

# 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).

Apuaineet:

	10 mg:n tabletit	20 mg:n tabletit	40 mg:n tabletit
Laktoosi	54,05 mg	108,1 mg	216,2 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

10 mg tabletit: Valkoinen, pyöreä, hieman kupera, viistoreunainen tabletti.

20 mg tabletit: Valkoinen, pyöreä, hieman kupera, viistoreunainen tabletti.

40 mg tabletit: Valkoinen, pyöreä, hieman kupera, viistoreunainen tabletti.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Hyperkolesterolemia

Atorvastatin Krka on tarkoitettu plasman suurentuneiden kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli-, apolipoproteiini B- ja triglyseridipitoisuuksien pienentämiseen ruokavaliohoitoon yhdistettynä potilaille, joilla on primaarinen hyperkolesterolemia (mukaan lukien heterotsygoottinen, perinnöllinen hyperkolesterolemia), polygeeninen hyperkolesterolemia tai kombinoitunut hyperlipidemia (Fredriksonin luokitus, tyypit IIa ja IIb), kun ruokavalion muutoksilla tai muilla lääkkeettömillä keinoilla ei ole saavutettu riittävää vastetta.

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

## Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

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

### **4.2 Annostus ja antotapa**

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

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

Tavallinen aloitusannos on 10 mg vuorokaudessa kerta-annoksena. Annosta muutetaan neljän viikon tai sitä pitemmin välein. Enimmäisannos on 80 mg/vrk kerta-annoksena. Yli 20 mg:n vuorokausiannoksien käyttöä alle 18-vuotiaille ei ole tutkittu.

Päivittäinen atorvastatiiniannos otetaan kerta-annoksena. Annoksen voi ottaa mihin vuorokaudenaikaan tahansa joko aterian yhteydessä tai aterioiden välillä.

Suun kautta.

Voimassa olevat yksimieliset ohjeistukset tulee ottaa huomioon laadittaessa hoidon tavoitteet kullekin potilaalle.

#### Primaarinen hyperkolesterolemia ja kombinoitunut hyperlipidemia

Suurimmalle osalle potilaista sopiva 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 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

Homotsygoottisessa familiaalisessa hyperkolesterolemiassa annos on 10 - 80 mg/vrk. Atorvastatiinia annetaan muiden veren rasva-arvoja alentavien hoitojen (esim. LDL-afereesi) ohella tai jos muita hoitoja ei ole käytettävissä.

Atorvastatiinia on tutkittu 64 potilaan erityislupatutkimuksessa. Näistä potilaista 46:sta oli saatavilla varmistetut LDL-reseptoreiden määritystulokset. Näillä 46 potilaalla LDL-kolesteroli laski keskimäärin 21 %, kun atorvastatiiniannos oli enintään 80 mg/vrk.

## Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

Munuaissairaus ei vaikuta atorvastatiinin pitoisuuteen plasmassa eikä Atorvastatin Krkan lipidivaikutuksiin, joten annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnassa.

## Maksan vajaatoiminta

Atorvastatin Krkaa 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).

## lääkät potilaat

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

## Lapset

Kokemusta valmisteen pediatriisesta käytöstä on vain pienellä joukolla lapsia, jotka sairastavat vaikeaa dyslipidemiaa, kuten homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa (ks. kohta 5.1). Lasten kehityksen turvallisuusseuranta ei ole tehty.

Lapsia tulee hoitaa Atorvastatin Krkalla ainoastaan erikoislääkärin määräyksestä.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Atorvastatin Krkaa ei saa antaa potilaalle:

- jolla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- jolla on aktiivinen maksasairaus tai tuntemattomasta syystä pysyvästi suurentuneet (yli 3 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suuremmat) seerumin transaminaasiarvot
- jolla on lihassairaus
- joka on raskaana
- joka imettää
- joka on hedelmällisessä iässä oleva nainen eikä käytä asianmukaista raskaudenehkäisy menetelmää

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

### Maksavaikutukset

Maksan toimintakokeet tulee tehdä ennen hoidon aloittamista, säännöllisin väliajoin hoidon aikana sekä silloin, jos potilaalle ilmaantuu maksavaurioihin viittaavia merkkejä tai oireita. 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).

