

# 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 mg	113,8 mg	227,6 mg

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 lääkkeettömällä keinoilla ei ole saavutettu riittävää 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 hoitosuositusten 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 (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 rabdomyolyysiksi. Rabdomyolyysi on mahdollisesti hengenvaarallinen tila, jolle on luonteenomaista huomattavasti suurentunut seerumin kreatiinikinaasi (S-CK) -arvo (yli 10 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempi), myoglobinemia ja myoglobinuria, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan.

## Ennen hoitoa

Varovaisuutta on noudatettava atorvastatiinin määräämisessä potilaille, joilla on rabdomyolyysille 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 rabdomyolyysille 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 mittaus

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 sairaudentunne 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 ja HIV-proteasasin 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 (bosepreviiri, telapreviiri, elbasviiri/gratsopreviiri), erytromysiinin, niasiinin tai etsetimibin kanssa. Jos mahdollista, tulisi muiden (toisiinsa vaikuttamattomien) lääkeaineiden käyttöä harkita.

Joillakin statiineilla annetun hoidon aikana tai jälkeen ilmenevästä immuunivälitteisestä nekrotisoivasta myopatiasta (IMNM:stä) on saatu ilmoituksia hyvin harvoin. IMNM:n kliinisiä merkkejä ovat pysyvä proksimaalinen lihasheikkous ja seerumin kreatiiniinikinaasipitoisuuden suureneminen, ja nämä oireet ovat pysyviä statiinihoidon lopettamisesta huolimatta.

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).

Atorvastatiinin ja fusidiinihapon samanaikaista käyttöä ei suositella. Siksi atorvastatiinin käytön tilapäinen keskeyttäminen saattaa olla tarpeen fusidiinihappohoidon aikana (ks. kohta 4.5).

#### 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 piteuden 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 laktaasipuutos 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 myopatariski 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/gratsopreiviiri) ja HIV-proteasainestäjien 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). Myopatariskin 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 enimmäisannosta 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 kuitenkin tunneta. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilasta on seurattava huolellisesti tehon varmistamiseksi.

#### Kuljettajien estäjät

Kuljettajaproteiinien estäjät (esim. siklosporiini) voivat lisätä systeemistä altistusta atorvastatiinille (ks.

taulukko 1). Kuljettajaproteiinien eston vaikutuksia atorvastatiinipitoisuuksiin maksassa ei tunneta. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, annoksen pienentämistä ja potilaan kliininen seuranta on suositeltavaa tehon varmistamiseksi (ks. taulukko 1).

#### Gemfibrotsiili/fibraattijohdokset

Fibraattien käyttöön ainoana lääkkeenä voi toisinaan liittyä lihaksiin kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten rabdomyolyyssia. 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 rabdomyolyyssia. 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 lipidi vaikutukset olivat suuremmat, kun atorvastatiinia ja kolestipolia käytettiin samanaikaisesti kuin käytettäessä jompaa kumpaa lääkeainetta yksinään.

#### Fusidiinihappo

Atorvastatiinin ja fusidiinihapon yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Kuten muillakin statiineilla, lihaksiin kohdistuvia vaikutuksia (esim. rabdomyolyyssia) on raportoitu markkinoille tulon jälkeen, kun atorvastatiinia ja fusidiinihappoa käytettiin samanaikaisesti. Mekanismia ei tunneta. Potilaita on seurattava tarkoin ja atorvastatiinihoidon väliaikainen keskeyttäminen voi olla tarpeen.

