

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

**Atorvastatin Sandoz 10 mg kalvopäällysteinen tabletti**

**Atorvastatin Sandoz 20 mg kalvopäällysteinen tabletti**

**Atorvastatin Sandoz 40 mg kalvopäällysteinen tabletti**

**Atorvastatin Sandoz 80 mg kalvopäällysteinen tabletti**

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Atorvastatin Sandoz 10 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg atorvastatiinia atorvastatiinikalsiumina.

Yksi Atorvastatin Sandoz 20 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg atorvastatiinia atorvastatiinikalsiumina.

Yksi Atorvastatin Sandoz 40 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg atorvastatiinia atorvastatiinikalsiumina.

Yksi Atorvastatin Sandoz 80 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg atorvastatiinia atorvastatiinikalsiumina.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

**Atorvastatin Sandoz 10 mg kalvopäällysteinen tabletti**

Vaaleankeltainen, täplikäs, kiiltävä, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella kohomerkinä ”HLA 10”.

**Atorvastatin Sandoz 20 mg kalvopäällysteinen tabletti**

Vaaleankeltainen, täplikäs, kiiltävä, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella kohomerkinä ”HLA 20”.

**Atorvastatin Sandoz 40 mg kalvopäällysteinen tabletti**

Vaaleankeltainen, täplikäs, kiiltävä, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella kohomerkinä ”HLA 40”.

**Atorvastatin Sandoz 80 mg , kalvopäällysteinen tabletti**

Vaaleankeltainen, täplikäs, kiiltävä, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella kohomerkinä ”HLA 80”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Hyperkolesterolemia

Atorvastatin Sandoz on tarkoitettu plasman suurentuneiden kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli-, apolipoproteiini B- ja triglyseridipitoisuuksien pienentämiseen ruokavaliohoitoon yhdistettynä potilaille, joilla on primaarinen hyperkolesterolemia, mukaan lukien familiaalinen

hyperkolesterolemia (heterosygoottinen muoto) tai kombinoitunut (sekamuotoinen) hyperlipidemia (Fredricksonin luokitus, tyypit IIa ja IIb), kun ruokavalion muutoksilla ja muilla lääkkeettömillä keinoilla ei ole saavutettu riittävää vastetta.

Atorvastatin Sandoz on tarkoitettu myös kokonaiskolesteroli- ja LDL-kolesteroliarvojen alentamiseen potilailla, joilla on homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia, muiden lipidiarvoja alentavien hoitojen (kuten LDL-afereesin) liitännäishoitona tai kun tällaiset hoidot eivät ole mahdollisia.

#### Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

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

## **4.2 Annostus ja antotapa**

### Annostus

Potilaan pitää aloittaa tavanomainen kolesterolipitoisuutta pienentävä ruokavalio ennen Atorvastatin Sandoz -hoidon aloittamista ja noudattaa ruokavaliota Atorvastatin Sandoz -hoidon aikana.

Annostus on yksilöllinen ja määritetään hoitoa aloitettaessa mitattujen LDL-kolesteroliarvojen, hoitotavoitteen ja hoitovasteen mukaan.

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

### Primaarinen hyperkolesterolemia ja kombinoitunut (sekamuotoinen) hyperlipidemia

Suurimmalle osalle potilaista Atorvastatin Sandozin 10 mg:n annos kerran vuorokaudessa on riittävä. Hoitovaste nähdään yleensä 2 viikon kuluessa ja enimmäisvaste saavutetaan tavallisesti 4 viikossa. Hoitovaste säilyy pitkäaikaishoidossa.

### Heterosygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Hoito aloitetaan annoksella 10 mg vuorokaudessa. Annos on yksilöllinen ja sitä muutetaan 4 viikon välein annokseen 40 mg vuorokaudessa. Tämän jälkeen annosta voidaan suurentaa enintään 80 mg:aan vuorokaudessa tai 40 mg:n kerran vuorokaudessa otettavaan atorvastatiiniannokseen voidaan yhdistää sappihappoja sitova lääke.

### Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Tietoja valmisteen käytöstä on vähän (ks. kohta 5.1) Homotsygoottisessa familiaalisessa hyperkolesterolemiassa atorvastatiinin annos on 10–80 mg vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Näiden potilaiden hoitoon atorvastatiinia käytetään muiden rasva-arvoja alentavien hoitojen (esim. LDL-afereesin) lisänä tai jos muita hoitoja ei ole käytettävissä.

### Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

Primaaripreventiota koskevissa tutkimuksissa annos oli 10 mg vuorokaudessa. Suurempia annoksia voidaan tarvita nykyisten hoitosuosituksen mukaisten (LDL-)kolesterolitasojen saavuttamiseksi.

### Munuaisten vajaatoiminta

Annosmuutos ei ole tarpeen (ks. kohta 4.4).

