaittiin pienenevän yhdenmukaisesti kaikilla atorvastatiini- ja o-hydroksiatorvastatiini-altistuksilla.

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 suurenevät huomattavasti ( $C_{max}$  noin 16-kertaiseksi ja AUC noin 11-kertaiseksi) potilailla, joilla on krooninen alkoholiperäinen maksasairaus (Child-Pughin luokka B).

SLCO1B1-polymorfismi: OATP1B1-sisäänkuljettajaproteiini osallistuu kaikkien HMG-CoA-reduktaasimestäjäjen, myös atorvastatiinin, soluunottoon hepatosyyteihin. Potilaat, joilla on SLCO1B1-polymorfismi, atorvastatiinihoito voi suurentaa riskiä atorvastatiini-altistukselle, joka voi johtaa suurentuneeseen riskiin saada rabdomyolyyysi (ks. kohta 4.4). Polymorfismiin ja OATP1B1:a koodaavaan geeniin (SLCO1B1 c.521CC) liittyy 2,4-kertainen atorvastatiinin AUC-arvon suureneminen verrattuna henkilöihin, joilla ei ole tätä genotyyppiä olevaa muunnosta (c.521TT). Maksan geneettinen toimintahäiriö voi vaikuttaa atorvastatiinin metaboliaan näillä potilailla. Mahdollisia vaikutuksia tehoon ei tunneta.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Atorvastatiinilla ei todettu mutageenisia ja klastogeenisiä vaikutuksia neljässä *in vitro* -testimallissa ja yhdessä *in vivo* -määrityksessä. Atorvastatiinin ei todettu olevan karsinogeeninen rotilla, mutta suuria annoksia käytettäessä (6–11-kertainen  $AUC_{0-24h}$  verrattuna ihmisen suurimpaan suositusannokseen) uroshiirillä esiintyi maksasoludenoomia ja naarashiirillä maksasolukarsinoomaa.

Eläinkokeissa on näyttöä siitä, että HMG-CoA reduktaasin estäjät saattavat vaikuttaa alkion tai sikiön kehitykseen. Rotilla, kaneilla ja koirilla atorvastatiini ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen eikä se ollut teratogeeninen, mutta emolle annettaessa toksisia annoksia sikiötoksisuutta havaittiin rotilla ja kaneilla. Rotan poikasten kehittyminen viivästyi ja synnytyksen jälkeinen eloonjääneisyys väheni, kun emo altistui atorvastatiinille. Rotilla havaittiin atorvastatiinin läpäisevän istukan. Rotilla plasman atorvastatiinipitoisuudet ovat samankaltaiset kuin maidossa. Ei tiedetä, erittykö atorvastatiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Natriumhydroksidi

Natriumlauryylisulfaatti

Hydroksipropyyliselluloosa

Laktoosimonohydraatti

Selluloosa, mikrokiteinen

Kroskarmelloosinatrium

Krospovidoni

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3000

Talkki

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Läpipainopakkaus (OPA/Alu/PVC-Alu-folio): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

10 mg: 23449

20 mg: 23450

40 mg: 23451

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.09.2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13.03.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.05.2022



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atorvastatin Krka 10 mg filmdragerade tabletter  
Atorvastatin Krka 20 mg filmdragerade tabletter  
Atorvastatin Krka 40 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### Atorvastatin Krka 10 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg atorvastatin som atorvastatinkalcium.

#### Atorvastatin Krka 20 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg atorvastatin som atorvastatinkalcium.

#### Atorvastatin Krka 40 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg atorvastatin som atorvastatinkalcium.

#### Hjälpämne med känd effekt:

	10 mg tabletter	20 mg tabletter	40 mg tabletter
Laktosmonohydrat (mg/tablett)	56,9	113,8	227,6

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

10 mg tabletter: vit, rund, aningen bikonvex, fasad kant, med 6 mm i diameter.

20 mg tabletter: vit, rund, aningen bikonvex, fasad kant, med 8 mm i diameter.

40 mg tabletter: vit, rund, aningen bikonvex, fasad kant, med 10 mm i diameter.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### Hyperkolesterolemi

Atorvastatin Krka är indicerat som tillägg till diet för sänkning av förhöjt total kolesterol (total-C), LDL-kolesterol (LDL-C), apolipoprotein B och triglycerider hos vuxna, ungdomar och barn i åldern 10 år eller äldre med primär hyperkolesterolemi inkluderande familjär hyperkolesterolemi (heterozygot) eller kombinerad hyperlipidemi (motsvarande typ IIa och IIb i Fredricksons klassifikationssystem) när effekten av diet eller annan icke-farmakologisk behandling är otillräcklig.

Atorvastatin Krka är även indicerat för sänkning av total-C och LDL-C hos vuxna med homozygot familjär hyperkolesterolemi som ett tillägg till annan lipidsänkande behandling (t ex LDL-afäres) eller om sådan behandling ej finns tillgänglig.

### Prevention av kardiovaskulär sjukdom

Prevention av kardiovaskulära händelser hos vuxna patienter som bedöms ha en hög risk för en första kardiovaskulär händelse (se avsnitt 5.1), som tillägg till korrigerings av andra riskfaktorer.

## **4.2 Dosering och administreringsätt**

### Dosering

Innan behandling med Atorvastatin Krka inleds, skall patienten erhålla kolesterolsänkande diet, som skall fortsättas under behandlingen med Atorvastatin Krka.

Dosen är individuell och skall anpassas efter LDL-C nivåerna vid insättande av behandling, terapimål och patientens svar på behandlingen.

Vanlig initialdos är 10 mg en gång dagligen. Dosjustering bör göras i intervall om minst fyra veckor. Maximal dos är 80 mg en gång dagligen.

### Primär hyperkolesterolemi och kombinerad hyperlipidemi

De flesta patienter kan kontrolleras med Atorvastatin Krka 10 mg en gång dagligen. Terapeutisk effekt ses inom 2 veckor och maximal effekt uppnås vanligen inom 4 veckor. Effekten kvarstår vid fortsatt behandling.

### Heterozygot familjär hyperkolesterolemi

Patienten bör starta med Atorvastatin Krka 10 mg dagligen. Doseringen är individuell och justeras var fjärde vecka upp till 40 mg dagligen. Därefter kan antingen dosen ökas till maximalt 80 mg dagligen eller så kan ett gallsyrabindande medel kombineras med 40 mg atorvastatin en gång dagligen.

### Homozygot familjär hyperkolesterolemi

Endast begränsade data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1).

Dosen atorvastatin till patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi är 10-80 mg dagligen (se avsnitt 5.1). Atorvastatin ges som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t ex LDL-aferes) till dessa patienter eller när sådan behandlingsmöjlighet saknas.

### Prevention av kardiovaskulär sjukdom

I primärpreventionsstudierna var dosen 10 mg/dag. Högre doser kan behövas för att nå LDL-kolesterolnivåer enligt gällande rekommendationer.

### Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 4.4).

### Nedsatt leverfunktion

Atorvastatin Krka ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Atorvastatin Krka är kontraindicerat hos patienter med pågående leversjukdom (se avsnitt 4.3)

### Äldre

Hos patienter äldre än 70 år, som använder rekommenderade doser, är effekt- och säkerhetsprofilen densamma som hos den generella populationen.

### Pediatrisk population

*Hyperkolesterolemi:*

Skall endast användas på barn efter beslut av läkare med erfarenhet av hyperlipidemi hos barn, och patienterna bör utvärderas regelbundet vad gäller effekten.

För patienter över 10 år med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, är den rekommenderade startdosen av atorvastatin 10 mg dagligen (se avsnitt 5.1). Dosen kan ökas till 80 mg dagligen i enlighet med behandlingssvar och tolerabilitet. Dosen ska anpassas individuellt beroende på det rekommenderade behandlingsmålet. Dosjusteringar ska göras med minst 4 veckors mellanrum. Dostitreringen till 80 mg dagligen stöds av data från studier på vuxna och av begränsade kliniska data från studier på barn med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Det finns begränsade data tillgängliga om säkerhet och effekt för barn mellan 6 och 10 års ålder med heterozygot familjär hyperkolesterolemi som hämtats från öppna studier. Atorvastatin är inte indicerat för behandling av barn yngre än 10 år. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Andra beredningsformer/styrkor kan vara lämpliga för denna population.