#### 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 kumariinijohdoksia, 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 / ritonaviiri 200 mg x 2, 8 vrk ajan (päivät 14–21)	40 mg päivänä 1, 10 mg päivänä 20	9,4	Jos samanaikainen 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	
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-	1,37	Atorvastatiinin ja



	annos		suurien greippimehumäärien samanaikaista nauttimista ei suositella.
Diltiatseeemi 240 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	40 mg kerta-annos	1,51	Diltiatseemihoidon 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 alumiinihydroksidia 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 rifampisiin 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.
Elbasviiri 50 mg x 1/vrk /	10 mg kerta-	1,95	Atorvastatiinin

gratsopreviiri 200 mg x 1/vrk, 13 vrk ajan	annos		päivittäinen annos ei saa ylittää 20 mg:aa samanaikaisen elbasviiriä tai gratsopreviiriä sisältävän hoidon 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 orthohydroksimetaboliitin 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 (samaa 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 ehkäisy menetelmää 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 koneiden käyttökykyyn**

Atorvastatin Krka -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Kliinisistä, lumelääkekontrolloiduista atorvastatiinitutkimuksista kertyneiden 16 066 potilaan (8 755 atorvastaiinipotilasta 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 kudos

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, jännesaairaus, jonka komplikaationa joskus jänteen repeämä

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 valkosoluluteestissä

Muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin atorvastatiinin on ilmoitettu suurentavan seerumin transaminaasiarvoja. Muutokset olivat tavallisesti vähäisiä ja ohimeneviä eivätkä vaatineet hoidon

keskeyttämistä. Kliinisesti huomattavaa seerumin transaminaasiarvojen suurenemista (arvo yli 3 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suuremmat) ilmeni 0,8 % :lla atorvastatiinipotilaista. Arvojen suureneminen oli kaikilla potilailla annoksesta riippuvaista ja korjaantuvaa.

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

### Pediatriset potilaat

Atorvastatiinilla hoidetuilla 10–17-vuotiailla pediatriisilla potilailla haittavaikutusprofiili oli yleisesti samankaltainen kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. Yleisimmät molemmissa ryhmissä havaitut haittavaikutukset, riippumatta syuseuraussuhteen arvioinnista, olivat infektiota. 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 pediatriisilla potilailla samanlainen kuin atorvastatiinin tunnettu turvallisuusprofiili aikuisilla potilailla.

Lääketurvatietokannassa on tiedot 520 pediatriisesta 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 interstiaalinen 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–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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 kolesterolit 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 kolesterolin- 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 aikuistyypin 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-kolesterolin 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  $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl  $\pm$ 30) lähtötason arvosta 3,89 mmol/l  $\pm$ 0,7 (150 mg/dl  $\pm$ 28) ja pravastatiiniryhmässä keskimäärin arvoon 2,85 mmol/l  $\pm$ 0,7 (110 mg/dl  $\pm$ 26) lähtötason arvosta 3,89 mmol/l  $\pm$ 0,7 (150 mg/dl  $\pm$ 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-aaltointfarkti 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 kohonnuttu verenpainetta sairastaneilla potilailla ei ollut esitiedoissaan sydäninfarktia eikä hoitoa rasisintakipuun. Potilaiden kokonaiskolesteroliarvot olivat  $\leq$  6,5 mmol/l (251 mg/dl). Kaikilla potilailla oli vähintään kolme seuraavista ennalta määritellyistä sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöistä: miessukupuoli, ikä  $\geq$  55 vuotta, tupakointi, diabetes, sepelvaltimotauti ensimmäisen asteen sukulaisella, kokonaiskolesteroli-/HDL-kolesteroliarvo  $>$  6, perifeerinen valtimosairaus, vasemman kammion hypertrofia, aiempi

aivoverisuonitapahtuma, spesifinen EKG-poikkeavuus, proteinuria/albuminuria. Vain osalla tutkimukseen otetuista potilaista riski saada sydän- ja verisuonitautitapahtuma ensimmäisen kerran oli arvion mukaan suuri.

Potilaat saivat verenpainetta alentavaa lääkitystä (joko amlodipiini- tai atenololihoitoa) ja joko 10 mg atorvastatiinia päivittäin (n=5168) tai lumelääkettä (n=5137).