### Maksan vajaatoiminta

Atorvastatin Sandozin käytössä on noudatettava varovaisuutta potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4 ja 5.2). Atorvastatin Sandoz on vasta-aiheista potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus (ks. kohta 4.3).

### *Iäkkäät potilaat*

Suositusannoksia käytettäessä atorvastatiinin teho ja turvallisuus ovat yli 70-vuotiailla samaa luokkaa kuin väestössä yleensä.

### Pediatriset potilaat

Valmistetta saa antaa lapsille vain erikoislääkärin määräyksestä. Kokemusta valmisteen käytöstä lapsille on vain pienestä joukosta lapsia (4–17-vuotiaita), joilla on vaikea dyslipidemia, kuten homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia. Suositeltava atorvastatiinin aloitusannos näille potilaille on 10 mg vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa 80 mg:aan vuorokaudessa vasteen ja siedettävyyden mukaan. Lasten kehitystä koskevia turvallisuustietoja ei ole arvioitu.

### Antotapa

Atorvastatin Sandoz otetaan suun kautta. Päivittäinen atorvastatiiniannos otetaan kerta-annoksena. Annoksen voi ottaa mihin aikaan tahansa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Atorvastatin Sandoz on vasta-aiheista potilaalle:

- jolla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- jolla on aktiivinen maksasairaus tai selittämättömät, pysyvästi yli 3-kertaisiksi normaaliarvojen ylärajaan nähden suurentuneet seerumin transaminaasiarvot
- joka on raskaana tai imettää ja hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä asianmukaista raskaudenehkäisyä (ks. kohta 4.6).

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

### Maksavaikutukset

Maksan toimintakokeet on tehtävä ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisesti. Jos potilaalle kehittyy maksavaurioon viittaavia merkkejä tai oireita, hänelle on tehtävä maksan toimintakokeet. Jos potilaan maksan transaminaasiarvot ovat suurentuneet, maksa-arvoja on tarkkailtava, kunnes ne palautuvat normaaleiksi. Jos normaaliarvojen ylärajaan nähden yli 3-kertaisiksi suurentuneet transaminaasiarvot eivät palaudu, suositellaan annoksen pienentämistä tai Atorvastatin Sandoz -hoidon lopettamista (ks. kohta 4.8).

Atorvastatin Sandozin käytössä on noudatettava varovaisuutta potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia ja/tai joilla on aiemmin todettu maksasairaus.

### Aivohalvauksen ehkäisy alentamalla kolesterolitasoja voimakkaasti (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)

Aivohalvauksen eri alatyyppeiden 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. Riski oli erityisen suuri potilailla, joilla oli ollut aiempi hemorraginen aivohalvaus tai lukuunainfarkti tutkimuksen alkaessa. Jos potilaalla on aiemmin ollut hemorraginen aivohalvaus tai

lakuunainfarkti, atorvastatiini 80 mg -hoidon riski-hyötysuhde on epäselvä ja hemorragisen aivohalvauksen riski on arvioitava huolellisesti ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 5.1).

### Luustolihasvaikutukset

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

### Ennen hoitoa

Atorvastatiinin määräämisessä on noudatettava varovaisuutta potilaille, joilla on rabdomyolyysille altistavia tekijöitä. Potilaan kreatiinikinaasiarvo on mitattava ennen statiinihoidon aloittamista seuraavissa tapauksissa:

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

Näissä tapauksissa riski on punnittava hoidosta mahdollisesti saatavaan hyötyyn nähden ja potilaan kliinistä seuranta suositellaan. Jos kreatiinikinaasiarvo on lähtötilanteessa merkittävästi suurentunut (yli 5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi), hoitoa ei aloiteta.

### Kreatiinikinaasin määrittäminen

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

### Hoidon aikana

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

### Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Rabdomyolyysin riski suurenee, kun atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti sellaisen lääkityksen kanssa, joka saattaa suurentaa atorvastatiinipitoisuutta plasmassa. Tällaisia lääkkeitä ovat voimakkaat CYP3A4:n tai kuljettajaproteiinien estäjät (esim. siklosporiini, telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli ja HIV-proteaasin estäjät, mukaan lukien ritonaviiri, lopinaviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, darunaviiri jne.). Myopatian riski voi myös suurentua, jos atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti gemfibrotsiilin ja muiden fibriinihappojohdannaisten, erytromysiinin, niasiinin ja etsetimibin kanssa. Jos mahdollista, näiden lääkitysten sijaan on harkittava sellaisten lääkkeiden käyttöä, joilla ei ole yhteisvaikutuksia.

Jos näitä lääkkeitä on tarpeen antaa samanaikaisesti atorvastatiinin kanssa, hoidon hyödyt ja riskit on punnittava huolellisesti. Jos potilas käyttää plasman atorvastatiinipitoisuutta suurentavia lääkkeitä, suositellaan atorvastatiinin enimmäisannoksen pienentämistä. Lisäksi käytettäessä voimakkaita CYP3A4:n estäjiä, on harkittava atorvastatiinin aloitusannoksen pienentämistä ja potilaiden asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan (ks. kohta 4.5).

