

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orbeos 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Orbeos 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Orbeos 40 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Orbeos 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää atorvastatiinikalsiumtrihydraattia vastaten 10 mg atorvastatiinia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää atorvastatiinikalsiumtrihydraattia vastaten 20 mg atorvastatiinia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää atorvastatiinikalsiumtrihydraattia vastaten 40 mg atorvastatiinia.  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää atorvastatiinikalsiumtrihydraattia vastaten 80 mg atorvastatiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 27,25 mg laktoosimonohydraattia.  
Yksi 20 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 54,50 mg laktoosimonohydraattia.  
Yksi 40 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 109,00 mg laktoosimonohydraattia.  
Yksi 80 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 218,00 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

10 mg tabletit: Valkoinen, pyöreä (läpimitta 5,6 mm), kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu `10` ja toiselle puolelle `ATV`.  
20 mg tabletit: Valkoinen, pyöreä (läpimitta 7,1 mm), kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu `20` ja toiselle puolelle `ATV`.  
40 mg tabletit: Valkoinen, pyöreä (läpimitta 9,5 mm), kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu `40` ja toiselle puolelle `ATV`.  
80 mg tabletit: Valkoinen, pyöreä (läpimitta 11,9 mm), kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu `80` ja toiselle puolelle `ATV`.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Hyperkolesterolemia

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

Orbeos-valmiste on myös tarkoitettu plasman suurentuneiden kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuuksien pienentämiseen homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastaville aikuisille muiden veren rasvapitoisuutta vähentävien hoitojen (esim. LDL-afereesi) ohella tai jos muita hoitoja ei ole käytettävissä.

#### Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

Sydän- ja verisuonitautitapahtumien ehkäisyyn sellaisille aikuisille potilaille, joilla on suureksi arvioitu riski saada 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 plasman kolesterolipitoisuutta pienentävä ruokavalio ennen Orbeos-hoidon aloittamista ja noudattaa ruokavaliota Orbeos-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 Orbeos-valmisteen 10 mg:n annos kerran vuorokaudessa on riittävä. Hoitovaikutus nähdään yleensä 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 sitä muutetaan 4 viikon välein annokseen 40 mg kerran vuorokaudessa. Tämän jälkeen annos 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 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 hoitosuosittelujen mukaisten (LDL-)kolesterolitasojen saavuttamiseksi.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosmuutos ei ole tarpeen (ks. kohta 4.4).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Orbeos-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4 ja 5.2). Orbeos-valmiste on vasta-aiheista potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus (ks. kohta 4.3).

### *Samanaikainen anto muiden lääkkeiden kanssa*

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

### *Iäkkäät*

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

### *Pediatriset potilaat*

#### Hyperkolesterolemia

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

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

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

Muut lääke muodot/vahvuudet voivat olla sopivampia tälle potilasryhmälle.

#### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Orbeos-valmiste on vasta-aiheista potilaalle:

- jolla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille 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)
- jota hoidetaan hepatiitti C:n viruslääkkeillä glekapreviirillä/pibrentasviirillä.

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

#### Maksavaikutukset

Maksan toimintakokeet on tehtävä ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisesti. Jos potilaalle kehittyy maksavaurioihin 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 Orbeos-hoidon lopettamista (ks. kohta 4.8).

Orbeos-valmisteen 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 alatyypin *post hoc* -analyysissä havaittiin, että potilailla, joilla oli äskettäin ollut aivohalvaus tai TIA-kohtaus mutta joilla ei ollut sepelvaltimotautia, hemorragisten aivohalvausten määrä oli suurempi 80 mg atorvastatiinia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Riski oli erityisen suuri potilailla, joilla oli ollut aiempi hemorraginen aivohalvaus tai lukuunainfarkti tutkimuksen alkaessa. Jos potilaalla on aiemmin ollut hemorraginen aivohalvaus tai lukuunainfarkti, 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 luustolihasiin ja aiheuttaa lihaskipua, lihastulehduksen ja lihassairauden, joka saattaa edetä rabdomyolyysiksi. Rabdomyolyysi on mahdollisesti hengenvaarallinen tila, jolle on tunnusomaista huomattavasti suurentunut seerumin kreatiinikinaasiarvo (yli 10 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi), myoglobinemia ja myoglobinuria, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan.

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

#### *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 merkitsevästi 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 hänellä 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 ylärajaa 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 rbdomyolyyysi.

#### Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö

Rbdomyolyyysin 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, tipranaviiri/ritonaviiri, jne.). Myopatian riski voi myös suurentua, jos atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti gemfibrotsiilin ja muiden fibrinihappojohdannaisien, hepatiitti C:n (HCV) hoidossa käytettävien viruslääkkeiden (bosepreviiri, telapreviiri, elbasviiri/gratsopreviiri), erytromysiinin, niasiinin tai 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).

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

Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen seitsemän päivän kuluttua fusidiinihapon viimeisestä annoksesta.

