

1.3.1	Atorvastatin calcium
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atostin 10 mg kalvopäällysteinen tabletti  
 Atostin 20 mg kalvopäällysteinen tabletti  
 Atostin 40 mg kalvopäällysteinen tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Atostin 10 mg tabletit:  
 Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg atorvastatiinia (atorvastatiinikalsiumina).

Atostin 20 mg tabletit:  
 Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg atorvastatiinia (atorvastatiinikalsiumina).

Atostin 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

Atostin on tarkoitettu plasman suurentuneiden kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli-, apolipoproteiini B- ja triglyseridipitoisuuksien pienentämiseen ruokavaliohoitoon yhdistettynä aikuisille, nuorille ja vähintään 10 -vuotiaille lapsille, joilla on primaarinen hyperkolesterolemia (mukaan lukien heterosygoottinen, perheellinen hyperkolesterolemia), polygeeninen hyperkolesterolemia tai kombinoitunut hyperlipidemia (Fredriksonin luokitus, tyypit IIa ja IIb), kun ruokavalion muutoksilla tai muilla lääkkeettömällä keinoilla ei ole saavutettu riittävää vastetta.

Atostin on tarkoitettu plasman suurentuneiden kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuuksien pienentämiseen myös homosygoottista perheellistä hyperkolesterolemiata sairastaville aikuisille joko muiden veren rasvapitoisuutta vähentävien hoitojen (esimerkiksi LDL-afereesi) ohella tai jos muita hoitoja ei ole käytettävissä.

##### Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

1.3.1	Atorvastatin calcium
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

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

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

Potilaan tulee noudattaa tavanomaista plasman kolesterolipitoisuutta pienentävää ruokavaliota sekä ennen Atostin-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.

### 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

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

Homotsygoottisessa familiaalisessa hyperkolesterolemiassa annos on 10-80 mg/vrk (ks. kohta 5.1). Atorvastatiinia annetaan muiden veren rasva-arvoja alentavien hoitojen (esim. LDL-afereesi) ohella tai jos muita hoitoja ei ole käytettävissä.

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 annosta voidaan tarvita nykyisten hoitosuosituksen mukaisten LDL-kolesterolitasojen saavuttamiseksi.

### Munuaisten vajaatoiminta

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

### Maksan vajaatoiminta

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

### Iäkkäät potilaat

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

1.3.1	Atorvastatin calcium
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

## Periatriinen käyttö

### Hyperkolesterolemia

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

10 vuoden ikäisille ja sitä vanhemmille potilaille suositeltu aloitusannos on 10 mg vuorokaudessa. Annosta voidaan nostaa 20 mg:aan vuorokaudessa. Annoksen muuttaminen pitää tehdä yksilöllisen vasteen ja siedettävyyden mukaan. Yli 20 mg annoksia (vastaa noin 0,5 mg/kg annosta) saaneita pediatria potilaita koskevia lääketurvallisuustietoja on vain vähän.

6-10 -vuotiaiden lasten hoidosta on rajoitetusti kokemusta (ks. kohta 5.1). Atorvastatiinia ei ole tarkoitettu alle 10 -vuotiaiden potilaiden hoitoon.

Muut lääke muodot/vahvuudet voivat olla sopivampia tälle potilasryhmälle.

### Antotapa

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

Atostin-valmistetta ei saa antaa potilaille:

- jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- joilla on aktiivinen maksasairaus tai tuntemattomasta syystä pysyvästi suurentuneet (yli 3 kertaa viitearvojen ylärajoja suuremmat) seerumin transaminaasiarvot
- raskauden eikä imetyksen aikana tai hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä asianmukaista raskauden ehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.6)

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

### Maksavaikutukset

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

Varovaisuutta tulee noudattaa Atostin-valmisteen käytössä potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia ja/tai joilla on anamneesissa maksasairaus.

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

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

### Luustolihasset

Kuten muutkin HMG-CoA-reduktaasin estäjät, atorvastatiini saattaa joissakin harvinaisissa tapauksissa vaikuttaa luustolihaksiin ja aiheuttaa lihaskipua, lihastulehduksen ja lihassairauden, joka

1.3.1	Atorvastatin calcium
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

saattaa edetä rbdomyolyysiksi. Rbdomyolyysi on mahdollisesti hengenvaarallinen tila, jolle on luonteenomaista huomattavasti suurentunut seerumin kreatiiniakinaasi (S-CK) -arvo (yli 10 kertaa viitearvojen ylärajoja suurempi), myoglobinemia ja myoglobinuria, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan.