Atorvastatiinin ja fusidiinihapon samanaikaista käyttöä ei suositella ja siksi atorvastatiinihoidon väliaikaista keskeyttämistä voidaan harkita fusidiinihappohoidon ajaksi (ks. kohta 4.5).

#### Interstitiaalinen keuhkosairaus

Interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu poikkeuksellisissa tapauksissa joidenkin statiinien käytön yhteydessä, erityisesti pitkäaikaisessa hoidossa (ks. kohta 4.8). Oireita voivat olla hengenahdistus, kuiva yskä ja yleistilan heikkeneminen (väsymys, painonlasku ja kuume). Jos potilaalla epäillään interstitiaalista keuhkosairautta, statiinihoito on lopetettava.

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

#### Samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden vaikutus atorvastatiiniin

Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4:n) vaikutuksesta ja on kuljettajaproteiinien, kuten maksan soluuton OATP1B1-kuljettajaproteiinin, substraatti. CYP 3A4:n tai kuljettajaproteiinien estäjien samanaikainen anto voi suurentaa atorvastatiinipitoisuutta plasmassa ja lisätä myopatian riskiä. Riski voi suurentua myös, kun atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti muiden myopatiaa aiheuttavien lääkkeiden, kuten fibraattien ja etsetimibin, kanssa (ks. 4.4).

#### CYP3A4:n estäjät

Voimakkaiden CYP 3A4:n estäjien on osoitettu johtavan merkitsevästi suurentuneisiin atorvastatiinipitoisuuksiin (ks. Taulukko 1 ja yksityiskohtaiset tiedot seuraavassa). Voimakkaiden CYP 3A4:n estäjien (esim. siklosporiini, telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli ja eräät HIV-proteaasin estäjät, mukaan lukien atatsanaviiri, indinaviiri, darunaviiri, jne.) samanaikaista antoa on mahdollisuuksien mukaan vältettävä. Jos näiden lääkkeiden ja atorvastatiinin samanaikaista antoa ei voida välttää, on harkittava atorvastatiinin aloitusannoksen ja enimmäisannoksen pienentämistä ja potilaan asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan (ks. Taulukko 1).

Kohtalaiset CYP3A4:n estäjät (esim. erytromysiini, diltiatseemi, verapamiili ja flukonatsoli) voivat suurentaa atorvastatiinipitoisuutta plasmassa (ks. Taulukko 1). Kun erytromysiiniä käytettiin samanaikaisesti statiinien kanssa, todettiin lisääntynyttä myopatian riskiä. Yhteisvaikutustutkimuksia amiodaronin ja verapamiilin vaikutuksista atorvastatiiniin ei ole tehty. Sekä amiodaronin että verapamiilin tiedetään estävän CYP3A4:n aktiivisuutta ja niiden samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa voi johtaa suurentuneeseen atorvastatiinialtistukseen. Siksi on harkittava atorvastatiinin enimmäisannoksen pienentämistä ja potilaan asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan, kun

atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti kohtalaisten CYP3A4:n estäjien kanssa. Asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan estäjähoidon aloittamisen tai annoksen muuttamisen jälkeen.

#### CYP3A4:n indusoijat

Sytokromi P450 3A:n indusoijien (esim. efavirentsi, rifampisiini, mäkikuisma) ja atorvastatiinin samanaikainen anto voi pienentää atorvastatiinipitoisuuksia plasmassa vaihtelevasti. Rifampisiinilla on kaksinainen yhteisvaikutusmekanismi (se toisaalta indusoi sytokromi P4503A4:ää, toisaalta estää heptosyyttien OATP1B1-sisäänkuljettajaproteiinia). Tästä syystä on suositeltavaa antaa atorvastatiini ja rifampisiini samanaikaisesti, sillä kun atorvastatiini on annettu viivästyneesti rifampisiinin jälkeen, plasman atorvastatiinipitoisuus on pienentynyt merkittävästi. Rifampisiinin vaikutusta atorvastatiinipitoisuuksiin heptosyyteissä ei kuitenkaan tunneta ja jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, lääkityksen tehoa tulisi seurata huolellisesti.

#### Kuljettajaproteiinien estäjät

Kuljettajaproteiinien estäjät (esim. siklosporiini) voivat suurentaa systeemistä atorvastatiinialtistusta (ks. Taulukko 1). Maksan kuljettajaproteiinien estämisen vaikutuksia atorvastatiinipitoisuuksiin heptosyyteissä ei tunneta. Jos samanaikaista antoa ei voida välttää, annoksen pienentämistä ja potilaan kliinistä seuranta vaikutuksen havaitsemiseksi suositellaan (ks. Taulukko 1).