Varovaisuutta tulee noudattaa Atorvastatin Krkan käytössä potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia ja/tai joilla on anamneesissa maksasairaus.

### Aivohalvauksen ehkäisy SPARCL-hoidolla

Aivohalvauksen eri alatyypin "post-hoc"-analyysissä potilailla, joilla oli ollut äskettäin aivohalvaus tai TIA-kohtaus, mutta ei anamneesissa sepelvaltimotautia, havaittiin, että aivoverenvuotojen määrä oli suurempi 80 mg atorvastatiinia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Riski oli erityisen suuri niillä potilailla, joilla oli anamneesissa aivoverenvuoto tai lukuunainfarkti tutkimuksen alkaessa. Atorvastatiinihoidon (80 mg) riski-hyötysuhde on tuntematon näillä potilailla ja aivoverenvuodon 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 rhabdomyolyyksiksi. Rhabdomyolyyssi on mahdollisesti hengenvaarallinen tila, jolle on

luonteenomaista huomattavasti suurentunut seerumin kreatiinikinaasi (S-CK) -arvo (yli 10 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempi), myoglobiemia ja myoglobiuria, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan.

#### *Ennen hoitoa*

Varovaisuutta on noudatettava atorvastatiinin määräämisessä potilaille, joilla on rbdomyolyysille 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
- jos potilas on yli 70-vuotias, mittauksen tarpeellisuutta on arvioitava sen mukaan, onko hänellä muita rbdomyolyysille altistavia tekijöitä.

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 mittaust*

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 uudestaan 5 - 7 päivän kuluttua tulosten varmistamiseksi.

#### *Hoidon aikana*

- Potilasta tulee pyytää ilmoittamaan heti, jos hänellä ilmenee lihaskipua, -krampeja 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 rbdomyolyysi.

Rbdomyolyysin riski suurenee, jos atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti tiettyjen lääkeaineiden kanssa, joihin kuuluvat syklosporiini, erytromysiini, klaritromysiini, itrakonatsoli, ketokonatsoli, nefatsodoni, nikotiinihappo, gemfibrotsiili, muut fibraatit ja HIV-proteaasin estäjät (ks. kohdat 4.5. ja 4.8). Myopatian riski voi myös suurentua, jos atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti etsetimibin kanssa. Jos mahdollista, tulisi muiden (toisiinsa vaikuttamattomien) lääkeaineiden käyttöä harkita. Niissä tapauksissa, joissa näiden edellä mainittujen lääkeaineiden samanaikainen annostelu atorvastatiinin kanssa on tarpeellista, hoidon hyödyt ja riskit on harkittava tarkoin. Matalampaa atorvastatiinin aloitusannosta tulee käyttää potilaille, jotka saavat samanaikaisesti lääkeaineita, joilla on atorvastatiinin plasmapitoisuutta kohottava vaikutus. Käytettäessä syklosporiinia, klaritromysiiniä ja itrakonatsolia samanaikaisesti atorvastatiinin kanssa, tulee harkita matalamman atorvastatiinimaksimiannoksen käyttöä. Lisäksi potilaan kliinisen tilan seuranta suositellaan (ks. kohta 4.5).

Yli 52 viikkoa kestävä hoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla, eikä vaikutuksia pitkän aikavälin kardiovaskulaarisiin seurauksiin tunneta.

Atorvastatiinin vaikutuksia alle 10-vuotiaisiin lapsiin tai tyttöihin, joiden kuukautiset eivät vielä ole alkanet, ei ole tutkittu.

Pitkäaikaisia vaikutuksia kognitiiviseen kehitykseen, kasvuun ja puberteetin kypsymiseen ei tunneta.