#### Administrering samtidigt med andra läkemedel

Till patienter som tar de antivirala läkemedlen elbasvir/grazoprevir mot hepatit C eller letermovir som profylax mot cytomegalovirusinfektion samtidigt med atorvastatin ska dosen atorvastatin inte överstiga 20 mg/dag (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Användning av atorvastatin rekommenderas inte till patienter som tar letermovir samtidigt som ciklosporin (se avsnitt 4.4 och 4.5).

#### Administreringssätt

Atorvastatin Krka är för peroralt bruk. Hela dygnsdosen av atorvastatin ges vid samma tillfälle och kan ges vid valfri tidpunkt på dagen med eller utan mat.

### **4.3 Kontraindikationer**

Atorvastatin Krka är kontraindicerat hos patienter:

- Med överkänslighet mot aktivt innehållsämne eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Med aktiv leversjukdom eller oförklarade kvarstående förhöjningar av serumtransaminaser till mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet.
- Vid graviditet, amning samt hos kvinnor i fertil ålder som inte använder pålitligt preventivmedel (se avsnitt 4.6).
- Som behandlas med de antivirala läkemedlen glekaprevir/pibrentasvir mot hepatit C.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Leverpåverkan

Leverfunktionsprover skall tas innan behandling inleds och därefter med regelbundna intervall. Patienter som utvecklar symptom som tyder på leverskada skall undersökas med avseende på leverfunktionen. Patienter som utvecklar förhöjda transaminasvärden skall följas noggrant tills nivåerna återgått till det normala. Om förhöjda transaminasnivåer över 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN), kvarstår, rekommenderas dosminskning eller utsättande av Atorvastatin Krka (se avsnitt 4.8).

Atorvastatin Krka bör användas med försiktighet hos patienter med betydande alkoholintag och/eller leversjukdom i anamnesen.

#### Stroke prevention genom aggressiv reduktion av kolesterolnivåer (SPARCL)

Vid en post-hoc-analys av subtyper av stroke hos patienter utan kranskärslsjukdom som nyligen haft en stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA), sågs en högre incidens av hemorragisk stroke hos patienter behandlade med 80 mg atorvastatin jämfört med placebo. Den ökade risken sågs i synnerhet hos patienter med hemorragisk stroke eller lakunär infarkt i anamnesen vid studiestart. Nytt/risk-balansen för atorvastatin 80 mg är inte fastställd för patienter med hemorragisk stroke eller lakunär infarkt i anamnesen. Den potentiella risken för hemorragisk stroke ska noga övervägas före behandlingsstart (se avsnitt 5.1).

#### Påverkan på skelettmuskulatur

Atorvastatin, liksom andra HMG-CoA-reduktashämmare, kan i sällsynta fall påverka skelettmuskulaturen och orsaka myalgi, myosit och myopati som kan utvecklas till rabdomyolys, ett potentiellt livshotande tillstånd som kännetecknas av markant förhöjda kreatinkinas (CK)-nivåer (>10 gånger ULN), myoglobinemi och myoglobinuri som kan leda till njursvikt.

Immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) under eller efter behandling med vissa statiner har rapporterats i sällsynta fall. Kliniskt kännetecknas IMNM av kvarstående proximal muskelsvaghet och förhöjt kreatinkinas i serum, som kvarstår trots utsatt statinbehandling, förekomst av antikroppar mot HMG-CoA reduktas och förbättring av immunsuppressiva läkemedel.

#### Före behandling

Atorvastatin bör förskrivas med försiktighet till patienter med predisponerande faktorer för rabdomyolys. En CK-nivå ska i följande situationer mätas innan behandling med statiner påbörjas:

- Nedsatt njurfunktion
- Hypotyroidism
- Vid muskelsjukdom eller ärftlig disposition för sådan
- Anamnes på muskulär toxicitet med statiner eller fibrater
- Anamnes på leversjukdom och/eller vid hög alkoholkonsumtion
- Hos äldre (>70 år) ska behovet av mätningar övervägas beroende på andra förekommande predisponerande faktorer för rabdomyolys
- Situationer när ökade plasmakoncentrationer kan uppstå, t.ex. interaktioner (se avsnitt 4.5) och särskilda patientgrupper inklusive genetiska subpopulationer (se avsnitt 5.2).

I dessa situationer ska risken med behandling vägas mot förväntad nytta och klinisk uppföljning rekommenderas.

Om CK-nivåerna är signifikant förhöjda vid insättande (> 5 gånger ULN), bör behandling ej påbörjas.

#### Kreatinkinas mätningar

Kreatinkinas (CK) bör inte mätas efter ansträngande träning, eller då någon annan möjlig orsak till förhöjt CK föreligger, eftersom utvärderingen av värdet då försvåras. Om CK-nivåerna är signifikant förhöjda vid insättande (> 5 gånger ULN) bör ny analys ske inom 5 – 7 dagar för att bekräfta resultaten.

#### Under behandling

- Patienten måste anmodas att omedelbart rapportera muskelsmärta, kramper, eller muskelsvaghet speciellt vid samtidig sjukdomskänsla eller feber.
- Om dessa symtom uppträder under behandling med atorvastatin ska halten av CK mätas. Om värdet visas vara signifikant förhöjt (> 5 gånger ULN), bör behandlingen avbrytas.
- Vid allvarliga muskulära symtom vilka orsakar dagliga besvär bör avbrytande av behandlingen övervägas även om CK-förhöjningen  $\leq$  5 gånger ULN.

- Om symtomen försvinner och CK-nivåerna återgår till de normala kan återinsättning av atorvastatin eller insättning av annan statin övervägas med lägsta dosen och noggrann övervakning.
- Behandlingen måste avbrytas om kliniskt signifikant ökning av CK-nivåer (> 10 gånger ULN) uppträder, eller om rabdomyolys diagnostiseras eller misstänks.

### Samtidig behandling med andra läkemedel

Risken för rabdomyolys ökar när atorvastatin ges tillsammans med vissa läkemedel som kan öka plasmakoncentrationen av atorvastatin såsom potenta hämmare av CYP3A4 eller transportproteiner (t ex ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, letermovir och HIV-proteashämmare inklusive ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir etc). Risken för myopati kan också öka när atorvastatin ges tillsammans med gemfibrozil och andra fibrinsyraderivat, antivirala läkemedel för behandling av hepatit C (HCV) (t.ex. boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erytromycin, niacin eller ezetimib. Om möjligt, ska annan (ej interagerande) behandling övervägas istället.

I fall då samtidig behandling med dessa läkemedel och atorvastatin är nödvändig, ska nytta och risken med behandlingen noga övervägas. En lägre maximal dos av atorvastatin rekommenderas, då patienten samtidigt intar läkemedel som höjer plasmakoncentrationen av atorvastatin. Dessutom bör en lägre startdos av atorvastatin övervägas vid samtidig användning av potenta CYP3A4-hämmare, och lämplig klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas (se avsnitt 4.5).

Atorvastatin Krka får inte ges samtidigt med systemiska formuleringar av fusidinsyra eller inom 7 dagar efter avslutad behandling med fusidinsyra. Hos patienter för vilka användning av systemisk fusidinsyra bedöms vara nödvändig, ska statinbehandling sättas ut under hela behandlingstiden med fusidinsyra. Rabdomyolys (inklusive några dödsfall) har rapporterats hos patienter som fått fusidinsyra i kombination med statiner (se avsnitt 4.5). Patienterna ska uppmanas att omedelbart uppsöka läkare om de får symtom på svaghet, smärta eller ömhet i muskler.

Behandlingen med statiner kan återupptas sju dagar efter den sista dosen fusidinsyra.

I undantagsfall, då långvarig behandling med fusidinsyra krävs, t.ex. för behandling av svåra infektioner, ska behovet av samtidig behandling med Atorvastatin Krka och fusidinsyra endast övervägas från fall till fall och under noggrann medicinsk övervakning.

### Pediatrisk population

Ingen kliniskt signifikant effekt på tillväxt och könsmodnaden observerades i en 3-årig studie baserad på bedömning av den samlade modnaden och utvecklingen, bedömning av Tannerstadium och mätning av längd och vikt (se avsnitt 4.8).