#### *Ennen hoitoa*

Varovaisuutta on noudatettava atorvastatiinin määräämisessä potilaille, joilla on rbdomyolyysille altistavia tekijöitä. S-CK-pitoisuus on mitattava ennen statiinihoidon aloittamista seuraavissa tapauksissa:

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

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

Jos S-CK-pitoisuus on lähtötilanteessa merkittävästi suurentunut (yli 5 kertaa viitearvojen ylärajoja suurempi), hoitoa ei tule aloittaa.

#### *S-CK-pitoisuuden mittaus*

S-CK-pitoisuutta ei tule mitata raskaan fyysisen rasituksen jälkeen tai jos jokin muu syy saattaisi suurentaa S-CK-pitoisuutta, koska tämä vaikeuttaisi mittaustulosten tulkintaa. Jos S-CK-pitoisuus on merkittävästi suurentunut lähtötilanteessa (yli 5 kertaa viitearvojen 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 sairaudentunne tai kuume.
- Jos näitä oireita ilmenee atorvastatiinihoidon aikana, potilaan S-CK-pitoisuus on mitattava. Jos arvo on merkittävästi suurentunut (yli 5 kertaa viitearvojen ylärajoja suurempi), hoito on lopetettava.
- Jos lihasoireet ovat vaikeita ja aiheuttavat päivittäistä haittaa, on harkittava hoidon lopettamista, vaikka S-CK-pitoisuus olisi enintään 5 kertaa viitearvojen ylärajoja suurempi.
- Jos oireet häviävät ja S-CK-pitoisuus palaa normaalitasolle, voidaan harkita atorvastatiinihoidon uudelleen aloittamista tai vaihtoehtoisen statiinihoidon aloittamista pienimmällä annoksella ja tarkassa seurannassa.
- Atorvastatiinihoito on lopetettava, jos S-CK-pitoisuus suurenee kliinisesti merkittävästi (yli 10 kertaa viitearvojen ylärajoja suurempi) tai jos potilaalla epäillään olevan tai diagnosoidaan rbdomyolyysi.

#### *Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö*

Rbdomyolyysin riski suurenee, jos atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti tiettyjen lääkeaineiden kanssa, jotka voivat suurentaa plasman atorvastatiinipitoisuutta. Tällaisia lääkeaineita ovat voimakkaat CYP3A4:n estäjät tai kuljettajaproteiinit (esim. syklosporiini, telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli ja HIV-proteaasin estäjät esimerkiksi ritonaviiri, lopinaviiri, atansaviiri, indinaviiri, darunaviiri jne.). Myopatian riski voi myös suurentua, jos atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti gemfibrotsiilin ja muiden fibraattien,

1.3.1	Atorvastatin calcium
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

erytromysiinin, niasiinin ja etsetimibin kanssa. Jos mahdollista, tulisi muiden (toisiinsa vaikuttamattomien) lääkeaineiden käyttöä harkita.

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

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

#### Interstitiaalinen keuhkosairaus

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

#### Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden kehityksen turvallisuusseurantaa ei ole tehty (ks. kohta 4.8).

#### Apuaineet

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

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

#### Muiden samanaikaisten lääkkeiden vaikutukset atorvastatiinin tehoon

Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) vaikutuksesta ja on kuljettajaproteiinin substraatti (esim. maksan OATP1B1- kuljettajaproteiinin substraatti). Jos samanaikaisesti käytetään lääkevalmisteita, jotka estävät CYP3A4:n tai kuljettajaproteiinien toimintaa, plasman atorvastatiinipitoisuus voi suurentua ja myopatariski kasvaa. Riski saattaa myös lisääntyä, jos atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa myopatiaa, kuten fibraatit ja etsetimibi (ks. kohta 4.4).

#### CYP3A4:n estäjät

Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien on osoitettu suurentavan huomattavasti atorvastatiinin pitoisuuksia (ks. taulukko 1 ja tarkempia tietoja alla). Samanaikaista voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. siklosporiini, telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentol, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli ja HIV-proteaasinestäjien kuten ritonaviiri, lopinaviiri, atansaviiriin, indinaviiriin, darunaviirille jne.) käyttöä tulee välttää, jos mahdollista. Niissä tapauksissa, joissa näiden lääkkeiden käyttö atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, pienempää atorvastatiinin aloitus- tai enimmäisannosta tulee harkita ja potilaan asianmukainen kliininen seuranta on suositeltavaa (ks. taulukko 1).