#### Gemfibrotsiili/fibriinihappojohdannaiset

Pelkkien fibraattien käyttöön on toisinaan liittynyt lihastapahtumia, mukaan lukien rabdomyolyysia. Tapahtumien riski voi suurentua, jos fibriinihappojohdannaisia ja atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, potilaalle on käytettävä matalinta tehokasta atorvastatiiniannosta, jolla hoitotavoite voidaan saavuttaa ja potilasta on seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

#### Etsetimibi

Pelkän etsetimibin käyttöön on liittynyt lihastapahtumia, mukaan lukien rabdomyolyysi. Siksi tällaisten tapahtumien riski voi suurentua, kun etsetimibiä ja atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti. Näille potilaille suositellaan asianmukaista kliinistä seuranta.

#### Kolestipoli

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

#### Fusidiinihappo

Atorvastatiinin ja fusidiinihapon yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Kuten muillakin statiineilla, myyntiluvan saamisen jälkeen on raportoitu lihastapahtumia, mukaan lukien rabdomyolyysia, kun atorvastatiinia ja fusidiinihappoa annettiin samanaikaisesti. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismeja ei tunneta. Potilaita on seurattava huolellisesti ja atorvastatiinihoidon tilapäinen keskeyttäminen voi olla tarpeen.

#### Atorvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettuihin lääkkeisiin

#### Digoksiini

Toistuvasti otettujen digoksiiniannosten ja 10 mg atorvastatiiniannosten samanaikainen anto suurensi plasman vakaan tilan digoksiinipitoisuuksia hieman. Digoksiinilla hoidettuja potilaita on seurattava asianmukaisesti.

#### Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen ja Atorvastatin Sandozin samanaikainen käyttö suurensi noretisteroni- ja etinyyliestradiolipitoisuuksia plasmassa.

#### Varfariini

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilaat saivat jatkuvaa varfariinilääkitystä, 80 mg:n atorvastatiiniannos kerran vuorokaudessa varfariinin kanssa aiheutti protrombiiniajan pienen, noin 1,7 sekunnin, lyhentymisen hoidon 4 ensimmäisen päivän aikana. Arvot palautuivat normaalitasolle 15 päivän kuluessa atorvastatiinihoidon aloittamisesta. Vaikka veren hyytymiseen liittyviä, kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia on ilmoitettu vain hyvin harvinaisissa tapauksissa, protrombiiniaika on määritettävä kumariiniantikoagulanttilääkitystä saavalle potilaalle ennen atorvastatiinihoidon aloittamista ja riittävän usein hoidon alkuaikana, jotta voidaan varmistua ettei protrombiiniajassa tapahdu merkitseviä muutoksia. Kun stabiili protrombiiniaika on saavutettu, voidaan protrombiiniajan määrittämisessä siirtyä samanlaisiin määrittämisväleihin kuin kumariiniantikoagulanttilääkitystä saaville potilaille yleensä suositellaan. Jos atorvastatiiniannostusta muutetaan tai hoito lopetetaan, on sama käytäntö toistettava. Atorvastatiinihoitoon ei ole liittynyt verenvuotoa tai muutoksia protrombiiniajassa sellaisilla potilailla, jotka eivät saa antikoagulanttilääkitystä.

Taulukko 1: Samanaikaisesti annettujen lääkkeiden vaikutus atorvastatiinin farmakokinetiikkaan

Samanaikaisesti annettu lääke ja lääkeannos	Atorvastatiini		
	Annos (mg)	AUC-arvon muutos <sup>&amp;</sup>	Kliininen suositus <sup>#</sup>
Tipranaviiri 500 mg x 2/vrk / ritonaviiri 200 mg x 2/vrk, 8 vrk ajan (päivät 14–21)	40 mg päivänä 1, 10 mg päivänä 20	↑ 9,4-kertainen	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, atorvastatiiniannos ei saa ylittää 10 mg/vrk. Näille potilaille suositellaan kliinistä seuranta.
Siklosporiini 5,2 mg/kg/vrk, vakaa annos	10 mg x 1, 28 päivän ajan	↑ 8,7-kertainen	
Lopinaviiri 400 mg x 2/vrk / ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	20 mg x 1, 4 vrk ajan	↑ 5,9-kertainen	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, suositellaan pienempää atorvastatiinin ylläpitoannosta. Jos atorvastatiiniannos on suurempi kuin 20 mg, potilaille suositellaan kliinistä seuranta.
Klaritromysiini 500 mg x 2/vrk, 9 vrk ajan	80 mg x 1, 8 vrk ajan	↑ 4,4-kertainen	
Sakinaviiri 400 mg x 2/vrk /ritonaviiri (300 mg x 2/vrk päivästä 5–7 alkaen, lisätty 400 mg:aan x 2/vrk päivänä 8), päivinä 5–18, 30 minuuttia atorvastatiinin annon jälkeen	40 mg x 1, 4 vrk ajan	↑ 3,9-kertainen	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, suositellaan pienempää atorvastatiinin ylläpitoannosta. Jos atorvastatiiniannos on suurempi kuin 40 mg, potilaille suositellaan kliinistä seuranta.
Darunaviiri 300 mg x 2/vrk/ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 9 vrk ajan	10 mg x 1, 4 vrk ajan	↑ 3,3-kertainen	
Itrakonatsoli 200 mg x 1, 4 vrk ajan	40 mg kerta-annos	↑ 3,3-kertainen	