### Interstitiell lungsjukdom

Enstaka fall av interstitiell lungsjukdom har rapporterats med vissa statiner, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Symtomen kan omfatta dyspné, torrhosta och försämring av allmäntillståndet (trötthet, viktminskning och feber). Om man misstänker att en patient har utvecklat interstitiell lungsjukdom, bör statinbehandlingen avbrytas.

### Diabetes Mellitus

Vissa uppgifter tyder på att statiner som klass höjer blodglukos. Detta kan hos vissa patienter, med hög risk att drabbas av diabetes, orsaka hyperglykemi som kräver diabetesbehandling. Denna risk uppvägs emellertid av statiners minskning av vaskulär risk, och är därför inte ett skäl för att avbryta statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6-6-9 mmol/l; BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>; förhöjda triglycerider; hypertension) ska övervakas kliniskt och biokemiskt enligt gällande föreskrifter.

### Hjälpämnen

#### *Laktos*

Atorvastatin Krka innehåller laktos. Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption bör ej använda detta läkemedel.

#### *Natrium*

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Effekt på atorvastatin av samtidigt administrerade läkemedel

Atorvastatin metaboliseras av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) och är substrat till de hepatiska transportproteinerna, organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1) och 1B3 (OATP1B3). Metaboliter av atorvastatin är substrat till OATP1B1. Atorvastatin är också ett substrat till *multi-drug resistance protein 1* (MDR1) och bröstcancerresistensprotein (BCRP), vilket kan begränsa atorvastatins absorption i tarmen och utsöndring via gallan (se avsnitt 5.2). Samtidig administrering av läkemedel som hämmar CYP3A4 eller transportproteiner kan leda till ökad plasmakoncentration av atorvastatin och en ökad risk för myopati. Risken kan också öka vid samtidig administrering av atorvastatin och andra läkemedel med potential att orsaka myopati, såsom fribrinsyraderivat och ezetimib (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### CYP3A4-hämmare

Potenta CYP3A4-hämmare har visat sig leda till markant ökade koncentrationer av atorvastatin (se tabell 1 och specifik information nedan). Samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare (t ex ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, vissa antivirala läkemedel för behandling av HCV (t.ex. elbasvir/grazoprevir) och HIV-proteashämmare däribland ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) bör om möjligt undvikas. I fall då samtidig administrering av dessa läkemedel och atorvastatin inte kan undvikas, bör en lägre start- och maximaldos av atorvastatin övervägas och lämplig klinisk uppföljning av patienten rekommenderas (se tabell 1).

Måttliga CYP3A4-hämmare (t.ex. erytromycin, diltiazem, verapamil och flukonazol) kan öka plasmakoncentrationen av atorvastatin (se tabell 1). En ökad risk för myopati har observerats vid användning av erytromycin i kombination med statiner. Interaktionsstudier avseende effekterna av amiodaron eller verapamil på atorvastatin har inte utförts. Både amiodaron och verapamil är kända för att hämma CYP3A4-aktivitet och samtidig administrering med atorvastatin kan resultera i ökad exponering för atorvastatin. Vid samtidig användning av måttliga CYP3A4-hämmare bör därför en lägre maximaldos av atorvastatin övervägas och lämplig klinisk uppföljning av patienten rekommenderas. Efter behandlingsstart eller efter dosjusteringar av en hämmare rekommenderas lämplig klinisk uppföljning.

### CYP3A4-inducerare

Samtidig behandling med atorvastatin och inducerare av cytokrom P450 3A (t ex efavirenz, rifampicin, Johannesört) kan leda till en varierande minskning av plasmakoncentrationerna av atorvastatin. På grund av den dubbla interaktionsmekanismen hos rifampicin (cytokrom P450 3A-induktion samt hämning av transportproteinet OATP1B1 i hepatocyterna), rekommenderas att atorvastatin och rifampicin intas vid ett och samma tillfälle, eftersom intag av atorvastatin efter administrering av rifampicin har associerats med en signifikant minskning av plasmakoncentrationerna av atorvastatin. Effekten av rifampicin på atorvastatinkoncentrationer i hepatocyter är dock okänd och om samtidig

administrering inte kan undvikas, bör effekten på patienten övervakas noggrant.

### Transporthämmare

Hämmare av transportproteiner kan öka den systemiska exponeringen av atorvastatin. Ciclosporin och letermovir är båda hämmare av transportörer involverade i disponeringen av atorvastatin, d.v.s. OATP1B1/1B3, P-gp och BCRP vilket leder till en ökad systemisk exponering av atorvastatin (se tabell 1). Effekten på atorvastatin-exponeringen i hepatocyter, vid hämning av leverns upptagningstransportörer, är okänd. Om samtidig administrering inte kan undvikas, bör dosen reduceras och klinisk uppföljning av effekten rekommenderas (se tabell 1).

Användning av atorvastatin rekommenderas inte till patienter som tar letermovir samtidigt som ciklosporin (se avsnitt 4.4).

### Gemfibrozil/fibrinsyraderivat

Användning av fibrater i monoterapi är associerat med muskelrelaterade händelser, inklusive rabdomyolys. Risken för dessa händelser kan öka vid samtidig användning av fibrinsyraderivat och atorvastatin. Om samtidig administrering inte kan undvikas, rekommenderas lägsta möjliga dos av atorvastatin samt adekvat uppföljning av patienten (se avsnitt 4.4).

### Ezetimib

Användning av ezetimib i monoterapi är associerat med muskelrelaterade händelser, inklusive rabdomyolys. Risken för dessa händelser kan därför öka vid samtidig behandling med ezetimib och atorvastatin. Lämplig klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.

### Kolestipol

Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter sjönk (koncentrationskvot för atorvastatin: 0,74) när kolestipol administrerades tillsammans med atorvastatin. Den lipidreglerande effekten var dock större då atorvastatin och kolestipol gavs tillsammans än då respektive läkemedel gavs var för sig.

### Fusidinsyra

Risken för myopati inklusive rabdomyolys kan öka vid samtidig behandling med systemisk fusidinsyra och statiner. Mekanismen för denna interaktion (huruvida den är farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller bådadera) är ännu okänd. Rabdomyolys (inklusive några dödsfall) har rapporterats hos patienter som fått denna kombination.

Om behandling med systemisk fusidinsyra är nödvändig, ska behandlingen med atorvastatin sättas ut under hela behandlingstiden med fusidinsyra (se avsnitt 4.4).

### Kolkicin

Även interaktionsstudier med atorvastatin och kolkicin inte utförts, har fall av myopati rapporterats med atorvastatin administreras samtidigt med kolkicin, och försiktighet bör iakttas vid förskrivning av atorvastatin med kolkicin.

### Effekter av atorvastatin på samtidigt administrerade läkemedel

#### Digoxin

Vid samtidig administrering av upprepade doser av digoxin och atorvastatin 10 mg ökade koncentrationen av digoxin vid steady-state något. Patienter som behandlas med digoxin bör följas upp.

### Orala antikonceptionella medel

Samtidig administrering av atorvastatin och p-piller resulterade i ökade plasmakoncentrationer av noretisteron och etinylöstradiol.

### Warfarin

I en klinisk studie på patienter på kronisk warfarinbehandling, orsakade samtidig administrering av atorvastatin 80 mg dagligen och warfarin en liten minskning på ca 1,7 sekunder i protrombintid under de första 4 dagarnas dosering. Protrombintiden återgick till den normala inom 15 dagar med atorvastatinbehandling. Även om endast mycket sällsynta fall av kliniskt signifikanta interaktioner med antikoagulantia har rapporterats, bör protrombintiden bestämmas innan atorvastatin ges till patienter som tar antikoagulantia av kumarintyp, och tillräckligt ofta under tidig behandling för att säkerställa att ingen signifikant förändring av protrombintiden inträffar. När en stabil protrombintid har dokumenterats, kan protrombintiden kontrolleras vid de intervall som vanligen rekommenderas för patienter som står på kumarinantikoagulantia. Om dosen av atorvastatin ändras eller avbryts, bör samma förfarande upprepas. Atorvastatinbehandling har inte förknippats med blödning eller med förändringar i protrombintid hos patienter som inte tar antikoagulantia.

### Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast genomförts på vuxna. Omfattningen av interaktioner hos barn är inte känd. Ovanstående interaktioner hos vuxna samt varningarna i avsnitt 4.4 skall beaktas hos barn.

Tabell 1: Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på farmakokinetiken av atorvastatin

Samtidigt administrerade läkemedel och dosering	Atorvastatin		
	Dos (mg)	AUC-kvot <sup>&amp;</sup>	Klinisk rekommendation <sup>#</sup>
Glekaprevir 400 mg OD/ pibrentasvir 120 mg OD, 7 dagar	10 mg OD i 7 dagar	8,3	Administrering samtidigt med produkter som innehåller glekaprevir eller pibrentasvir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 dagar (dag 14 till 21)	40 mg på dag 1, 10 mg på dag 20	9,4	I de fall då samtidig administrering med atorvastatin är nödvändig, ska dosen atorvastatin inte överstiga 10 mg dagligen. Klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Telaprevir 750 mg q8h, 10 dagar	20 mg, SD	7,9	
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dag, stabil dos	10 mg OD i 28 dagar	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dagar	20 mg OD i 4 dagar	5,9	I fall då samtidig administrering med atorvastatin är nödvändig, rekommenderas lägre underhållsdoser av atorvastatin. Vid atorvastatin-doser som överstiger 20 mg, rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Klaritromycin 500 mg BID, 9 dagar	80 mg OD i 8 dagar	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID från	40 mg OD i 4 dagar	3,9	I fall då samtidig administrering med atorvastatin är nödvändig,



Samtidigt administrerade läkemedel och dosering	Atorvastatin		
	Dos (mg)	AUC-kvot <sup>&amp;</sup>	Klinisk rekommendation <sup>#</sup>
dag 5-7, ökas till 400 mg BID på dag 8), dag 4-18, 30 minuter efter dosering med atorvastatin.			rekommenderas lägre underhållsdoser av atorvastatin. Vid atorvastatin-doser som överstiger 40 mg, rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 dagar	10 mg OD i 4 dagar	3,4	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dagar	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dagar	10 mg OD i 4 dagar	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dagar	10 mg OD i 4 dagar	2,3	
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 dagar	10 mg SD	1,95	Dosen atorvastatin ska inte överstiga 20 mg dagligen vid administrering samtidigt med produkter som innehåller elbasvir eller grazoprevir.
Letemovir 480 mg OD, 10 dagar	20 mg SD	3,29	Dosen atorvastatin ska inte överstiga 20 mg dagligen vid administrering samtidigt med produkter som innehåller letemovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dagar	10 mg OD i 28 dagar	1,74	Ingen särskild rekommendation
Grapefruktjuice, 240 ml OD *	40 mg, SD	1,37	Samtidigt intag av stora mängder grapefruktjuice och atorvastatin rekommenderas inte.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dagar	40 mg, SD	1,51	Efter behandlingsstart eller efter dosjusteringar av diltiazem, rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Erytromycin 500 mg QID, 7 dagar	10 mg, SD	1,33	Lägre maximaldos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Amlodipin 10 mg, singeldos	80 mg, SD	1,18	Ingen särskild rekommendation.
Cimetidin 300 mg QID, 2 veckor	10 mg OD i 2 veckor	1,00	Ingen särskild rekommendation.
Kolestipol 10 g BID, 24 veckor	40 mg OD i 8 veckor	0,74**	Ingen särskild rekommendation.
Antacida-suspension med magnesium och aluminiumhydroxid, 30 ml QID, 17 dagar	10 mg OD i 15 dagar	0,66	Ingen särskild rekommendation.
Efavirenz 600 mg OD, 14 dagar	10 mg i 3 dagar	0,59	Ingen särskild rekommendation.
Rifampin 600 mg OD, 7 dagar (samtidig administrering)	40 mg SD	1,12	Om samtidig administrering inte kan undvikas, rekommenderas

Samtidigt administrerade läkemedel och dosering	Atorvastatin		
	Dos (mg)	AUC-kvot <sup>&amp;</sup>	Klinisk rekommendation <sup>#</sup>
Rifampin 600 mg OD, 5 dagar (separerade doser)	40 mg SD	0,20	klinisk uppföljning samt att atorvastatin och rifampicin intas vid ett och samma tillfälle.
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagar	40 mg SD	1,35	Lägre startdos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dagar	40 mg SD	1,03	Lägre startdos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Boceprevir 800 mg TID, 7 dagar	40 mg SD	2,3	Lägre startdos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas. Dygnsdosen av atorvastatin ska inte överstiga 20 mg vid samtidig administrering av boceprevir.

<sup>&</sup> Representerar kvoten för behandlingar (samtidigt administrerat läkemedel plus atorvastatin kontra enbart atorvastatin).

<sup>#</sup> Se avsnitt 4.4 och 4.5 för klinisk betydelse.

<sup>\*</sup> Innehåller en eller flera ämnen som hämmar CYP3A4 och kan öka plasmakoncentrationen av läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. Intag av ett glas 240 ml grapefruktjuice resulterade också i en minskning av AUC på 20,4 % för den aktiva orthohydroximetaboliten. Stora mängder grapefruktjuice (mer än 1,2 l dagligen i 5 dagar) ökade AUC för atorvastatin 2,5-faldigt och AUC för aktiva (atorvastatin och metaboliter) HMG-CoA reduktashämmare 1,3-faldigt.

<sup>\*\*</sup> Kvot baserad på ett enda prov taget 8-16 timmar efter dos.

OD = en gång dagligen, SD = engångsdos, BID = två gånger dagligen, TID = tre gånger dagligen, QID = fyra gånger dagligen.

Tabell 2: Effekt av atorvastatin på farmakokinetiken hos samtidigt administrerade läkemedel

Atorvastatin och dosregim	Samtidigt administrerade läkemedel		
	Läkemedel/Dos (mg)	AUC-kvot <sup>&amp;</sup>	Klinisk rekommendation
80 mg OD i 10 dagar	Digoxin 0,25 mg OD, 20 dagar	1,15	Patienter som tar digoxin bör följas upp.
40 mg OD i 22 dagar	Perorala antikonceptionsmedel OD, 2 månader - noretindron 1 mg - etinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Ingen särskild rekommendation.
80 mg OD i 15 dagar	* Fenazon, 600 mg SD	1,03	Ingen särskild rekommendation.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dagar	1,08	Ingen särskild rekommendation.
10 mg, OD i 4 dagar	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dagar	0,73	Ingen särskild rekommendation.
10 mg OD i 4 dagar	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dagar	0,99	Ingen särskild rekommendation.

- & Representerar kvoten för behandlingar (samtidigt administrerat läkemedel plus atorvastatin kontra enbart atorvastatin).
  - \* Samtidig administrering av flera doser av atorvastatin och fenazon visade låg eller ingen påvisbar effekt på clearance av fenazon.
- OD = en gång dagligen, SD = engångsdos, BID = två gånger dagligen.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör använda preventivmedel under behandlingen (se avsnitt 4.3).

##### Graviditet

Atorvastatin Krka är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Säkerhet hos gravida kvinnor har inte fastställts. Inga kontrollerade kliniska studier med atorvastatin har utförts på gravida kvinnor. Sällsynta rapporter om medfödda missbildningar efter intrauterin exponering för HMG-CoA reductashämmare har erhållits. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Om modern behandlas med atorvastatin kan fostrets nivåer av mevalonat, en prekursor vid biosyntesen av kolesterol, minska. Åderförkalkning är en kronisk process, och avbrytande av lipidsänkande läkemedel under graviditet bör ha liten inverkan på de långsiktiga riskerna med primär hyperkolesterolemi.

Av dessa skäl bör Atorvastatin Krka inte användas av kvinnor som är gravida, försöker att bli gravida eller misstänker att de är gravida. Behandling med Atorvastatin Krka bör avbrytas under graviditeten eller tills det har fastslagits att kvinnan inte är gravid (se avsnitt 4.3).