Kohtalaiset CYP3A4:n estäjät (esim. erytromysiini, diltiatseemi, verapamiili ja flukonatsoli) saattavat suurentaa plasman atorvastatiinipitoisuutta (ks. taulukko 1). Myopatariskin on havaittu lisääntyvän, kun erytromysiiniä käytetään yhdessä statiinien kanssa. Amiodaronin tai verapamiilin yhteisvaikutustutkimuksia atorvastatiinin kanssa ei ole tehty. Sekä amiodaronin että verapamiilin tiedetään estävän CYP3A4:n toimintaa ja niiden samanaikainen käyttö atorvastatiinin kanssa voi suurentaa atorvastatiinialtistusta. Täten pienempää atorvastatiinin enimmäisannos tulee harkita ja

1.3.1	Atorvastatin calcium
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

potilaan asianmukainen kliininen seuranta on suositeltavaa, jos samanaikaisesti käytetään kohtalaisia CYP3A4:n estäjiä. Asianmukainen kliininen seuranta on suositeltavaa hoitoa aloitettaessa tai CYP3A4:n estäjän annosta muutettaessa.

#### CYP3A4:n induktorit

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

#### Kuljettajaproteiinien estäjät

Kuljettajaproteiinien estäjät (esim. siklosporiini) voivat lisätä systeemistä altistusta atorvastatiinille (ks. taulukko 1). Kuljettajaproteiinien eston vaikutuksia atorvastatiinipitoisuuksiin maksassa ei tunneta. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, annoksen pienentämistä ja potilaan kliininen seuranta on suositeltavaa tehon varmistamiseksi (ks. taulukko 1).

#### Gemfibrotsiili/fibraattijohdokset

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

#### Etsetimibi

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

#### Kolestipoli

Atorvastatiini- ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa olivat pienempiä (noin 25%), kun kolestipolihartsia käytettiin samanaikaisesti atorvastatiinin kanssa. Kuitenkin lipidivaikutukset olivat suuremmat, kun atorvastatiinia ja kolestipolia käytettiin samanaikaisesti kuin käytettäessä jompaa kumpaa lääkeainetta yksinään.

#### Fusidiinihappo

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

#### Atorvastatiinin vaikutus muiden samanaikaisten lääkevalmisteiden tehoon

##### Digoksiini

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

##### Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

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

1.3.1	Atorvastatin calcium
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

### Varfariini

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

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

Samanaikaiset lääkevalmisteet ja niiden annostus	Atorvastatiini		
	Annos (mg)	AUC <sup>&amp;</sup> -arvon muutos	Kliininen suositus <sup>#</sup>
Tipranaviiri 500 mg x2/vrk + ritonaviiri 200 mg x2/vrk 8 päivää (14.-21. päivät)	40 mg 1. päivänä, 10 mg 20. päivänä	↑ 9,4- kertainen	Niissä tapauksissa, joissa atorvastatiinin samanaikainen käyttö on välttämätöntä, 10 mg/vrk atorvastatiininannosta ei tule ylittää. Näiden potilaiden kliinistä seuranta suositellaan.
Siklosporiini 5,2 mg/kg/vrk, säännöllinen annos	10 mg x 1/vrk 28 päivää	↑ 8,7- kertainen	
Lopinaviiri 400 mg x 2/vrk + ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 päivää	20 mg x1/vrk 4 päivää	↑ 5,9- kertainen	Niissä tapauksissa, joissa atorvastatiinin samanaikainen käyttö on välttämätöntä, pienempiä atorvastatiinin ylläpitoannoksia suositellaan. Jos atorvastatiiniannos on yli 20 mg suositellaan näiden potilaiden kliinistä seuranta makrogoli 3000,
Klaritromysiini 500 mg x 2/vrk, 9 päivää	80 mg x1/vrk 8 päivää	↑ 4,4- kertainen	
Sakvinaviiri 400 mg x 2/vrk + ritonaviiri 300 mg x 2/vrk 5.-7. päivästä alkaen, annoksen suurentaminen 400 mg:aan x 2/vrk 8. päivänä), 5.-18. päivät, 30 min atorvastatiinin annon jälkeen	40 mg x1/vrk 4 päivää	↑ 3,9- kertainen	Niissä tapauksissa, joissa atorvastatiinin samanaikainen käyttö on välttämätöntä, pienempiä atorvastatiinin ylläpitoannoksia suositellaan. Jos atorvastatiiniannos on yli 40 mg suositellaan näiden potilaiden kliinistä seuranta.
Darunaviiri 300 mg x 2/vrk + ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 9 päivää	10 mg x1/vrk 4 päivää	↑ 3,3- kertainen	
Itrakonatsoli 200 mg x 1/vrk, 4 päivää	40 mg kerta-annos	↑ 3,3- kertainen	