Fosamprenaviiri 700 mg x 2/vrk/vrk / ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	10 mg x 1, 4 vrk ajan	↑ 2,5-kertainen	
Fosamprenaviiri 1 400 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	10 mg x 1, 4 vrk ajan	↑ 2,3-kertainen	
Nelfinaviiri 1 250 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	10 mg x 1, 28 vrk ajan	↑ 1,7-kertainen <sup>^</sup>	Ei erityistä suositusta.
Greippimehu, 240 ml x 1/vrk *	40 mg, kerta-annos	↑ 37 %	Atorvastatiinin ja suurien greippimehumäärien samanaikaista nauttimista ei suositella.
Diltiatseemi 240 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	40 mg, kerta-annos	↑ 51 %	Diltiatseemihoidon aloittamisen tai annostusmuutosten jälkeen suositellaan potilaan asianmukaista kliinistä seurantaa.
Erytromysiini 500 mg x 4, 7 vrk ajan	10 mg, kerta-annos	↑ 33 % <sup>^</sup>	Näille potilaille suositellaan pienempää enimmäisannosta ja kliinistä seurantaa.
Amlodipiini 10 mg, kerta-annos	80 mg, kerta-annos	↑ 18 %	Ei erityistä suositusta.
Simetidiini 300 mg x 4, 2 vkon ajan	10 mg x 1/vrk, 4 viikon ajan	↓ alle 1 % <sup>^</sup>	Ei erityistä suositusta.
Magnesium- ja alumiinihydroksideja sisältävät antasidususpensiot, 30 ml x 4, 2 vkon ajan	10 mg x 1/vrk, 4 viikon ajan	↓ 35 % <sup>^</sup>	Ei erityistä suositusta.
Efavirensi 600 mg x 1/vrk, 14 vrk	10 mg 3 vrk ajan	↓ 41 %	Ei erityistä suositusta.
Rifampisiini 600 mg x 1/vrk, 7 vrk (samanaikaisesti)	40 mg kerta-annos	↑ 30 %	Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, atorvastatiinin samanaikaista antoa rifampisiinin kanssa ja potilaan kliinistä seurantaa suositellaan.
Rifampisiini 600 mg x 1/vrk, 5 vrk (eri aikoina)	40 mg kerta-annos	↓ 80 %	
Gemfibrotsiili 600 mg x 2/vrk, 7 vrk	40 mg kerta-annos	↑ 35 %	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seurantaa.
Fenofibraatti 160 mg x 1/vrk, 7 vrk	40 mg kerta-annos	↑ 3 %	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seurantaa.

& “x-kertainen” muutos kuvaa yksinkertaista suhdetta samanaikaisen annon ja pelkän atorvastatiinin välillä (esim. 1-kertainen = ei muutosta). %-muutos kuvaa prosentuaalista eroa verrattuna pelkkään atorvastatiiniin (esim. 0 % = ei muutosta).

# Kliininen merkitys, ks. kohdat 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 aktiivisen atorvastatiinin ja aktiivisten metaboliittien AUC-arvoa.

<sup>^</sup> Atorvastatiiniekvivalentin kokonaisaktiivisuus

Suureneminen on merkitty “↑”, pieneneminen “↓”

Taulukko 2: Atorvastatiinin vaikutus samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

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

<sup>&</sup> %-muutos kuvaa prosentuaalista eroa verrattuna pelkkään atorvastatiiniin (esim. 0 % = ei muutosta).

\* Toistuvasti otetut atorvastatiini- ja fenatsoniannokset vaikuttivat tuskin ollenkaan tai niillä ei ollut mitattavissa olevaa vaikutusta fenatsonipuhdistumaan.

Suureneminen on merkitty “↑”, pieneneminen “↓”

#### 4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

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

##### Raskaus

Atorvastatin Sandoz on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Valmisteen turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole osoitettu. Kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia atorvastatiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tehty. Harvinaisia ilmoituksia synnynnäisistä epämuodostumista on vastaanotettu, kun sikiö oli altistunut HMG-CoA-reduktaasin estäjille kohdussa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Äidin atorvastatiinihoito saattaa pienentää sikiön mevalonaattitasoja. Mevalonaatti on kolesterolin biosynteesin esiaste. Ateroskleroosin kehittyminen on pitkäaikainen prosessi. Lipidihoidon keskeyttämisen raskauden ajaksi ei pitäisi normaalisti vaikuttaa juuri lainkaan primaariseen hyperkolesterolemiaan liittyvään pitkän aikavälin riskiin. Näistä syistä Atorvastatin Sandozia ei pidä käyttää raskaana oleville tai raskaaksi tuloa yrittäville naisille tai jos nainen epäilee olevansa raskaana. Atorvastatin Sandoz -hoito on keskeytettävä raskauden ajaksi tai kunnes on varmistettu, ettei nainen ole raskaana (ks. kohta 4.3).