Atorvastatiinin vaikutus absoluuttisen ja suhteellisen riskin vähenemiseen:

<b>Tapahtuma</b>	<b>Suhteellisen riskin vähenemä (%)</b>	<b>Tapahtumien lukumäärä (atorvastatiini vs. lumelääke)</b>	<b>Absoluuttisen riskin vähenemä<sup>1</sup> (%)</b>	<b>p-arvo</b>
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 ≤ 4,14 mmol/l (160 mg/dl) ja triglyseridiarvo ≤ 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:

<b>Tapahtuma</b>	<b>Suhteellisen riskin</b>	<b>Tapahtumien lukumäärä</b>	<b>Absoluuttisen riskin</b>	<b>p-arvo</b>
------------------	----------------------------	------------------------------	-----------------------------	---------------



	<b>vähenevä (%)</b>	<b>(atorvastatiini vs. lumelääke)</b>	<b>vähenevä<sup>1</sup> (%)</b>	
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 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 yksihaarisessa tutkimuksessa 271 iältään 6–15-vuotiasta 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 heterotsygoottinen 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.

Heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia 10–17-vuotiailla pediatriisilla potilailla  
Kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun tutkimukseen, jota seurasi avoin vaihe, osallistui 187 heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata (FH) tai vaikeaa hyperkolesterolemiata sairastavaa 10–17-vuotiaista (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 merkitsevästi 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 merkitsevästi atorvastatiiniryhmässä (n=25) 26 viikon jälkeen (p < 0,05) verrattuna kolestipoliryhmään (n=31).

Erityislupatutkimukseen, joka tehtiin vaikeaa hyperkolesterolemiata (homotsygoottinen hyperkolesterolemia mukaan lukien) sairastavilla potilailla, osallistui 46 pediatriasta potilasta. He saivat atorvastatiinia, jonka annos säädettiin vasteen 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 heterotsygoottisen hyperkolesterolemiata hoidossa tai alle 18 vuoden ikäisille lapsille homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemiata, kombinoidun hyperkolesterolemiata ja primaarisen hyperkolesterolemiata hoidossa sekä sydän- ja verisuonitautitapahtumien ehkäisyssä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta annettu atorvastatiini imeytyy nopeasti. Enimmäispitoisuudet plasmassa (C<sub>max</sub>) saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa. Imeytyneen atorvastatiinin määrä suurenee suhteessa atorvastatiiniannokseen.

Kalvopäällysteisen atorvastatiinitabletin biologinen hyötyosuus on 95–99 % oraaliuokseen 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 beetaoksidatioyhdisteiksi. 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 sapen kautta.

#### Erityispotilasryhmät

##### *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 perinnällinen 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 pediatria potilailla samanlaiselta kuin aikuisilla. LDL-kolesterolin ja kokonaiskolesterolipitoisuuksien havaittiin pienenevän yhdenmukaisesti kaikilla atorvastatiini- ja o-hydroksiatorvastatiinialtistuksilla.

##### *Sukupuoli:*

Naisten elimistössä atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa eroavat miesten elimistössä mitatuista pitoisuuksista: naisilla  $C_{\max}$  on noin 20 % suurempi ja AUC noin 10 % pienempi

kuin miehillä. Näillä eroilla ei ollut kliinistä merkitystä, eivätkä ne aiheuttaneet kliinisesti merkittäviä eroja lipidivaikutuksissa miesten ja naisten välillä.

#### Munuaisten vajaatoiminta:

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

#### Maksan vajaatoiminta:

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

#### SLCO1B1-polymorfismi:

OATP1B1-sisäänkuljettajaproteiini osallistuu kaikkien HMG-CoA-reduktaasinstäjäjen, myös atorvastatiinin, soluunottoon hepatosyytteihin. Potilaat, joilla on SLCO1B1-polymorfismi, atorvastatiinihoito voi suurentaa riskiä atorvastatiinialtistukselle, 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 maksasoluadenoomia 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 pakkauskoot**

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC-alumiinifolio): 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 NUMERO(T)**

10 mg: 23449  
20 mg: 23450  
40 mg: 23451

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.9.2008  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13.3.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

6.3.2019