1.3.1	Atorvastatin calcium
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

Fosamprenaviiri 700 mg x 2/vrk + ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 päivää	10 mg x1/vrk 4 päivää	↑ 2,5-kertainen	
Fosamprenaviiri 1400 mg x 2/vrk, 14 päivää	10 mg x1/vrk 4 päivää	↑ 2.3 fold	
Nelfinaviiri 1250 mg x 2/vrk, 14 päivää	10 mg x1/vrk 28 päivää	↑ 1,7-kertainen	Ei erityisiä suosituksia
Greippimehu, 240 ml x 1/vrk*	40 mg, kerta-annos	↑ 37%	Suuria määriä greippimehua ja atorvastatiinia samanaikaisesti ei suositella
Diltiatseemi 240 mg x1/vrk, 28 päivää	40 mg kerta-annos	↑ 51%	Diltiatseemihoidon aloittamisen jälkeen ja annosta muutettaessa, potilaiden asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan.
Erytromysiini 500 mg x4/vrk, 7 päivää	10 mg kerta-annos	↑ 33%^	Pienempää enimmäisannosta ja potilaiden kliinistä seuranta suositellaan.
Amlodipiini 10 mg, kerta-annos	80 mg kerta-annos	↑ 18%	Ei erityisiä suosituksia
Simetidiini 300 mg x 4/vrk, 2 viikkoa	10 mg x1/vrk 4 viikkoa	↓ less than 1%^	Ei erityisiä suosituksia
Antasididuspensio (magnesium + alumiinihydroksidi), 30 ml x 4/vrk, 2 viikkoa	10 mg x1/vrk 4 viikkoa	↓ 35%^	Ei erityisiä suosituksia
Efavirentsi 600 mg x1/vrk, 14 päivää	10 mg 3 päivää	↓ 41%	Ei erityisiä suosituksia
Rifampiisiini 600 mg x1/vrk, 7 päivää (samanaikaisesti otettuna)	40 mg kerta-annos	↑ 30%	Niissä tapauksissa, joissa atorvastatiinin ja rifampisiinin samanaikainen käyttö on välttämätöntä, niiden samanaikaista antoa ja potilaiden kliinistä seuranta suositellaan.
Rifampisiini 600 mg x1/vrk, 5 päivää (annokset eri aikaan otettuna)	40 mg kerta-annos	↓ 80%	
Gemfibrotsiili 600 mg x 2/vrk, 7 päivää	40 mg kerta-annos	↑ 35%	Pienempää enimmäisannosta ja potilaiden kliinistä seuranta suositellaan.
Fenofibraatti 160 mg x 1/vrk, 7 päivää	40 mg kerta-annos	↑ 3%	Pienempää enimmäisannosta ja potilaiden kliinistä seuranta suositellaan.

\* Muutos annettu x-kertaisena muutoksena verrattuna atorvastatiinin antoon yksin (esim., 1-kertainen = ei muutosta). Muutos annettu %:na kuvaa suhteellista %-eroa verrattuna atorvastatiinin antoon yksin (esim. 0% = ei muutosta).

# Ks. kohdista 4.4 ja 4.5 kliininen merkitevyys.

1.3.1	Atorvastatin calcium
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

- \* Sisältää yhden tai useamman yhdisteen, jotka estävät CYP3A4:ä ja voivat suurentaa plasman lääkeaineiden pitoisuuksia, jotka metaboloituvat CYP3A4:n välityksellä. 240 ml:aa, lasillinen greippimehua johtaa aktiiviaineen tai ortohydroksimetaboliitin AUC-arvon pienenemiseen 20,4 %:a. Suuret määrät greippimehua (yli 1,2 l/vrk 5 päivää) suurensi atorvastatiinin ja sen metaboliitin AUC-arvoja 2,5-kertaiseksi.
  - \*\* Kertänäyte otettu 8-16 tuntia annoksen ottamisen jälkeen.
  - ^ Atorvastatiinin kokonaiskvivalenttiaktiivisuus
- Suureneminen ilmoitetaan “↑”, pieneneminen ilmoitetaan “↓”

Taulukko 2: Atorvastatiinin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Atorvastatiini ja sen annostus	Samanaikainen lääkevalmiste		
	Lääkevalmiste/annos (mg)	AUC <sup>&amp;</sup> -arvon muutos	Kliininen suositus
80 mg x1/vrk 10 päivää	Digoksiini 0,25 mg x1/vrk, 20 päivää	↑ 15%	Potilaita, jotka käyttävät dikoksiinia, tulee seurata asianmukaisesti
40 mg x1/vrk 22 päivää	Oraalinen ehkäisyvalmiste x 1/vrk, 2 kuukautta - noretisteroni 1 mg - etinyyliestradioli 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Ei erityisiä suosituksia
80 mg x1/vrk 15 päivää	* Fenatsoni, 600 mg SD	↑ 3%	Ei erityisiä suosituksia

<sup>&</sup> Muutos annettu %-muutoksena kuvaa suhteellista %-eroa, kun atorvastatiinia annetaan yksin (esim. 0% = ei muutosta)

\* Atorvastatiinin useita annoksia samanaikaisesti fenatsonin kanssa osoitti vähäistä tai ei havaittavaa muutosta fenatsonin puhdistumassa.