#### Interstitiaalinen keuhkosairaus

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

Atorvastatin Krka sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

Myopatian riski suurenee, jos HMG-CoA-reduktaasin estäjiä annetaan samanaikaisesti syklosporiinin, fibraattien, makrolidiantibioottien (myös erytromysiinin), atsolytyyppisten sienilääkkeiden, HIV-proteasasin estäjien tai nikotiinihapon kanssa. Joissain harvinaisissa tapauksissa näiden lääkkeiden yhteiskäytöstä on seurannut rhabdomyolyysi, johon on liittynyt myoglobiniuriasta johtuva munuaisten vajaatoiminta. Niissä tapauksissa, joissa näiden edellä mainittujen lääkeaineiden samanaikainen annostelu atorvastatiinin kanssa on tarpeellista, hoidon hyödyt ja riskit on harkittava tarkoin. 10 mg atorvastatiinia kerran vuorokaudessa tulee käyttää aloitusannoksena potilaille, jotka saavat samanaikaisesti lääkeaineita, joilla on atorvastatiinin plasmapitoisuutta kohottava vaikutus. Käytettäessä syklosporiinia, klaritromysiiniä ja itrakonatsolia samanaikaisesti atorvastatiinin kanssa, tulee harkita matalamman atorvastatiinimaksimiannoksen käyttöä (ks. alla ja kohta 4.2). Matalimman tehokkaan atorvastatiiniannoksen löytämiseksi tulee rasva-arvoja tarkkailla (ks. kohta 4.4).

#### Sytokromi P450 3A4:n estäjät

Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4:n vaikutuksesta. Yhteisvaikutuksia saattaa ilmetä, jos atorvastatiinia annetaan samanaikaisesti sytokromi P450 3A4:n estäjien kanssa (esim. syklosporiini, makrolidiantibiootit (kuten erytromysiini ja klaritromysiini), nefatsodoni, atsolytyyppiset sienilääkkeet (kuten itrakonatsoli) ja HIV-proteasasin estäjät). Samanaikainen anto voi suurentaa plasman atorvastatiinipitoisuuksia. Siksi atorvastatiinin yhteiskäytössä edellä mainitunlaisten lääkeaineiden kanssa on noudatettava erityistä varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

#### Kuljettajaproteiinien estäjät

Atorvastatiini ja sen metaboliitit ovat kuljettajaproteiinien OATP1B1:n ja P-glykoproteiinin substraatteja. Näiden kuljettajaproteiinien estäjät (esim. syklosporiini) voivat suurentaa atorvastatiinin biologista hyötyosuutta. Atorvastatiinin 10 mg ja syklosporiinin 5,2 mg/kg/vrk samanaikainen annostelu johti 8,7-kertaiseen atorvastatiinin AUC-arvoon. Niissä tapauksissa, joissa atorvastatiinin ja syklosporiinin samanaikainen käyttö on tarpeellista, atorvastatiinin annos ei tule ylittää 10 mg:aa vuorokaudessa.

#### Erytromysiini, klaritromysiini

Atorvastatiinin (80 mg x 1/vrk) ja tunnettujen sytokromi P450 3A4:n estäjien, erytromysiinin (500 mg x 4/vrk) ja klaritromysiinin (500 mg x 2/vrk), samanaikaiseen käyttöön liittyi plasman atorvastatiinipitoisuuden suureneminen. Atorvastatiinin AUC-arvo lisääntyi 33 % annosteltaessa samanaikaisesti erytromysiiniä ja oli 4,4-kertainen annosteltaessa samanaikaisesti klaritromysiiniä. Niissä tapauksissa, joissa atorvastatiinin ja klaritromysiinin samanaikainen käyttö on tarpeellista, suositellaan käytettäväksi matalampaa atorvastatiinin ylläpitoannosta. Atorvastatiiniannoksen ylittäessä 40 mg on potilaan kliinistä tilaa tarkkailtava asianmukaisesti.

#### Itrakonatsoli

Samaan aikaan annettuna 40 mg atorvastatiinia ja 200 mg x 1/vrk itrakonatsolia 2,5-3,3 kertaisti atorvastatiinin AUC-arvon. Niissä tapauksissa, joissa atorvastatiinin ja itrakonatsolin samanaikainen käyttö on tarpeellista, atorvastatiinin ylläpitoannos ei tule ylittää 40 mg:aa vuorokaudessa. Niille potilaille, jotka normaalisti vaativat 80 mg:n atorvastatiiniannoksen, tulee joko vähentää atorvastatiiniannosta itrakonatsolihoitoon ajaksi tai vaihtoehtoisesti (lyhyen itrakonatsolikuurin ollessa kyseessä) harkita atorvastatiinihoidon väliaikaista keskeyttämistä.