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

#### Pediatriset potilaat

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

### Interstitiaalinen keuhkosairaus

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.

### Diabetes Mellitus

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

### Apuaineet

Orbeos-valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

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

### Samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden vaikutus atorvastatiiniin

Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) vaikutuksesta ja on maksan kuljettajien, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi 1B1:n (OATP1B1) ja 1B3:n (OATP1B3), substraatti. Atorvastatiinin metaboliitit ovat OATP1B1:n substraatteja. Atorvastatiini on tunnistettu myös monilääkeresistenssiin liittyvän proteiini 1:n (MDR1) ja rintasyövälle resistentin proteiinin (BCRP) substraatiksi, mikä saattaa rajoittaa atorvastatiinin imeytymistä suolistosta ja puhdistumaa sapen kautta (ks. kohta 5.2). 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 lääkeaineiden, kuten fibraattien ja etsetimibin, kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### *CYP 3A4:n estäjät*

Voimakkaiden CYP 3A4:n estäjien on osoitettu johtavan merkittävästi suurentuneisiin atorvastatiinipitoisuuksiin (ks. Taulukko 1 ja yksityiskohtaiset tiedot seuraavassa). Voimakkaiden CYP 3A4:n estäjien (esim. siklosporiini, telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, jotkin HCV:n hoidossa käytettävät viruslääkkeet (esim. elbasviiri/gratsopreviiri) ja eräät HIV-proteaasin estäjät, mukaan lukien ritonaviiri, lopinaviiri, 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 lisääntyneitä 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.

#### *CYP 3A4: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 hepatosyyttien 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 hepatosyyteissä ei kuitenkaan tunneta ja jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, lääkityksen tehoa tulisi seurata huolellisesti.

#### *Kuljettajien estäjät*

Kuljettajaproteiinien estäjät (esim. siklosporiini) voivat suurentaa systeemistä atorvastatiinialtistusta (ks. Taulukko 1). Maksan kuljettajaproteiinien estämisen vaikutuksia atorvastatiinipitoisuuksiin hepatosyyteissä 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 rabdomyolyyssia. 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 liittynyt lihastapahtumia, mukaan lukien rabdomyolyyysi. Siksi tällaisten tapahtumien riski voi suurentua, kun etsetimibiä ja atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti. Näille potilaille suositellaan asianmukaista kliinistä seuranta.

#### *Kolestipoli*

Kun Orbeos-valmisteen kanssa annettiin samanaikaisesti kolestipolia, atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa olivat pienempiä (atorvastatiinipitoisuuden suhde: 0,74). Lipidivaikutukset olivat kuitenkin suuremmat, kun Orbeos-valmistetta ja kolestipolia annettiin samanaikaisesti kuin annettaessa jompaakumpaa lääkevalmistetta yksinään.

#### *Fusidiinihappo*

Myopatian, rabdomyolyyysi mukaan lukien, riskiä voi lisätä systeemisen fusidiinihapon samanaikainen antaminen statiinien kanssa. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismia (onko se farmakodynaaminen vai farmakokineettinen, vai sekä että) ei vielä tunneta. Rabdomyolyyysiä (mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia) on raportoitu tätä yhdistelmää saaneilla potilailla.

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

#### *Kolkisiini*

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

#### Atorvastatiinin vaikutus 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 Orbeos-valmisteen samanaikainen käyttö suurensi noretisteroni- ja etinyliestradiolipitoisuuksia 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.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimukset on tehty vain aikuispotilailla. Yhteisvaikutusten ilmene misestä lapsipotilailla ei tiedetä. Yllä mainitut aikuisilla havaitut yhteisvaikutukset ja kohdassa 4.4 mainitut varoitukset on huomioitava lapsipotilaita hoidettaessa.