##### Imetys

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

##### Hedelmällisyys

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

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

Atorvastatin Sandozilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Kliinisistä, lumelääkekontrolloiduista atorvastatiinitutkimuksista kertyneiden 16 066 potilaan (8 755 atorvastatiinilla hoidettua potilasta 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 atorvastatiinin 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 ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ).

##### Infektiot

Yleiset: nasofaryngiitti.

##### Veri ja imukudos

Harvinaiset: trombosytopenia.

##### Immuunijärjestelmä

Yleiset: allergiset reaktiot.

Hyvin harvinaiset: anafylaksi.

##### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: hyperglykemia.

Melko harvinaiset: hypoglykemia, painonnousu, ruokahaluttomuus.

##### Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset: painajaiset, unettomuus.

##### Hermosto

Yleiset: päänsärky.

Melko harvinaiset: heitehuimaus, tuntoharhat, tuntoaistin heikkeneminen, makuaistin häiriö, muistinmenetys.

Harvinaiset: perifeerinen neuropatia.

##### Silmät

Yleiset: hämärtynyt näkö.

Harvinaiset: näköhäiriöt.

##### Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset: korvien soiminen.

Hyvin harvinaiset: kuulonmenetys.

##### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleiset: nielun ja kurkunpään kipu, nenäverenvuoto.

##### Ruoansulatuselimistö

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

Melko harvinaiset: oksentelu, ylä- ja alavatsakipu, röyhtäily, haimatulehdus.

#### Maksa ja sappi

Melko harvinaiset: maksatulehdus.

Harvinaiset: kolestaasi.

Hyvin harvinaiset: maksan vajaatoiminta.

#### Iho ja ihonalainen kudος

Yleiset: nokkosihottuma, ihottuma, kutina, alopesia.

Harvinaiset: angioedeema, rakkulaiset ihottumat erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi mukaan lukien.

#### Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleiset: lihaskipu, nivelkipu, raajakipu, lihaskouristukset, nivelten turvotus, selkäkipu.

Melko harvinaiset: niskakipu, lihasheikkous.

Harvinaiset: lihassairaus, lihastulehdus, rabdomyolyysi; jännesairaus, jonka komplikaationa joskus jänteen repeämä.

#### 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 kreatiinikinaasipitoisuus.

Melko harvinaiset: positiivinen tulos virtsan valkosolutestissä.

Muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin Atorvastatin Sandozin 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 Atorvastatin Sandoz-potilaista. Arvojen suureneminen oli kaikilla potilailla annoksesta riippuvaista ja korjaantuvaa.

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

Joidenkin statiinien on ilmoitettu aiheuttaneen seuraavia haittavaikutuksia:

- seksuaaliset toimintahäiriöt
- masennus
- harvoissa tapauksissa interstitiaalinen keuhkosairaus varsinkin pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.4).

## **4.9 Yliannostus**

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lipidejä muuntavat lääkeaineet, HMG-CoA-reduktaasin estäjät, 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 vietäviksi. Low density -lipoproteiini (LDL) muodostuu VLDL:stä ja hajoaa pääasiassa reseptoreissa, joilla on suuri affiniteetti LDL:ään (LDL-reseptori).

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

Atorvastatiini vähentää LDL:n tuotantoa ja LDL-partikkeleiden lukumäärää. Atorvastatiini lisää LDL-reseptoriaktiivisuutta voimakkaasti ja pitkäkestoisesti, mikä parantaa kiertävien LDL-partikkeleiden laatua.

Atorvastatiini pienentää LDL-kolesterolipitoisuutta tehokkaasti homotsygoottisessa familiaalisessa hyperkolesterolemiassa sellaisessa potilasryhmässä, jossa ei tavallisesti saada vastetta lipidejä alentavilla lääkevalmisteilla.

Annosvastetutkimuksessa atorvastatiinin on todettu pienentävän kokonaiskolesterolipitoisuutta (30-46 %), LDL-kolesterolipitoisuutta (41-61 %), apolipoproteiini B -pitoisuutta (34-50 %) ja triglyseridipitoisuutta (14-33 %) sekä suurentavan HDL-kolesteroli- ja apolipoproteiini A-I -pitoisuuksia vaihtelevassa määrin. Nämä tulokset ovat yhteneväiset tulosten kanssa, jotka on saatu heterotsygoottisessa familiaalisessa hyperkolesterolemiassa, non-familiaalisissa hyperkolesterolemioissa ja kombinoituneessa hyperlipidemiassa (myös aikuistyyppin diabetesta sairastavilla).