#### Proteaasineestäjät

Atorvastatiinin ja sytokromi P450 3A4:n estäjinä tunnettujen proteaasineestäjien samanaikaiseen antoon liittyy noin kaksinkertainen plasman atorvastatiinipitoisuuksien suureneminen. Matalimman tehokkaan atorvastatiiniannoksen löytämiseksi tulee rasva-arvoja tarkkailla.

#### Diltiatseemihydrokloridi

Samaan aikaan annettuna 40 mg atorvastatiinia ja 240 mg diltiatseemia kasvatti atorvastatiinin AUC-arvoa 51 %. Diltiatseemihoidon alettua ja annoslisäysten jälkeen tulee näiden potilaiden kliinistä tilaa tarkkailla asianmukaisesti.

#### Greippimehu

Greippimehu sisältää ainakin yhden aineosan, joka estää CYP3A4:ää ja voi suurentaa CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa. 240 ml greippimehua päivittäin suurensi atorvastatiinin AUC-arvoa 37 % ja pienensi aktiivisen ortohydroksimetaboliitin AUC-arvoa 20,4 %. Suuret greippimehumäärät (yli 1,2 litraa päivittäin 5 päivän ajan) suurensivat kuitenkin atorvastatiinin AUC-arvon 2,5-kertaiseksi ja aktiivisten HMG-CoA-reduktaasin estäjien (atorvastatiini ja metaboliitit) AUC-arvot 1,3-kertaisiksi. Siksi atorvastatiinin ja suurien greippimehumäärien samanaikaista nauttimista ei suositella.

#### Sytokromi P450 3A4:n induktorit

Atorvastatiinin ja sytokromi P450 3A4:n induktoreiden (esim. efavirensin, rifampisiinin tai mäkikuisman) samanaikainen anto voi johtaa vaihtelevasti atorvastatiinin plasmapitoisuuden pienenemiseen.

Rifampisiinin kaksoisyhteisvaikutuksen (sytokromi P450 3A4 indusoinnin ja kuljettajaproteiini OATP1B1:n hepatosyyttisen takaisinoton eston) takia suositellaan atorvastatiinin ja rifampisiinin samanaikaista annostelua. Atorvastatiinin viivästettyyn annosteluun rifampisiiniannoksen jälkeen on liittynyt atorvastatiinin plasmapitoisuuksia huomattavaa laskua.

#### Verapamiili ja amidaroni

Yhteisvaikutustutkimuksia atorvastatiinilla ja verapamiililla tai amidaronilla ei ole tehty. Sekä verapamiili että amidaroni estävät CYP3A4 aktiivisuutta ja samanaikaisesti atorvastatiinin kanssa annosteltaessa voivat johtaa atorvastatiinin AUC-arvon nousuun. Matalimman tehokkaan atorvastatiiniannoksen löytämiseksi tulee rasva-arvoja tarkkailla.

#### Etsetimibi

Etsetimibin käyttöön liittyy myopatian mahdollisuus. Atorvastatiinin ja etsetimibin samanaikaiseen käyttöön voi näin ollen liittyä lisääntynyt myopatian riski.

#### Muu samanaikainen lääkitys

##### *Gemfibrotsiili/fibraatit*

Fibraattien käyttöön liittyy toisinaan myopatian mahdollisuus. Atorvastatiinin ja fibraattijohdannaisien samanaikaiseen käyttöön voi näin ollen liittyä lisääntynyt riski atorvastatiinin aikaansaaman myopatian puhkeamiseen (ks. kohta 4.4). Atorvastatiinin ja gemfibrotsiilin (600 mg x 2/vrk) samanaikainen annostelu nosti atorvastatiinin AUC-arvoa 24%.