Suureneminen ilmoitetaan “↑”, pieneneminen ilmoitetaan “↓”

#### Pediatriset potilaat

Lääkkeiden yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Yhteisvaikutustutkimusten tulosten soveltamista lapsipotilaisiin ei tiedetä. Edellä esitetyt yhteisvaikutukset aikuispotilailla ja varoitukset kohdassa 4.4 tulee ottaa huomioon lapsipotilaita hoidettaessa.

#### **4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää asianmukaista raskauden ehkäisymenetelmää hoidon aikana (ks. kohta 4.3).

##### Raskaus

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

Äidin atorvastatiinihoito voi alentaa sikiön mevalonaattipitoisuutta, joka on kolesterolin biosynteesin esiaste. Ateroskleroosi kehittyy hitaasti ja seerumin lipidejä vähentävän lääkityksen keskeyttäminen raskauden ajaksi ei juurikaan vaikuta hyperkolesterolemiaan liittyvään sairastumisvaaraan. Näin ollen Atostin-valmistetta ei saa määrätä naisille, jotka ovat raskaana, suunnittelevat raskautta tai arvelevat

1.3.1	Atorvastatin calcium
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

olevansa raskaana. Atostin-hoito on keskeytettävä raskauden ajaksi tai kunnes on varmistettu, ettei potilas ole raskaana (ks. kohdat 4.3).

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

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

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

Atostin-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Kliinisistä, lumelääkekontrolloiduista atorvastatiinitutkimuksista kertyneiden 16 066 potilaan (8 755 atorvastatiinipotilasta vs. 7 311 lumelääkepotilasta) tietojen perusteella 5,2 % atorvastatiinilla hoidetuista potilaista keskeytti hoidon haittavaikutusten vuoksi. Vastaava osuus lumelääkkeellä hoidetuista potilaista oli 4.0 %. Potilaiden keskimääräinen hoitoaika oli 53 viikkoa.

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

Haittavaikutukset on lueteltu tapausten esiintymistiheyden mukaan: yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinaiset ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinaiset ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); hyvin harvinaiset ( $< 1/10,000$ ).

#### Infektiot

Yleiset: nasofaryngiitti

#### Veri ja imukudos

Harvinaiset: trombosytopenia

#### Immuunijärjestelmä

Yleiset: allergiset reaktiot

Hyvin harvinaiset: anafylaksia

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: hyperglykemia

Melko harvinaiset: hypoglykemia, painon nousu, ruokahaluttomuus

#### Psyykkiset häiriöt

Yleiset: painajaisunet ja unettomuus

#### Hermosto

Yleiset: päänsärky

Melko harvinaiset: heitehuimaus, tuntoharhat, tuntoaistin heikkeneminen, makuaistin häiriöt, muistihäiriöt

Harvinaiset: perifeerinen neuropatia

#### Silmät

1.3.1	Atorvastatin calcium
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

Melko harvinaiset: näön hämärtyminen  
Harvinaiset: näköhäiriöt

#### Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset: korvien soiminen  
Hyvin harvinaiset: kuulon heikkeneminen

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Yleiset: nielun ja kurkunpään kipu, nenäverenvuoto

#### Ruoansulatuselimistö

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

#### Maksa ja sappi

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

#### Iho ja ihonalainen kudος

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

#### Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleiset: lihaskipu, nivelsärky, kipu raajoissa, lihaskrampit, nivelten turvotus, selkäkipu  
Melko harvinaiset: niskakipu, lihasten väsyminen  
Harvinaiset: myopatia, lihastulehdus, rabdomyolyysi, jännesairaus, jonka komplikaationa joskus janteen repeämä

#### Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin harvinaiset: gynekomastia

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinaiset: sairautentunne, voimattomuus, rintakipu, ääreisosien turvotus, väsymys, kuume

#### Tutkimukset

Yleiset: maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset, suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus  
Melko harvinaiset: positiivinen tulos virtsan valkosolustestissä

Muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin atorvastatiinin käyttöön on ilmoitettu liittyvän suurentuneita seerumin transaminaasiarvoja. Muutokset olivat tavallisesti vähäisiä ja ohimeneviä eivätkä vaatineet hoidon keskeyttämistä. Kliinisesti huomattavaa seerumin transaminaasiarvojen suurenemista (arvo yli 3 kertaa viitearvojen ylärajoja suuremmat) ilmeni 0,8 %:lla atorvastatiinipotilaista. Arvojen suureneminen oli kaikilla potilailla annoksesta riippuvaista ja korjaantuvaa.