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

#### Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

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

#### Ateroskleroosi

REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) -tutkimuksessa arvioitiin sepelvaltimotautipotilaille angiografian aikana tehdyn intravaskulaarisen ultraäänitutkimuksen (IVUS) avulla, miten intensiivinen lipidiarvoja alentava hoito 80 mg:lla atorvastatiinia ja tavanomaisesti lipiditasoja alentava hoito 40 mg:lla pravastatiinia vaikuttaa sepelvaltimon ateroskleroosiin. Tässä satunnaistetussa, kontrolloidussa ja kaksoissokkoutetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa IVUS tehtiin 502 potilaalle sekä lähtötilanteesta 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  $2,04 \text{ mmol/l} \pm 0,8$  ( $78,9 \text{ mg/dl} \pm 30$ ) lähtötason arvosta  $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$  ( $150 \text{ mg/dl} \pm 28$ ) ja pravastatiiniryhmässä keskimäärin arvoon  $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$  ( $110 \text{ mg/dl} \pm 26$ ) lähtötason arvosta  $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$  ( $150 \text{ mg/dl} \pm 26$ ) ( $p < 0,0001$ ). 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:  $+5,6 \%$ ,  $p = \text{ei-merkitsevä}$ ). CRP-arvo pieneni atorvastatiiniryhmässä keskimäärin  $36,4 \%$  verrattuna pravastatiiniryhmän  $5,2 \%$ :iin ( $p < 0,0001$ ).

Tutkimustulokset saatiin  $80 \text{ mg:n}$  annosvahuudella. Siksi tulokset eivät ole ekstrapoloitavissa pienempiin annosvahuuksiin.

Näiden kahden hoitoryhmän turvallisuus- ja siedettävyysofiilit olivat toisiinsa verrattavat.

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

### Sepelvaltimotautikohtaus

MIRACL-tutkimuksessa oli  $3\,086$  potilasta, joilla oli sepelvaltimotautikohtaus (non-Q-aaltoinfarkti tai epästabili angina). Atorvastatiinia ( $80 \text{ mg}$ ) sai  $1\,538$ , lumelääkettä  $1\,548$  potilasta. Hoito aloitettiin akuuttivaiheessa sairaalaan ottamisen jälkeen, ja se kesti  $16$  viikkoa. Atorvastatiinihoito ( $80 \text{ mg/vrk}$ ) 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 verisuonitautien ehkäisy

Atorvastatiinin vaikutusta kuolemaan johtavaan ja kuolemaan johtamattomaan sepelvaltimotautiin arvioitiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Iältään  $40\text{--}79$ -vuotiailla kohonnuttua verenpainetta sairastaneilla potilailla ei ollut esitiedoissaan sydäninfarktia eikä hoitoa rasisurintakipuun. Potilaiden kokonaiskolesteroliarvot olivat  $\leq 6,5 \text{ mmol/l}$  ( $251 \text{ mg/dl}$ ). 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  $10 \text{ mg}$  atorvastatiinia päivittäin ( $n = 5\,168$ ) tai lumelääkettä ( $n = 5\,137$ ).

Atorvastatiinin vaikutus absoluuttisen ja suhteellisen riskin vähenemiseen:

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

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

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

Atorvastatiinin vaikutusta kuolemaan johtavaan ja kuolemaan johtamattomaan sydän- ja verisuonitautiin arvioitiin myös satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Tutkimukseen osallistuneilla 40–75-vuotiailla tyypin II diabeetikoilla ei ollut esitiedoissaan sydän- ja verisuonitautia. Potilaiden LDL-kolesteroliarvo oli  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) ja triglyseridiarvo  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). Kaikilla potilailla oli vähintään yksi seuraavista riskitekijöistä: kohonnut verenpaine, tupakointi, retinopatia, mikroalbuminuria tai makroalbuminuria.

Potilaat saivat joko päivittäin 10 mg atorvastatiinia ( $n=1\ 428$ ) tai lumelääkettä ( $n=1\ 410$ ) 3,9 vuoden (mediaani) seurannan ajan.