### *Digoksiini*

Toistuvasti otettujen digoksiiniannosten ja 10 mg atorvastatiiniannosten samanaikainen anto ei vaikuttanut plasman vakaan tilan digoksiinipitoisuuksiin. Digoksiinipitoisuudet suurensivat kuitenkin noin 20 %, kun digoksiinin kanssa annettiin samanaikaisesti 80 mg atorvastatiinia vuorokaudessa. Tämä yhteisvaikutus johtuu solukalvon kuljettajaproteiinin, P-glykoproteiinin, estosta. Digoksiinilla hoidettuja potilaita on seurattava asianmukaisesti.

### *Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet*

Suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen ja atorvastatiinin samanaikainen käyttö suurensi plasmassa noretisteroni- ja etinyyliestradiolipitoisuuksia. Suurentuneet pitoisuudet on otettava huomioon, kun määritetään suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen annosta.

### *Kolestipoli*

Kun atorvastatiinin kanssa annettiin samanaikaisesti kolestipolia, atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa olivat pienempiä (noin 25 %). Lipidivaikutukset olivat kuitenkin suuremmat atorvastatiinin ja kolestipolin samanaikaisessa käytössä kuin annettaessa jompaakumpaa lääkevalmistetta yksinään.

### *Antasidit*

Suun kautta otettavien magnesium- ja aluminiumhydroksidia sisältävien antasididispersioiden ja atorvastatiinin samanaikainen anto pienensi atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuutta plasmassa noin 35 %. Tämä ei kuitenkaan vaikuttanut LDL-kolesterolipitoisuuden pienenemiseen.

### *Varfariini*

Atorvastatiinin ja varfariinin samanaikainen anto lyhensi hieman protrombiiniaikaa hoidon ensimmäisinä päivinä, mutta arvot palautuivat normaalitasolle 15 päivän kuluessa. Varfariinia saavia potilaita on kuitenkin tarkkailtava huolellisesti, jos heidän hoitoonsa lisätään Atorvastatin Krka.

### *Fenatsoni*

Toistuvasti otettujen atorvastatiini- ja fenatsoniannosten samanaikainen anto vaikutti fenatsonin puhdistumaan vain vähän tai ei lainkaan.

### *Simetidiini*

Simetidiinillä ja atorvastatiinilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa ei todettu yhteisvaikutuksia.

### *Amlodipiini*

Kahden lääkkeen yhteisvaikutustutkimuksessa atorvastatiinin (80 mg) ja amlodipiinin (10 mg) samanaikainen annostelu nosti atorvastatiinin AUC-arvoa 18 % terveillä vapaaehtoisilla.

### *Muut*

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

## **4.6 Raskaus ja imetys**

Atorvastatin Krkaa ei saa käyttää raskaus- tai imetysaikana. Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää asianmukaista raskauden ehkäisymenetelmää. Atorvastatiinin turvallisuutta raskauden tai imetyksen aikana ei ole vielä osoitettu.

Eläintutkimukset viittaavat siihen, että HMG-CoA-reduktaasin estäjät saattavat vaikuttaa alkion- ja sikiönkehitykseen. Kun rottaemoille annettiin atorvastatiinia yli 20 mg/kg/vrk (kliininen systeeminen altistus), rotanpoikasten kehitys viivästy ja postnataalinen eloonjääneisyys väheni.

Rotilla atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa ovat samaa luokkaa kuin sen pitoisuudet maidossa. Ei tiedetä, erittykö tämä lääkevalmiste tai sen metaboliitit äidinmaitoon.

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

Atorvastatin Krkalla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Tavallisimmat odotettavissa olevat haittavaikutukset ovat pääasiassa maha-suolikanavaan liittyviä, kuten ummetus, ilmavaivat, dyspepsia, vatsakipu, ja ne helpottuvat tavallisesti hoidon jatkuessa.

Kliinisissä tutkimuksissa atorvastatiinihoito keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi alle 2 %:lta potilaista.

Seuraavassa esitetyt Atorvastatin Krkan 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).