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

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu ilmenneen joidenkin statiinien käytön yhteydessä:

1.3.1	Atorvastatin calcium
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

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

#### Pediatriset potilaat

Lääketurvatielokannassa on tiedot 249 pediatrisesta potilaasta, jotka saivat atorvastatiinia. Näistä 7 potilasta oli alle 6-vuotiaita, 14 potilasta oli 6-9 -vuotiaita ja 228 potilasta oli 10-17 -vuotiaita.

#### Hermosto

Yleinen: päänsärky

#### Ruoansulatuselimistö

Yleinen: vatsakipu

#### Tutkimukset

Yleinen: veren alaniiniaminotransferaasi- ja/tai kreatiiniinipitoisuuden kohoaminen

Saatavilla olevan tiedon perusteella haittavaikutusten esiintymistiheyden, tyypin ja vaikeusasteen oletetaan olevan samanlainen lapsilla kuin aikuisillakin. Kokemuksia pitkäaikaisturvallisuudesta lapsipotilaille on tällä hetkellä vähän.

### **4.9 Yliannostus**

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lipidejä muuntavat lääkeaineet, HMG-CoA-reduktaasin 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 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, jossa ei tavallisesti saada vastetta lipidejä alentavalla lääkityksellä.

1.3.1	Atorvastatin calcium
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

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

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

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

#### Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

8 viikon, avoimeen monikeskustutkimukseen, johon liittyi vaihtelevan pituinen vapaavalintainen jatkohoitovaihe, otettiin mukaan yhteensä 335 potilasta. Näistä 89 potilaalla todettiin homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia. Näillä 89 potilaalla LDL-kolesterolin keskimääräinen prosentuaalinen lasku oli noin 20%. Atorvastatiinia annettiin enintään 80 mg/vrk.

#### Ateroskleroosi

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

Aterooman kokonaiskoon mediaanimuutos (%) lähtötilanteesta (ensisijainen tutkimuskriteeri) oli atorvastatiiniryhmässä -0,4 % (p=0,98) ja pravastatiiniryhmässä (n=249) +2,7 % (p=0,001). Pravastatiiniin verrattuna atorvastatiinin vaikutukset olivat tilastollisesti merkitseviä (p=0,02). Tässä tutkimuksessa ei selvitetty, miten intensiivinen lipidiarvoja alentava hoito vaikuttaa sydän- ja verisuoniperäisiin päätetapahtumiin (esim. revaskularisaation tarve, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, sepelvaltimotautikuolema).

LDL-kolesteroli pieneni atorvastatiiniryhmässä keskimäärin arvoon 2,04 mmol/l ±0,8 (78,9 mg/dl ±30) lähtötason arvosta 3,89 mmol/l ±0,7 (150 mg/dl ±28) ja pravastatiiniryhmässä keskimäärin arvoon 2,85 mmol/l ±0,7 (110 mg/dl ±26) lähtötason arvosta 3,89 mmol/l ±0,7 (150 mg/dl ±26) (p<0,0001). Atorvastatiini pienensi myös keskimääräistä kokonaiskolesteroliarvoa merkitsevästi 34,1 % (pravastatiini: -18,4 %, p<0,0001), keskimääräisiä triglyseriditasoja 20 % (pravastatiini: -6,8 %, p<0,0009) ja keskimääräistä apolipoproteiini B -arvoa 39,1 % (pravastatiini: -22,0 %, p<0,0001). Atorvastatiini suurensi keskimääräistä HDL-kolesteroliarvoa 2,9 % (pravastatiini: +5,6 %, p=ei-merkitsevä). CRP-arvo pieneni atorvastatiiniryhmässä keskimäärin 36,4 % verrattuna pravastatiiniryhmän 5,2 %:iin (p<0,0001).

Tutkimustulokset saatiin 80 mg:n annosvavuudella. Siksi tulokset eivät ole ekstrapoloitavissa pienempiin annosvavuuksiin.

Näiden kahden hoitoryhmän turvallisuus- ja siedettävyysprofiilit olivat toisiinsa verrattavat.

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

#### Sepelvaltimotautikohtaus

1.3.1	Atorvastatin calcium
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

MIRACL-tutkimuksessa oli 3086 potilasta, joilla oli sepelvaltimotautikohtaus (non-Q-aaltointfarkti tai epästabili angina). Atorvastatiinia (80 mg) sai 1538 potilasta ja lumelääkettä 1548 potilasta. Hoito aloitettiin akuuttivaiheessa sairaalaan ottamisen jälkeen, ja se kesti 16 viikkoa. Atorvastatiinihoito (80 mg/vrk) pidensi aikaa, joka kului yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman (mistä tahansa syystä johtuva kuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, elvytys sydämenpysähdyksen vuoksi tai angina pectoris, jossa näyttöä sairaalahoitoa vaativasta sydänlihaksen iskemiasta) ilmenemiseen, mikä merkitsi riskin pienenemistä 16 %:lla (p = 0,048). Tämä johtui pääasiassa siitä, että riski joutua uudelleen sairaalahoitoon väheni 26 % (p = 0,018) potilailla, joiden angina pectorikseen liittyi näyttöä sydänlihaksen iskemiasta. Muissa, toissijaisissa päätetapahtumissa ei saavutettu tilastollista merkitsevyyttä (yhteensä: lumelääke 22,2 %; atorvastatiini 22,4 %).