##### Amning

Det är inte känt om atorvastatin eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. Hos råttor är plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter liknande dem i mjölk (se avsnitt 5.3). På grund av risken för allvarliga biverkningar, bör kvinnor som tar Atorvastatin Krka inte amma sina barn (se avsnitt 4.3). Atorvastatin är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

##### Fertilitet

I djurstudier hade atorvastatin ingen effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Atorvastatin Krka har försumbar påverkan på förmågan att framföra motorfordon eller använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

I databasen för den kliniska placebokontrollerade atorvastatinstudien med 16 066 (8755 atorvastatin vs 7311 placebo) patienter som behandlades under i genomsnitt på 53 veckor, avbröt 5,2 % av patienterna atorvastatin på grund av biverkningar jämfört med 4,0 % av patienterna i placebogruppen.

Nedanstående tabell över biverkningar av atorvastatin baseras på data från kliniska studier och omfattande klinisk erfarenhet efter marknadsintroduktion.

Beräknade biverkningsfrekvenser rangordnas enligt följande: Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

#### Infektioner och infestationer

Vanliga: nasofaryngit.

#### Blod och lymfsystemet

Sällsynta: trombocytopeni.

#### Immunsystemet

Vanliga: allergiska reaktioner.

Mycket sällsynta: anafylaktisk reaktion.

#### Metabolism och nutrition

Vanliga: hyperglykemi.

Mindre vanliga: hypoglykemi, viktökning, anorexi.

#### Psykiska störningar

Mindre vanliga: mardrömmar, sömnlöshet

#### Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk.

Mindre vanliga: yrsel, parestesi, hypoestesi, smakrubbningar, amnesi.

Sällsynta: perifer neuropati.

#### Ögon

Mindre vanliga: dimsyn.

Sällsynta: synrubbningar.

#### Öron och balansorgan

Mindre vanliga: tinnitus.

Mycket sällsynta: hörselnedsättning.

#### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: faryngolaryngeal smärta, epitaxis.

#### Magtarmkanalen

Vanliga: förstoppning, flatulens, dyspepsi, illamående, diarré.

Mindre vanliga: kräkningar, smärta i övre och nedre buken, rapningar, pankreatit.

#### Lever och gallvägar

Mindre vanliga: hepatit.

Sällsynta: kolestas.

Mycket sällsynta: leversvikt.

#### Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: nässelutslag, hudutslag, klåda, alopeci.

Sällsynta: angioneurotiskt ödem, vesikulära utslag inklusive erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk hudnekrolys.

#### Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: myalgi, ledvärk, smärta i armar och ben, muskelryckningar, ledsvullnad, ryggvärk.

Mindre vanliga: nacksmärta, muskelsvaghet.

Sällsynta: myopati, myosit, rabdomyolys, muskelruptur, tendonopati, ibland med ruptur som komplikation.

Mycket sällsynta: lupusliknande syndrom

Ingen känd frekvens: immunmedierad nekrotiserande myopati (se avsnitt 4.4).

#### Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket sällsynta: gynekomasti.

#### Allmänna symtom

Mindre vanliga: olustkänsla, asteni, bröstsmärtor, perifert ödem, trötthet, pyrex.

#### Undersökningar

Vanliga: Onormala leverfunktionstest, förhöjt kreatinkinas i blodet.

Mindre vanliga: vita blodkroppar i urinen.

Liksom för andra HMG-CoA reductashämmare har förhöjda serumtransaminasvärden rapporterats hos patienter som tagit atorvastatin. Dessa förändringar var vanligen lindriga, övergående och krävde inte att behandlingen avbröts. Kliniskt relevanta förhöjningar (>3 gånger den övre gränsen för normalvärdet) av serumtransaminaser uppträdde hos 0,8 % av de patienter som tagit atorvastatin. Dessa förändringar var dosrelaterade och reversibla hos samtliga patienter.

Förhöjda serumnivåer av kreatinkinas (CK), mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet, uppträdde hos 2,5 % av de patienter som behandlades med atorvastatin, vilket motsvarar erfarenheten från kliniska prövningar med andra HMG-CoA reductashämmare. Nivåer över 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet sågs hos 0,4 % av de patienter som behandlats med atorvastatin (se avsnitt 4.4).

#### Pediatrisk population

Barn i åldern 10 till 17 år behandlade med atorvastatin hade en biverkningsprofil som generellt liknade den för patienter behandlade med placebo, och den vanligaste biverkning som observerades i båda grupperna, oberoende av kausalitetsbedömning, var infektioner. Ingen kliniskt signifikant effekt på tillväxt och könsmognad observerades i en 3-årig studie baserad på bedömning av den samlade mognaden och utvecklingen, bedömning av Tannerstadium och mätning av längd och vikt. Säkerhets- och tolerabilitetsprofilen hos pediatrika patienter liknade den kända säkerhetsprofilen för atorvastatin hos vuxna patienter.

Den kliniska säkerhetsdatabasen omfattar säkerhetsdata för 520 barnpatienter som behandlats med atorvastatin; 7 av dem var yngre än 6 år, 121 i åldrarna 6-9 år och 392 i åldrarna 10-17 år. Baserat på tillgängliga data är biverkningarna hos barn lika frekventa och av samma typ och svårighetsgrad som hos vuxna.

#### Följande biverkningar har rapporterats med vissa statiner:

- Sexuell dysfunktion.
- Depression.
- Sällsynta fall av interstitiell lungsjukdom, speciellt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4).
- Diabetes mellitus: Frekvensen är beroende av förekomst eller avsaknad av riskfaktorer (fasteglukos  $\geq$  5,6 mmol/l; BMI  $>$ 30 kg/m<sup>2</sup>; förhöjda triglycerider; hypertension i anamnesen).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi  
Säkerhets- och utvecklingcentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Specifik behandling vid överdosering av atorvastatin saknas. I händelse av överdos bör patienten behandlas symtomatiskt och med stödjande åtgärder efter behov. Leverfunktionsprover bör utföras och serum CK-nivåer bör övervakas. På grund av den höga proteinbindningsgraden, förväntas inte hemodialys öka clearance av atorvastatin nämnvärt.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar serumlipidnivåerna, HMG-CoA reductashämmare, ATC-kod: C10AA05

#### Verkningsmekanism

Atorvastatin är en selektiv, kompetitiv hämmare av HMG-CoA reductas, det hastighetsbegränsande enzym som omvandlar 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-CoA till mevalonat, en prekursor till olika steroler, däribland kolesterol. Triglycerider och kolesterol i levern inkorporeras i Very Low Density Lipoprotein (VLDL), utsöndras i plasma och transporteras till perifer vävnad. Low Density Lipoprotein (LDL) bildas från VLDL och kataboliseras primärt via receptorer med hög affinitet för LDL (LDL-receptorn).

#### Farmakodynamisk effekt

Atorvastatin sänker plasmanivåerna av kolesterol och lipoprotein via hämning av HMG-CoA reductas och kolesterolsyntes i levern. Samtidigt ökar antalet hepatiska LDL-receptorer på cellytan, vilket resulterar i ökat upptag och nedbrytning av LDL.

Atorvastatin minskar produktionen av LDL och antalet LDL-partiklar. Atorvastatin åstadkommer en påtaglig och varaktig ökning av LDL-receptoraktiviteten och en gynnsam kvalitetsförändring hos cirkulerande LDL-partiklar. Atorvastatin minskar effektivt LDL-kolesterol hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi, en patientkategori som vanligen inte har svarat på lipidsänkande farmakologisk behandling.

Atorvastatin har i en dos-responsstudie visats minska totalkolesterol (30 %-46 %), LDL-C (41 %-61 %), apolipoprotein B (34 %-50 %) och triglycerider (14 %-33 %) och samtidigt i varierande grad öka HDL-kolesterol och apolipoprotein A.

Likartad effekt uppnås hos patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, icke-familjära former av hyperkolesterolemi, kombinerad hyperlipidemi, samt patienter med icke-insulinberoende diabetes mellitus.

Reduktion av total-C, LDL-C och apolipoprotein B har visats reducera risken för kardiovaskulär sjukdom och kardiovaskulär dödlighet.