##### Ruoansulatuselimistö

Yleiset: vatsakipu, ummetus, ilmavaivat, dyspepsia, pahoinvointi, ripuli

Melko harvinaiset: ruokahaluttomuus, oksentelu

##### Veri ja imukudos

Melko harvinaiset: trombosytopenia

##### Immuunijärjestelmä

Yleiset: allergiset reaktiot

Hyvin harvinaiset: anafylaksi

##### Umpieritys

Melko harvinaiset: hiustenlähtö, hyperglykemia, hypoglykemia, haimatulehdus

##### Psyykkiset haitat

Yleiset: unihäiriöt mukaan lukien unettomuus ja painajaisunet

Melko harvinaiset: muistinmenetykset

Esiintymistiheys tuntematon: masennus

##### Hermosto

Yleiset: päänsärky, heitehuimaus, tuntoharhat, tuntoaistin heikkeneminen

Melko harvinaiset: perifeerinen neuropatia

Hyvin harvinaiset: makuhäiriöt

##### Silmät

Hyvin harvinaiset: näköhäiriöt

##### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Esiintymistiheys tuntematon: interstitiaalinen keuhkosairaus, yksittäistapauksia erityisesti

pitkäaikaisessa hoidossa (ks. kohta 4.4)

#### Maksa ja sappi

Harvinaiset: maksatulehdus, kolestaattinen keltaisuus

Hyvin harvinaiset: maksan vajaatoiminta

#### Iho ja ihonalainen kudος

Yleiset: ihottuma, kutina

Melko harvinaiset: nokkosihottuma

Hyvin harvinaiset: angioneuroottinen edeema, rakkulaiset ihottumat (kuten erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi)

#### Korva- ja sisäkorvahäiriöt

Melko harvinaiset: korvien soiminen

Hyvin harvinaiset: kuulon heikkeneminen

#### Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleiset: lihaskipu, nivelsärky, selkäkipu

Melko harvinaiset: lihassairaus, lihaskrampit

Harvinaiset: lihastulehdus, rbdomyolyysi

Hyvin harvinaiset: jännerepeämä

#### Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinaiset: impotenssi

Hyvin harvinaiset: gynekomastia

#### Yleisoireet

Yleiset: voimattomuus, rintakipu, ääreisturvotus

Melko harvinaiset: sairautentunne, painonnousu

#### Tutkimukset

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).

### **4.9 Yliannostus**

Atorvastatinin Krkan 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: HMG-CoA-reduktaasin estäjä, ATC-koodi: C10AA05

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

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

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

Annosvastetutkimuksessa atorvastatiinin on todettu pienentävän kokonaiskolesterolipitoisuutta 30–46 %, LDL-kolesterolipitoisuutta 41–61 %, apolipoproteiini B -pitoisuutta 34–50 % ja triglyseridipitoisuutta 14–33 % sekä suurentavan HDL-kolesteroli- ja apolipoproteiini A-I -pitoisuuksia vaihtelevassa määrin.

Annosvaste primaarista hyperkolesterolemiasta sairastavilla potilailla

Atorvastatiini-annos	N	Kokonaiskolesteroli (%)	LDL-kolesteroli (%)	Apo-B (%)	TG (%)	HDL-kolesteroli (%)
Lumelääke	12	5	8	6	-1	-2
10	11	-30	-41	-34	-14	4
20	10	-35	-44	-36	-33	12
40	11	-38	-50	-41	-25	-3
80	11	-46	-61	-50	-27	3

Mukautetut keskimääräiset prosentuaaliset muutokset lähtötasosta

Nämä tulokset ovat yhteneväiset tulosten kanssa, jotka on saatu heterotsygoottisessa familiaalisessa hyperkolesterolemiassa, non-familiaarisessa hyperkolesterolemiassa ja kombinoituneessa hyperlipidemiassa (myös aikuistyyppin diabetesta sairastavilla).

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

#### Ateroskleroosi

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

Aterooman kokonaiseen mediaanimuutoksen (%) 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 annosvahuudella. Siksi tulokset eivät ole ekstrapoloitavissa pienempiin annosvahuuksiin.

Näiden kahden hoitoryhmän turvallisuus- ja siedettävyysprofiilit olivat toisiinsa verrattavat.