Atorvastatiinin turvallisuusprofiili oli MIRACL-tutkimuksessa yhdenmukainen kohdan 4.8 tietojen kanssa.

#### Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

Atorvastatiinin vaikutusta kuolemaan johtavaan ja kuolemaan johtamattomaan sepelvaltimotautiin arvioitiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Iältään 40–79-vuotiailla kohonnutta verenpainetta sairastaneilla potilailla ei ollut esitiedoissaan sydäninfarktia eikä hoitoa rasisurintakipuun. Potilaiden kokonaiskolesteroliarvot olivat  $\leq 6,5$  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 alaryhmäanalyyseissä (81 % miehiä, 19 % naisia) atorvastatiinin edullinen vaikutus oli nähtävissä miehissä mutta naisten osalta sitä ei saatu varmistetuksi. Tämä johtui todennäköisesti siitä,

1.3.1	Atorvastatin calcium
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

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 atenolia 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 tyyppin II diabeetikoilla ei ollut esitiedoissaan sydän- ja verisuonitautia. Potilaiden LDL-kolesteroliarvo oli  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) ja triglyseridiarvo  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). Kaikilla potilailla oli vähintään yksi seuraavista riskitekijöistä: kohonnut verenpaine, tupakointi, retinopatia, mikroalbuminuria tai makroalbuminuria.

Potilaat saivat joko päivittäin 10 mg atorvastatiinia ( $n=1428$ ) tai lumelääkettä ( $n=1410$ ) 3,9 vuoden (mediaani) seurannan ajan.

Atorvastatiinin vaikutus absoluuttisen ja suhteellisen riskin vähenemiseen:

Tapahtuma	Suhteellisen riskin vähenemä (%)	Tapahtumien lukumäärä (atorvastatiini vs lumelääke)	Absoluuttisen riskin vähenemä <sup>1</sup> (%)	p-arvo
Merkittävät sydän- ja verisuonitautitapahtumat (kuolemaan johtava ja kuolemaan johtamaton akuutti sydäninfarkti, oireeton sydäninfarkti, akuutti sepelvaltimotautikuolema, epästabili angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularisaatio, aivohalvaus)	37 %	83 vs 127	3,2 %	0,001
Sydäninfarkti (kuolemaan johtava ja kuolemaan johtamaton akuutti sydäninfarkti, oireeton sydäninfarkti)	42 %	38 vs 64	1,9 %	0,007
Aivohalvaukset (kuolemaan johtavat ja kuolemaan johtamattomat)	48 %	21 vs 39	1,3 %	0,0163
<sup>1</sup> tapahtumien tilastollisesti vakioimattomien ilmaantuvuuksien erotus 3,9 vuoden (mediaani) seurannassa.				
CABG = sepelvaltimon ohitusleikkaus; PTCA = sepelvaltimoiden pallolaajennus.				

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

1.3.1	Atorvastatin calcium
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

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

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

- Hemorragisen aivohalvauksen riski kasvoi niillä potilailla, joilla oli ennen tutkimukseen osallistumista hemorraginen aivoinfarkti (atorvastatiini 7/45 vs. lumelääke 2/48, riskin vähentymä 4,06; 95 % CI, 0,84-19,57), mutta iskeemisen aivohalvauksen riski oli samanlainen ryhmien välillä (atorvastatiini 3/45 vs. lumelääke 2/48, riskin vähentymä 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).
- Hemorragisen aivohalvauksen riski kasvoi niillä potilailla, joilla oli tutkimukseen osallistuessa anamneesissa ollut 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 hemorraginen aivoinfarkti. Kaikista syistä johtava kuolleisuus oli 10,9 % (77/708) atorvastatiiniryhmässä ja 9,1 % (64/701) lumelääkeryhmässä tarkasteltaessa potilaita, joilla oli ollut aikaisemmin lakuunainfarkti.