## Klinisk effekt och säkerhet

### Homozygot familjär hyperkolesterolemi

I en 8 veckors öppen compassionate-use multicenterstudie med en frivillig förlängningsfas av varierande längd, var 335 patienter inskrivna, varav 89 identifierades som homozygot familjär hyperkolesterolemi-patienter. Från dessa 89 patienter var minskningen av procentuella medelvärdet av LDL-C cirka 20 %. Atorvastatin gavs i doser upp till 80 mg/dag.

### Ateroskleros

I REVERSAL-studien (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering) utvärderades effekten av intensiv lipidsänkning med atorvastatin 80 mg och lipidsänkning av standardnivå med pravastatin 40 mg på koronar ateroskleros med intravaskulärt ultraljud (IVUS) under angiografi, hos patienter med koronar hjärtsjukdom. I denna randomiserade, dubbel-blinda, jämförande multicenterstudie, utfördes IVUS vid baseline och efter 18 månader hos 502 patienter. I atorvastatingruppen (n=253) förekom ingen progress av ateroskleros.

Den procentuella förändringen av medianvärdet från baseline för den totala aterosklerosvolymen (studiens huvudsyfte) var -0,4 % (p=0,98) i atorvastatingruppen och +2,7 % (p=0,001) i pravastatingruppen (n=249). Jämfört med pravastatin var effekten av atorvastatin statistiskt signifikant (p=0,02). Effekten av intensiv lipidsänkning på kardiovaskulära endpoints (t ex revaskulariseringsbehov, icke-fatal hjärtinfarkt, koronar död) undersöktes inte i denna studie.

I atorvastatingruppen reducerades LDL-C till ett medelvärde av 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) från baselinevärdet 3,98 mmol/l ± 0,7. I pravastatingruppen reducerades LDL-C till ett medelvärde av 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) från baselinevärdet 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p<0,0001). Atorvastatin reducerade även signifikant medelvärdena av TC med 34,1 % (pravastatin: -18,4 %, p<0,0001), TG med 20 % (pravastatin: -6,8 %, p<0,0009) och apolipoprotein B med 39,1 % (pravastatin: -22,0 %, p<0,0001). Atorvastatin ökade medelvärdet av HDL-C med 2,9 % (pravastatin: +5,6 %, p=NS). Medelvärdet av CRP reducerades med 36,4 % i atorvastatingruppen jämfört med en reduktion på 5,2 % i pravastatingruppen (p<0,0001).

Studieresultaten uppnåddes med 80 mg dosering av atorvastatin och kan därför ej extrapoleras till lägre doser.

Säkerhet och tolerabilitet i de två behandlingsgrupperna var jämförbara.

Effekten av intensiv lipidsänkare på kardiovaskulära endpoints undersöktes inte i denna studie. Därför är den kliniska betydelsen av dessa resultat med avseende på primär och sekundär prevention av kardiovaskulära händelser okänd.

### Akut koronart syndrom

I studien MIRACL har atorvastatin 80 mg utvärderats hos 3086 patienter (atorvastatin n=1538, placebo n=1548) med akut koronart syndrom (inkluderande hjärtinfarkt utan Q-våg eller instabil angina). Behandlingen initierades under den akuta fasen efter sjukhusinläggning och varade i 16 veckor. Behandling med atorvastatin 80 mg/dag förlängde tiden till uppkomst av kombinerad primär endpoint, definierad som dödsfall oavsett anledning, icke-fatal hjärtinfarkt, återupplivat hjärtstillestånd eller angina pectoris med tecken på myokardiell ischemi som krävde sjukhusinläggning, vilket visar på en riskreduktion med 16 % (P=0,048). Detta berodde i huvudsak på en reduktion av risken för återinläggning på sjukhus till följd av angina pectoris med tecken på myokardiell ischemi med 26 % (p=0,018). Övriga sekundära endpoints uppnådde inte statistisk signifikans var för sig (totalt: placebo 22,2

%, atorvastatin 22,4 %).

Säkerhetsprofilen för atorvastatin i MIRACL-studien var överensstämmande med vad som beskrivs i avsnitt 4.8.

### Prevention av kardiovaskulär sjukdom

Effekten av atorvastatin på fatal och icke-fatal kranskärlssjukdom utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Lipid Lowering Arm Trial (ASCOT-LLA). Patienterna var hypertensiva, 40-79 år, utan tidigare hjärtinfarkt eller behandling av angina och med TC nivåer  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Alla patienter hade åtminstone 3 av de predefinierade kardiovaskulära riskfaktorerna; manligt kön,  $\geq 55$  års ålder, rökning, diabetes, kranskärlssjukdom hos en släkting i första ledet, TC: HDL-C  $> 6$ , perifer vaskulär sjukdom, vänsterkammerhypertrofi, tidigare cerebrovaskulär händelse, specifik EKG abnormalitet, proteinuri/albuminuri. Inte alla inkluderade patienter ansågs ha en hög risk för en första kardiovaskulär händelse.

Patienter behandlades med antihypertensiv terapi (antingen amlodipin eller atenololbaserad behandling) och antingen atorvastatin 10 mg dagligen (n=5168) eller placebo (n=5137).

Den absoluta och relativa riskreduktionen med atorvastatin var enligt följande:

Händelse	Relativ riskreduktion (%)	Antal händelser (atorvastatin / placebo)	Absolut riskreduktion <sup>1</sup> (%)	p-värde
Fatal kranskärlssjukdom och ickefatal hjärtinfarkt	36	100 vs. 154	1,1	0.0005
Totala kardiovaskulära händelser och revaskulariseringsprocedurer	20	389 vs. 483	1,9	0.0008
Totala kranskärlshändelser	29	178 vs. 247	1,4	0.0006

<sup>1</sup> Baserat på skillnad i totala antalet händelser under en uppföljningsperiod på 3,3 år (medianvärde).

Total mortalitet och kardiovaskulär mortalitet reducerades inte signifikant (185/212 händelser, p=0,17 och 74/82 händelser, p=0,51). I subgruppsanalys av kön (81 % män, 19 % kvinnor) sågs en fördelaktig effekt av atorvastatin hos män men kunde inte bekräftas hos kvinnor, möjligen på grund av det låga antalet händelser i gruppen kvinnor. Den totala och kardiovaskulära mortaliteten var numeriskt högre hos kvinnliga patienter (38/30 och 17/12), men det var inte statistiskt signifikant. En signifikant behandlingsinteraktion sågs med antihypertensiv studiebehandling. Primär endpoint (fatal kranskärlssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt) reducerades signifikant av atorvastatin hos patienter som behandlades med amlodipin (HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008), men inte hos patienter som behandlade med atenolol (HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287).

Effekten av atorvastatin på fatal och icke-fatal kardiovaskulär sjukdom utvärderades även i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) hos patienter med typ 2 diabetes i åldern 40-75 år, utan tidigare kardiovaskulär sjukdom och med LDL-C  $\leq 4.14$  mmol/l (160 mg/dl) och TG  $\leq 6.78$  mmol/l (600 mg/dl). Alla patienter hade åtminstone en av följande riskfaktorer: hypertension, rökning, retinopati, mikroalbuminuri eller



makroalbuminuri.

Patienterna behandlades med antingen atorvastatin 10 mg dagligen (n=1428) eller placebo (n=1410) under 3,9 år (medianvärde).

Den absoluta och relativa riskreduktionen med atorvastatin var enligt följande:

Händelse	Relativ riskreduktion (%)	Antal händelser (atorvastatin / placebo)	Absolut riskreduktion <sup>1</sup> (%)	p-värde
Större kardiovaskulär händelse (fatal och icke-fatal akut hjärtinfarkt, tyst hjärtinfarkt, död i akut kranskärlssjukdom, instabil angina, CABG, PTCA, revaskularisering, stroke)	37	83 vs. 127	3,2	0.001
Hjärtinfarkt (fatal och icke-fatal akut hjärtinfarkt, tyst hjärtinfarkt)	42	38 vs. 64	1,9	0.007
Stroke (Fatal och icke-fatal)	48	21 vs. 39	1,3	0.0163

<sup>1</sup> Baserat på skillnad i totala antalet händelser under en uppföljningsperiod på 3,9 år (medianvärde). CABG = kranskärlskirurgi PTCA = perkutan transluminal kranskärlsangioplastik.