Atorvastatiinin vaikutus absoluuttisen ja suhteellisen riskin vähenemiseen:

Tapahtuma	Suhteellisen riskin pienemine n (%)	Tapahtumien määrä (atorvastatiini vs. lume)	Absoluuttisen riskin pieneminen <sup>1</sup> (%)	p-arvo
-----------	-------------------------------------	---	--	--------

Merkittävät sydän- ja verisuonitautitapahtumat (kuolemaan johtava ja kuolemaan johtamaton akuutti sydäninfarkti, oireeton sydäninfarkti, akuutti sepelvaltimotautikuolema, epästabiili angina pectoris, CABG*, PTCA*, revaskularisaatio, aivohalvaus)	37 %	83 vs. 127	3,2 %	0,0010
Sydäninfarkti (kuolemaan johtava ja kuolemaan johtamaton akuutti sydäninfarkti, oireeton sydäninfarkti)	42 %	38 vs. 64	1,9 %	0,0070
Aivohalvaukset (kuolemaan johtavat ja kuolemaan johtamattomat)	48 %	21 vs. 39	1,3 %	0,0163

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

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

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

### Uusiutuva aivohalvaus

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

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

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

- Hemorragisen aivohalvauksen riski oli suurentunut, jos potilaalla oli ollut ennen tutkimukseen ottamista hemorraginen aivohalvaus (7/45 atorvastatiiniryhmässä vs 2/48 lumelääkeryhmässä; riskisuhde 4,06; 95 % CI, 0,84–19,57). Iskeemisen aivohalvauksen riski oli ryhmien välillä samaa luokkaa (3/45 atorvastatiiniryhmässä vs 2/48 lumelääkeryhmässä; riskisuhde 1,64; 95 % CI, 0,27–9,82).

- Hemorragisen aivohalvauksen riski oli suurentunut, jos potilaalla oli ollut ennen tutkimukseen ottamista lakuunainfarkti (20/708 atorvastatiiniryhmässä vs 4/701 lumelääkeryhmässä; riskisuhde 4,99; 95 % CI, 1,71–14,61), mutta toisaalta iskeemisen aivohalvauksen riski näillä potilailla pieneni (79/708 atorvastatiiniryhmässä vs 102/701 lumelääkeryhmässä; riskisuhde 0,76; 95 % CI, 0,57–1,02). On mahdollista, että aivohalvauksen kokonaisriski on suurentunut niillä potilailla, joilla on ollut ennen hoitoa lakuunainfarkti ja jotka saavat atorvastatiinia 80 mg/vrk.

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

## 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 % 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. Atorvastatiinista  $\geq 98$  % sitoutuu plasman proteiineihin.

### Biotransformaatio

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

### Erittyminen

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

### Erityisryhmät

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

*Pediatriset potilaat:* Atorvastatiinin farmakokinetiikasta lapsipotilailla 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 suurenevät huomattavasti ( $C_{\max}$  noin 16-kertaiseksi ja AUC noin 11-kertaiseksi) potilailla, joilla on krooninen alkoholiperäinen maksasairaus (Child-Pugh-luokka B).

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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Neljässä in vitro -tutkimuksessa ja yhdessä in vivo -tutkimuksessa atorvastatiinilla ei osoitettu mutageenisia eikä klastogeenisiä ominaisuuksia. Atorvastatiini ei ollut karsinogeeninen rotille, mutta hiirille annetut suuret annokset (jotka johtivat 6–11-kertaiseen altistukseen verrattuna ihmisellä todettuun altistukseen  $AUC_{0-24\text{h}}$ , kun käytetään suurinta suositeltua annosta) aiheuttivat hepatosellulaarisia adenoomia uroksille ja hepatosellulaarisia karsinomia naaraille. Eläimillä tehdyt tutkimukset osoittivat, että HMG-CoA-reduktaasin estäjät saattavat vaikuttaa alkioiden tai sikiöiden kehitykseen. Rotilla, kaneilla ja koirilla atorvastatiini ei vaikuttanut niiden hedelmällisyyteen eikä se ollut teratogeeninen, mutta emolle toksisilla annoksilla todettiin sikiötoksisuutta rotilla ja kaneilla. Rotan jälkeläisten kehitys oli viivästynyttä ja syntymän jälkeinen eloonjääminen pieniä, kun jälkeläiset altistuivat suurille atorvastatiiniannoksille. Rotilla on todettu, että atorvastatiini läpäisee istukan. Rotilla atorvastatiinin pitoisuudet plasmassa ovat samaa luokkaa kuin sen pitoisuudet maidossa. Ei tiedetä, erittyvätkö atorvastatiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

*Tabletin ydin:*

natriumlauryylisulfaatti  
mikrokiteinen selluloosa  
vedetön kolloidinen piidioksidi  
esigelatinoitu maissitärkkelys  
trometamoli  
keltainen rautaoksidi E 172  
magnesiumstearaatti  
talkki  
natriumitärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

*Kalvopäällyste:*

karmelloosinatrium  
glyseroli  
trometamoli  
natriumlauryylisulfaatti  
hydroksietyyliselluloosa

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaus

10 mg, 20 mg, 40 mg ja 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkauskoot: 7, 10, 14 (vain 10 mg vahvuus), 28, 30, 56, 60, 90 ja 100.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S, Edvard Thomsens Vej 14, DK-2300 Kööpenhamina S

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

10 mg: 27314

20 mg: 27315

40 mg: 27316

80 mg: 27317

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

26.08.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.02.2011