### Pediatriset potilaat

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

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

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

Keskimääräiset LDL-kolesteroli-, kokonaiskolesteroli-, VLDL-kolesteroli- ja apolipoproteiini B -pitoisuudet pienenevät kaikilla tutkimukseen osallistuneilla kahden viikon jälkeen. Niillä potilailla,

1.3.1	Atorvastatin calcium
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta annettu atorvastatiini imeytyy nopeasti. Enimmäispitoisuudet plasmassa (C<sub>max</sub>) saavutetaan 1-2 tunnin kuluessa. Imeytyneen atorvastatiinin määrä suurenee suhteessa atorvastatiiniannokseen. Kalvopäällysteisen atorvastatiinitabletin biologinen hyötyosuus on 95-99 % 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 ≥ 98 %.

1.3.1	Atorvastatin calcium
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

### 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 sappien 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.

### Erytispotilasryhmät

#### *Iäkkäät potilaat:*

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

#### *Lapset:*

Pediatriiset potilaat: 8 viikkoa kestäneessä, avoimessa tutkimuksessa oli mukana 6-17 -vuotiaita pediatria potilaita, joiden puberteettikehityksen aste oli Tannerin luokituksen mukaan I (n = 15) tai vähintään II (n = 24). Potilailla oli heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia ja LDL-kolesterolipitoisuus lähtötilanteessa  $\geq 4$  mmol/l. Tannerin luokituksen I mukaiset potilaat saivat joko 5 mg tai 10 mg atorvastatiinia kerran vuorokaudessa pureskeltavana tablettina kun taas Tannerin luokituksen  $\geq$  II mukaiset potilaat saivat joko 10 mg tai 20 mg atorvastatiinia kerran vuorokaudessa kalvopäällysteisenä tablettina. Atorvastatiinin populaatiofarmakokineettisessä mallissa paino oli ainoa merkittävä kovariaatti. Suun kautta annetun atorvastatiinin näennäinen puhdistuma allometrisesti painoon suhteutettuna vaikutti pediatriisilla potilailla samanlaiselta kuin aikuisilla. LDL-kolesteroli- ja kokonaiskolesterolipitoisuuksien havaittiin pienenevän yhdenmukaisesti kaikilla atorvastatiini- ja o-hydroksiatorvastatiinialtistuksilla.

#### *Sukupuoli:*

Naisten elimistössä atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa eroavat miesten elimistössä mitatuista pitoisuuksista: naisilla  $C_{max}$  on noin 20 % suurempi ja AUC noin 10 % pienempi kuin miehillä. Näillä eroilla ei ollut kliinistä merkitystä, eivätkä ne aiheuttaneet kliinisesti merkittäviä eroja lipidivaikutuksissa miesten ja naisten välillä.

#### *Munuaisten vajaatoiminta:*

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

#### *Maksan vajaatoiminta:*

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

#### *SLOC1B1-polymorfismi:*

Kuten kaikki maksan HMG-CoA:n reduktaasin estäjät, myös atorvastatiini vaikuttaa OATP1B1-kuljettajaproteiineihin. Potilaat, joilla on SLCO1B1-polymorfismi, atorvastatiinihoito voi suurentaa riskiä atorvastatiinialtistukselle, joka voi johtaa suurentuneeseen riskiin saada rabdomyolyysi (ks.

1.3.1	Atorvastatin calcium
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

kohta 4.4). Polymorfismiin ja OATP1B1:a koodaavaan geeniin (SLCO1B1 c.521CC) liittyy 2,4-kertainen atorvastatiinin AUC-arvon suureneminen verrattuna henkilöihin, joilla ei ole tätä genotyyppiä olevaa muunnosta (c.521TT). Maksan geneettinen toimintahäiriö voi vaikuttaa atorvastatiinin metaboliaan näillä potilailla. Mahdollisia vaikutusta tehoon ei tunneta.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Atorvastatiinilla ei todettu mutageenisia ja klastogeenisiä vaikutuksia neljässä *in vitro* -testimallissa ja yhdessä *in vivo* -määrittämisessä. Atorvastatiinin ei todettu olevan karsinogeeninen rotilla, mutta suuria annoksia käytettäessä (6-11 -kertainen AUC<sub>0-24h</sub> verrattuna ihmisen suurimpaan suositusannokseen) uroshiirillä esiintyi maksasoluadenoomia ja naarashiirillä maksasolukarsinoomaa.

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin:

Natriumhydroksidi  
 Natriumlauryylisulfaatti  
 Hydroksipropyyliselluloosa  
 Laktoosimonohydraatti  
 Selluloosa, mikrokiteinen  
 Kroskarmelloosinatrium  
 Krospondoni  
 Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi  
 Titaanidioksidi (E171)  
 Makrogoli 3000  
 Talkki

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

2 vuotta

### 6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa.  
 Herkkä kosteudelle. Herkkä valolle.

1.3.1	Atorvastatin calcium
SPC, Labeling and Package Leaflet	FI

## **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, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

10 mg: 27471  
20 mg: 27472  
40 mg: 27473

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

12.10.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.9.2011