Ingen skillnad sågs i behandlingseffekt avseende patientens kön, ålder eller baselinevärdet av LDL-C. En fördelaktig trend sågs avseende mortalitetsförekomsten (82 dödsfall i placebogruppen/61 dödsfall i atorvastatingruppen, p=0,592).

#### Återkommande stroke

I studien Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL), utvärderades effekten av atorvastatin 80 mg dagligen jämfört med placebo vid stroke hos 4731 patienter som haft en stroke eller transitorisk iskemiskattack (TIA) inom de senaste 6 månaderna och utan kranskärlssjukdom (CHD). Av patienterna var 60 % manliga, 21-92 år gamla (genomsnitt 63 år), och hade en genomsnittlig LDL på 133 mg/dl (3,4 mmol/l) vid initiering av behandling. Det genomsnittliga LDL-C var 73 mg/dl (1,9 mmol/l) vid behandling med atorvastatin och 129 mg/dl (3,3 mmol/l) vid behandling med placebo. Genomsnittlig uppföljning var 4,9 år.

Atorvastatin 80 mg reducerade risken för primär endpoint fatal eller icke-fatal stroke med 15 % (HR 0,85; 95 % KI, 0,72-1,00; p=0,05 eller 0,84; 95 % KI, 0,71-0,99; p=0,03 efter justering av faktorer vid behandlingsstart) jämfört med placebo. Total mortalitet (alla orsaker) var 9,1 % (216/2365) för atorvastatin jämfört med 8,9 % (211/2366) för placebo.

Vid en post-hoc analys reducerade atorvastatin 80 mg incidensen av iskemisk stroke (218/2365, 9,2 % vs 274/2366, 11,6 %, p=0,01) och ökade incidensen av hemorragisk stroke (55/2365, 2,3 % vs 33/2366, 1,4 %, p=0,02) jämfört med placebo.

- Risken för hemorragisk stroke var ökad hos patienter som gick in i studien med en tidigare hemorragisk stroke (7/45 för atorvastatin jämfört med 2/48 för placebo; HR 4,06; 95 % KI,

0,84-19,57), och risken för ischemisk stroke var lika mellan grupperna (3/45 för atorvastatin jämfört med 2/48 för placebo; HR 1,64; 95 % KI, 0,27-9,82).

- Risken för hemorragisk stroke var ökad hos patienter som gick in i studien med en tidigare lakunär infarkt (20/708 för atorvastatin jämfört med 4/701 för placebo; HR 4,99; 95 % KI, 1,71-14,61), men risken för ischemisk stroke minskade också för dessa patienter (79/708 för atorvastatin jämfört med 102/701 för placebo; HR 0,76; 95 % KI; 0,57-1,02). Det är möjligt att den sammanlagda risken för stroke är ökad hos patienter med en tidigare lakunär infarkt som erhåller atorvastatin 80 mg dagligen.

Total mortalitet (alla orsaker) var 15,6 % (7/45) för atorvastatin jämfört med 10,4 % (5/48) för placebo i subgruppen av patienter med tidigare hemorragisk stroke. Total mortalitet var 10,9 % (77/708) för atorvastatin jämfört med 9,1 % (64/701) för placebo i subgruppen av patienter med tidigare lakunär infarkt.

### Pediatrik population

#### Heterozygot familjär hyperkolesterolemi hos barn i åldrarna 6–17 år

En öppen 8-veckorsstudie för att utvärdera farmakokinetiken och farmakodynamiken samt säkerheten och tolerabiliteten för atorvastatin har utförts på barn och ungdomar med genetiskt bekräftad heterozygot familjär hyperkolesterolemi och ett LDL-C-värde om  $\geq 4$  mmol/l vid baseline. Totalt 39 barn och ungdomar i åldrarna 6–17 år inkluderades i studien. Kohort A omfattade 15 barn i åldrarna 6–12 år i Tannerstadium 1. Kohort B omfattade 24 barn i åldrarna 10–17 år i Tannerstadium  $\geq 2$ .

I Kohort A gavs initialt 5 mg av atorvastatin dagligen som tuggtablett och i Kohort B gavs 10 mg dagligen av en tablettberedning. Atorvastatindosen fick dubbleras om en patient inte hade uppnått målvärdet för LDL-C om  $< 3,35$  mmol/l efter 4 veckor och om atorvastatin tolererades väl.

Medelvärdena för LDL-C, TC, VLDL-C och Apo B sjönk efter 2 veckor hos alla patienterna. För patienter vars dos dubblerades observerades ytterligare sänkningar redan vid den första bedömningen 2 veckor efter dosupptrappningen. De genomsnittliga procentuella sänkningarna av lipidparametrarna var likartade för båda kohorterna, oavsett om huruvida patienterna kvarstod på den initiala dosen eller om den initiala dosen hade dubblerats. Vid vecka 8, i genomsnitt, var den procentuella förändringen från baseline för LDL-C och TC cirka 40 % respektive 30 %, över exponeringsområdet.

I en andra öppen, enarmad studie rekryterades 271 pojkar och flickor med HeFH i åldern 6-15 år och behandlades med atorvastatin i upp till tre år. För att delta i studien krävdes bekräftad HeFH och ett LDL-C-värde vid baseline om  $\geq 4$  mmol/l (cirka 152 mg/dl). Studien omfattade 139 barn i Tannerstadium 1 (vanligen mellan 6 och 10 år). Doseringen av atorvastatin (en gång dagligen) inleddes med 5 mg (tuggtablett) hos barn under 10 år. Barn från 10 år och uppåt började med 10 mg atorvastatin (en gång dagligen). Alla barn kunde titreras till högre doser för att nå ett mål på  $< 3,35$  mmol/l LDL-C. Den genomsnittliga, viktade dosen för barn i åldern 6-9 år var 19,6 mg och den genomsnittliga, viktade dosen för barn från 10 år och uppåt var 23,9 mg.

Genomsnittligt (+/- SD) LDL-C-värde vid baseline var 6,12 (1,26) mmol/l, vilket är cirka 233 (48) mg/dl. Se tabell 3 nedan för slutliga resultat.

Data var förenliga med ingen läkemedelseffekt på någon av parametrarna för tillväxt och utveckling (dvs. längd, vikt, BMI, Tannerstadium, prövarens bedömning av generell mognad och utveckling) hos barn och ungdomar med HeFH som behandlades med atorvastatin under 3-årsstudien. Ingen prövarbedömd läkemedelseffekt noterades för längd, vikt, BMI per ålder eller per kön per besök.

TAULUKKO 3 Lipidsänkande effekter av atorvastatin hos ungdomar (flickor och pojkar) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (mmol/L)						
Tidpunkt	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Baseline	271	7,86(1,30)	6,12(1,26)	1,314(0,2663)	0,93(0,47)	1,42(0,28)**
Månad 30	206	4,95(0,77)*	3,25(0,67)	1,327(0,2796)	0,79(0,38)*	0,90(0,17)*
Månad 36/ET	240	5,12(0,86)	3,45(0,81)	1,308(0,2739)	0,78(0,41)	0,93(0,20)***

TC= totalt kolesterol; LDL-C = low density lipoprotein kolesterol-C; HDL-C = high density lipoprotein kolesterol-C; TG = triglycerider; Apo B = apolipoprotein B; "Månad 36/ET" inkluderade data från sista besöket för patienter som avslutade medverkan före den planerade tidpunkten vid 36 månader liksom fullständiga 36-månadersdata för patienter som slutförde 36 månaders medverkan; "\*\*" = Månad 30 N för denna parameter var 207; "\*\*\*" = Baseline N för denna parameter var 270; "\*\*\*\*" = Månad 36/ET N för denna parameter var 243; "#" = g/L för Apo B.