Tässä tutkimuksessa ei tutkittu atorvastatiinin intensiivistä lipidiarvoja alentavaa vaikutusta kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen. Siksi näiden tulosten kliininen merkitys kardiovaskulaaristen tapahtumien primaariseen ja sekundaariseen estoon ei ole tiedossa.

#### Heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia lapsipotilailla

Lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, jota seurasi "open-label"-vaihe, 187 heterotsykoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa tai vakavaa hyperkolesterolemiaa sairastavaa poikaa ja tyttöä (joilla kuukautiset olivat jo alkaneet) satunnaistettiin atorvastatiinille (n=140) tai lumelääkkeelle (n=47) 26 viikon ajaksi. Tämän jälkeen kaikki tutkimuksen lapsipotilaat saivat lisäksi atorvastatiinia 26 viikon ajan. Mukaanpääsy tutkimukseen edellytti 1) LDL-kolesterolin lähtötason arvon olevan  $\geq$ 4,91 mmol/l tai 2) LDL-kolesterolin lähtötason arvon olevan  $\geq$ 4,14 mmol/l sekä familiaalisen hyperkolesterolemian esiintymisen perheessä tai dokumentoidun ennenaikaisen sydän- ja verisuonisairauden esiintymisen ensimmäisen tai toisen asteen sukulaisella. Keskimääräinen lähtötason LDL-kolesteroliarvo oli atorvastatiiniryhmässä 5,65 mmol/l (vaihteluväli 3,58-9,96 mmol/l) verrattuna 5,95 mmol/l (vaihteluväli 4,14-8,39 mmol/l) lumelääkeryhmään. Atorvastatiinin annos oli 10 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisten 4 viikon ajan. Annos titrattiin 20 mg:aan kerran vuorokaudessa potilaille, joilla LDL-kolesteroliarvo oli  $>$ 3,36 mmol/l. Atorvastatiinilla hoidetuista potilaista 80 (57,1 %) tarvitsi annoksen titraamisen 20 mg:aan kerran vuorokaudessa neljän viikon kaksoissokkotutkimusvaiheen jälkeen.

Atorvastatiini laski merkitsevästi plasman kokonaiskolesterolia, LDL-kolesterolia, triglyseridejä ja apolipoproteiini B:tä 26 viikon kaksoissokkotutkimusvaiheen aikana (ks. taulukko 2.).

TAULUKKO 2. Atorvastatiinin rasvoja alentava vaikutus nuorilla pojilla ja tytöillä, joilla on heterotsykoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia tai vakava hyperkolesterolemia (keskimääräinen prosentuaalinen muutos lähtötason ja päätetapahtuman välillä "intention-to-treat"-
--

populaatiossa).						
Annos	N	Kokonaiskolesteroli	LDL-kolesteroli	HDL-kolesteroli	TG	Apo B
Lumelääke	47	-1,5	-0,4	-1,9	1,0	0,7
Atorvastatiini	140	-31,4	-39,6	2,8	-12,0	-34,0

Keskimääräinen saatutettu LDL-kolesterolin arvo oli 3,38 mmol/l (vaihteluväli 1,81-6,26 mmol/l) atorvastatiiniryhmässä ja 5,91 mmol/l (vaihteluväli 3,93-9,96 mmol/l) lumelääkeryhmässä 26 viikon kaksoissokkotutkimusvaiheen aikana.

Tässä osittain kontrolloidussa tutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia kasvuun eikä seksuaaliseen kypsyymiseen pojilla eikä kuukautisten pituuteen tytöillä. Atorvastatiinia ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa on mukana esipuberteetti-ikäisiä ja alle 10-vuotiaita potilaita. Yli 20 mg:n annoksien tehoa ja turvallisuutta ei ole testattu lapsilla kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Atorvastatiinin lapsuusiän pitkäaikaisen käytön vaikutusta aikuisiän sairastuvuuden ja kuolleisuuden vähenemiseen ei ole selvitetty.