### Heterozygot familjär hyperkolesterolemi hos barn i åldrarna 10–17 år

I en dubbelblind, placebokontrollerad studie, följt av en öppen fas, randomiserades 187 pojkar och postmenarkeala flickor i åldrarna 10–17 år (medelålder 14,1 år) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi eller svår hyperkolesterolemi till behandling med atorvastatin (n=140) eller placebo (n=47) i 26 veckor. Därefter fick alla patienterna atorvastatin i 26 veckor. Doseringen av atorvastatin (en gång dagligen) var 10 mg under de första 4 veckorna, upptitrerat till 20 mg om LDL-C-nivån var >3,36 mmol/l. Atorvastatin sänkte signifikant plasmanivåerna av total-C, LDL-C, triglycerider och apolipoprotein B under den dubbelblinda 26-veckorsfasen. Ett medelvärde för LDL-C om 3,38 mmol/l (spännvidd 1,81–6,26 mmol/l) uppnåddes i atorvastatin-gruppen, jämfört med 5,91 mmol/l (spännvidd 3,93–9,96 mmol/l) i placebogruppen under den dubbelblinda 26-veckorsfasen.

Ytterligare en jämförande studie mellan atorvastatin och kolestipol på barn i åldrarna 10–18 år med hyperkolesterolemi visade att atorvastatin (n=25) orsakade en signifikant minskning av LDL-C vid vecka 26 (p<0,05) jämfört med kolestipol (n=31).

I en barmhärthetsstudie på patienter med svår hyperkolesterolemi (inklusive homozygot hyperkolesterolemi) fick 46 barn behandling med atorvastatin som titrerats med hänsyn till behandlingssvaret (vissa patienter fick 80 mg atorvastatin dagligen). Studien varade i 3 år och LDL-kolesterolvärdet sjönk med 36 %.

Långtidseffekten av atorvastatinbehandling i barndomen för att minska morbiditet och mortalitet i vuxen ålder har inte fastställts.

Den Europeiska läkemedelsmyndigheten har avfärdat skyldigheten att översända resultaten från atorvastatinstudier på barn yngre än 6 år vid behandling av heterozygot hyperkolesterolemi och på barn yngre än 18 år vid behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi, kombinerad (blandad) hyperkolesterolemi, primär hyperkolesterolemi samt för förebyggande av kardiovaskulära händelser (se avsnitt 4.2 för information om användningen på barn).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Atorvastatin absorberas snabbt efter peroral administrering. Maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) uppnås inom 1-2 timmar. Absorptionsgraden ökar proportionellt med given dos. Den relativa biotillgängligheten för atorvastatin-tabletter jämfört med (oral) lösning är 95-99 %. Den absoluta

biotillgängligheten av atorvastatin är ca 12 % medan den systemiska tillgängligheten av HMG-CoA reductashämmande aktivitet är ca 30 %. Den låga systemiska biotillgängligheten beror på presystemisk clearance i mag-tarmslemhinnan och/eller hepatisk första-passage-metabolism.

### Distribution

Distributionsvolymen är ca 381 liter och plasmaproteinbindningsgraden för atorvastatin är  $\geq 98$  %.

### Biotransformation

Atorvastatin metaboliseras via cytokrom P450 3A4 till orto- och parahydroxylerade derivat samt olika beta-oxiderade produkter. Förutom andra vägar metaboliseras dessa produkter vidare via glukuronidering. *In vitro* har orto- och parahydroxylerade metaboliter en hämmande effekt på HMG-CoA reductas motsvarande den för atorvastatin. Cirka 70 % av cirkulerande HMG-CoA reductashämmande aktivitet kan tillskrivas aktiva metaboliter.

### Eliminering

Atorvastatin elimineras primärt via gallan efter hepatisk och/eller extrahepatisk metabolism. Enterohepatisk recirkulation tycks inte förekomma i någon större utsträckning. Halveringstiden för atorvastatin i plasma är ca 14 timmar. Halveringstiden för HMG-CoA reductashämning är 20-30 timmar på grund av närvaro av aktiva metaboliter.

Atorvastatin är substrat till de hepatiska transportproteinerna, organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1) och 1B3 (OATP1B3). Metaboliter av atorvastatin är substrat till OATP1B1. Atorvastatin är också ett substrat till *multi-drug resistance protein 1* (MDR1) och bröstcancerresistensprotein (BCRP), vilket kan begränsa atorvastatins absorption i tarmen och utsöndring via gallan.

### Särskilda patientgrupper

Äldre: Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter är högre hos friska äldre individer än hos yngre vuxna, medan den lipidreglerande effekten är jämförbar med den som ses hos yngre patientgrupper.

Pediatrisk population: I en öppen 8-veckorsstudie på barn i åldrarna 6–17 år, i Tannerstadium 1 (n=15) och Tannerstadium  $\geq 2$  (n=24), med heterozygot familjär hyperkolesterolemi och ett LDL-C-värde vid baseline om  $\geq 4$  mmol/L, fick patienterna atorvastatin i form av tuggtablett 5 mg eller 10 mg respektive filmdragerade tablett 10 mg eller 20 mg en gång dagligen. Kroppsvikten var den enda signifikanta kovariaten i PK-modellen för atorvastatingruppen. Apparent oralt clearance av atorvastatin hos barn tycktes likartad clearance hos vuxna vid allometrisk skalning efter kroppsvikt. Konsekventa minskningar av LDL-C och TC observerades över exponeringsområdena för atorvastatin och o-hydroxiatorvastatin.

Kön: Koncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter hos kvinnor skiljer sig från den hos män (Kvinnor  $C_{\max}$  ca 20 % högre, AUC ca 10 % lägre). Dessa skillnader saknar klinisk betydelse och resulterade inte i någon kliniskt signifikant skillnad i den lipidreglerande effekten mellan kvinnor och män.

Nedsatt njurfunktion: Njursjukdom påverkar varken plasmakoncentrationer eller lipideffekter av atorvastatin och dess aktiva metaboliter.

Nedsatt leverfunktion: Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter ökar

markant (ca 16-faldig ökning av  $C_{max}$  och 11-faldig ökning av AUC) hos patienter med kronisk alkoholinducerad leverskada (Childs-Pugh B).

SLCO1B1-polymorfism: Leverns upptag av alla HMG-CoA reductashämmare inklusive atorvastatin, involverar OATP1B1-transportören. Hos patienter med SLCO1B1-polymorfism finns det en risk för ökad exponering för atorvastatin, vilket kan leda till en ökad risk för rabdomyolys (se avsnitt 4.4). Polymorfism i genen som kodar OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) är förenad med en 2,4-faldigt högre atorvastatinexponering (AUC) än hos personer utan denna genotypvariant (c.521TT). För dessa patienter är ett genetiskt nedsatt upptag i levern av atorvastatin också tänkbart. Möjliga konsekvenser avseende effekten är okänd.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I fyra *in vitro*-studier samt i en *in vivo*-studie har inga mutagena eller klastogena egenskaper hos atorvastatin kunnat påvisas. Atorvastatin är ej karcinogent hos råttor, men höga doser hos mus (vilket resulterade i 6-11 faldig ökning av  $AUC_{0-24 \text{ timmar}}$  som nåddes hos människor vid den högsta rekommenderade dosen) visade hepatocellulära adenom hos hannar och hepatocellulära carcinom hos honor.

Det finns belägg från djurexperimentella studier att HMG-CoA reductashämmare kan påverka utvecklingen hos embryon och foster. Atorvastatin visade ingen effekt på fertiliteten och var inte teratogent hos råttor, kanin och hund, däremot sågs fetal toxicitet vid maternellt toxiska doser hos råttor och kanin. Utvecklingen av rättans avkomma försenades och den post-natala överlevnaden minskade då mödrarna exponerats för höga doser av atorvastatin. Det finns belägg för placentapassage hos råttor. Hos råttor liknar plasmakoncentrationen av atorvastatin dem i mjölk. Det är inte känt om atorvastatin eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Tablettkärna:

Natriumhydroxid  
Natriumlaurylsulfat  
Hydroxipropylcellulosa  
Laktosmonohydrat  
Mikrokristallin cellulosa  
Kroskarmellosnatrium  
Krosprovidon  
Magnesiumstearat

#### Dragéhölje:

Polyvinylalkohol  
Titandioxid (E 171)  
Makrogol 3000  
Talk

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.  
Inga särskilda temperaturanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackning (OPA/Alu/PVC-Alu folie): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 filmdragerade tabletter i en ask.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

10 mg: 23449

20 mg: 23450

40 mg: 23451

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 25.09.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 13.03.2013

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

11.05.2022