### 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 rasisusrintakipuun. 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:

Tapahtuma	Suhteellisen riskin vähenemä (%)	Tapahtumien lukumäärä (atorvastatiini vs lumelääke)	Absoluuttisen riskin vähenemä <sup>1</sup> (%)	p-arvo
Kuolemaan johtava sepelvaltimotauti + kuolemaan johtamaton sydäninfarkti	36 %	100 vs 154	1,1 %	0,0005
Sydän- ja verisuonitautitapahtumia ja revaskularisaatio-toimenpiteitä yhteensä	20 %	389 vs 483	1,9 %	0,0008
Sepelvaltimotautitapahtumia yhteensä	29 %	178 vs 247	1,4 %	0,0006
<sup>1</sup> tapahtumien tilastollisesti vakioimattomien ilmaantuvuuksien erotus 3,3 vuoden (mediaani) seurannassa.				

Kokonaiskuolleisuus ja sydän- ja verisuonitautikuolleisuus eivät vähentyneet tilastollisesti merkitsevästi (185 vs 212 tapahtumaa, p=0,17 ja 74 vs 82 tapahtumaa, p=0,51). Sukupuoleen perustuvissa alaryhmäanalyysissä (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:

<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>
Merkittävät sydän- ja verisuonitauti tapahtumat (kuolemaan johtava ja kuolemaan johtamaton akuutti sydäninfarkti, oireeton sydäninfarkti, akuutti sepelvaltimotautikuolema, epästabiili angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularisaatio, aivohalvaus)	37 %	83 vs 127	3,2 %	0,001
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 aivoverenvuotojen ilmenemisiä (55/2365, 2,3 % vs. 33/2366, 1,4 %,  $p=0,02$ ) verrattaessa lumelääkkeeseen.

Aivoverenvuodon 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).

Aivoverenvuodon riski kasvoi niillä potilailla, joilla oli tutkimukseen osallistuessa anamneesissa ollut lakuunainfarkti (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 lakuunainfarkti 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 lakuunainfarkti.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### 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 % oraaliliuokseen 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  $\geq 98$  %.

### Metabolia

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.

### Erittyminen

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.

#### *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.
- Lapset: Atorvastatiinin farmakokinetiikasta lapsipotilaissa ei ole tietoja.
- 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).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Atorvastatiini ei ollut karsinogeeninen rotille. Verrattuna suurimpaan ihmiselle annettavaan annokseen (80 mg/vrk) tutkimuksissa käytetty enimmäisannos oli painokiloa kohti (mg/kg) laskettuna 63 kertaa suurempi ja kokonaisestoaktiivisuutena määritettyjen  $AUC_{(0-24)}$ -arvojen mukaan laskettuna 8–16 kertaa suurempi. Hiirillä tehdyssä 2 vuoden tutkimuksessa hepatosellulaarisen adenooman esiintyvyys lisääntyi enimmäisannoksen saaneilla uroksilla ja hepatosellulaarisen karsinooman esiintyvyys enimmäisannoksen saaneilla naarailla. Verrattuna suurimpaan ihmiselle annettavaan annokseen enimmäisannos oli painokiloa kohti (mg/kg) laskettuna 250 kertaa suurempi. Systeeminen altistus oli  $AUC_{(0-24)}$ -arvojen perusteella laskettuna 6–11 kertaa suurempi. Neljässä *in vitro* - atorvastatiinitutkimuksessa (metabolisella aktivaatiolla ja ilman aktivaatiota) ja yhdessä *in vivo* - tutkimuksessa atorvastatiinilla ei osoitettu mutageenisia eikä klastogeenisiä ominaisuuksia. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa atorvastatiini ei ollut teratogeeninen, eikä sillä ollut vaikutusta niiden hedelmällisyyteen, kun annos uroksille oli  $\leq 175$  mg/kg/vrk ja naaraille  $\leq 225$  mg/kg/vrk.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

Natriumhydroksidi  
Natriumlauryylisulfaatti  
Hydroksiopropyyliselluloosa  
Laktoosimonohydraatti  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Kroskarmelloosinatrium  
Krospovidoni  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli 3000  
Talkki

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

2 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa.  
Herkkä kosteudelle. Herkkä valolle.

## **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 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet**

Ei erityisohjeita.

## **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**

25.9.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.4.2010