#### Lääkkeiden yhteisvaikutukset

#### Taulukko 1. Samanaikaisesti annettujen lääkkeiden vaikutus atorvastatiinin farmakokinetiikkaan

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



Tipranaviiri 500 mg x 2/vrk / ritonaviiri 200 mg x 2, 8 vrk ajan (päivät 14–21)	40 mg päivänä 1, 10 mg päivänä 20	9,4	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, atorvastatiiniannos ei saa ylittää 10 mg/vrk. Näille potilaille suositellaan kliinistä seurantaa.
Telapreviiri 750 mg 8 tunnin välein, 10 vrk ajan	20 mg kerta-annos	7,9	
Siklosporiini 5,2 mg/kg/vrk, vakaa annos	10 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	8,7	
Lopinaviiri 400 mg x 2/vrk / ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	20 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	5,9	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, suositellaan pienempää atorvastatiinin ylläpitoannosta. Jos atorvastatiiniannos on suurempi kuin 20 mg, potilaille suositellaan kliinistä seurantaa.
Klaritromysiini 500 mg x 2/vrk, 9 vrk ajan	80 mg x 1/vrk, 8 vrk ajan	4,5	
Sakinaviiri 400 x 2/vrk / ritonaviiri (300 mg x 2/vrk päivästä 5–7 alkaen, lisätty 400 mg:aan x 2/vrk päivänä 8), päivinä 4–18, 30 minuuttia atorvastatiinin annon jälkeen	40 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	3,9	
Darunaviiri 300 mg x 2/vrk / ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 9 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	3,4	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, suositellaan pienempää atorvastatiinin ylläpitoannosta. Jos atorvastatiiniannos on suurempi kuin 40 mg, potilaille suositellaan kliinistä seurantaa.
Itrakonatsoli 200 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	40 mg kerta-annos	3,3	
Fosamprenaviiri 700 mg x 2/vrk / ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	2,5	
Fosamprenaviiri 1 400 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	2,3	
Elbasviiri 50 mg x 1/vrk / gratsopreviiri 200 mg x 1/vrk, 13 vrk ajan	10 mg kerta-annos	1,95	
Nelfinaviiri 1 250 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	1,74	Ei erityistä suositusta.
Greippimehu, 240 ml x 1/vrk*	40 mg kerta-annos	1,37	Atorvastatiinin ja suurien greippimehumäärien samanaikaista nauttimista ei suositella.

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

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

# Kliininen merkitys, ks. kohta 4.4 ja 4.5.

\* Sisältää yhden tai useamman komponentin, jotka estävät CYP3A4:ää ja voivat suurentaa sellaisen lääkevalmisteen pitoisuuksia plasmassa, jotka metaboloituvat CYP3A4:n vaikutuksesta. Yhden 240 ml suuruisen greippimehulasillisen nauttiminen pienensi myös aktiivisen ortohydroksimetaboliitin AUC-arvoa 20,4 %. Suuret greippimehumäärät (yli 1,2 l/vrk 5 päivän ajan) suurensivat atorvastatiinin AUC-arvon 2,5-kertaiseksi ja aktiivisten HMG-CoA-reduktaasin estäjien (atorvastatiinin ja sen metaboliittien) AUC-arvon 1,3-kertaiseksi.

\*\* Suhde perustuu yksittäiseen näytteeseen, joka otettiin 8–16 tuntia annoksen jälkeen.

Taulukko 2. Atorvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettujen lääkkeiden farmakokinetiikkaan

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

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

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

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

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

##### Raskaus

Orbeos-valmiste 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 pienetää 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 Orbeos-valmistetta ei pidä käyttää raskaana oleville tai raskaaksi tuloa yrittäville naisille tai jos nainen epäilee olevansa raskaana. Orbeos-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 Orbeos-valmistetta 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**

Orbeos-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Kliinisistä, lumelääkekontrolloiduista atorvastatiinitutkimuksista kertyneiden 16 066 potilaan (8 755 Orbeos-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 Orbeosin 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 ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

#### 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: painajaisunet, unettomuus.

#### Hermosto

Yleiset: päänsärky.

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

Harvinaiset: perifeerinen neuropatia.

#### Silmät

Melko harvinaiset: hämärtynyt näkö.

Harvinaiset: näköhäiriö.

### 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

Melko harvinaiset: nokkosihottuma, ihottuma, kutina, alopesia.

Harvinaiset: angioneuroottinen edeema, rakkulaiset ihottumat erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi mukaan lukien.

### Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleiset: lihaskipu, nivelsärky, raajakipu, lihaskouristukset, nivelten turpoaminen, selkäkipu.

Melko harvinaiset: niskakipu, lihasten väsyminen.

Harvinaiset: lihassairaus, lihastulehdus, rbdomyolyyysi, lihasrepeämä, jännesaairaus, jonka komplikaationa joskus janteen repeämä.

Hyvin harvinaiset: lupuksen kaltainen oireyhtymä.

Tuntemattomat: immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (ks. kohta 4.4).

### Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin harvinaiset: gynekomastia.

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

### Tutkimukset

Yleiset: maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset, suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus.

Melko harvinaiset: positiivinen tulos virtsan valkosolutestissä.

Muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin Orbeos-valmisteen 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 Orbeos-potilaista. Arvojen suureneminen oli kaikilla potilailla annoksesta riippuvaista ja korjaantuvaa.

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

### Pediatriset potilaat

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

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

#### Joidenkin statiinien on ilmoitettu aiheuttaneen seuraavia haittavaikutuksia:

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lipidejä muuntavat lääkkeet, 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-metyyliglutaryyli-koentsyymi A:n konversiosta mevalonaatiksi (sterolien, mm. kolesterolin, esiaste) ja säätelee konversion nopeutta. Triglyseridit ja kolesteroli liittyvät

maksassa VLDL:ään (very low density lipoprotein) ja vapautuvat edelleen plasmaan perifeerisiin kudoksiin viettäviksi. Low density -lipoproteiini (LDL) muodostuu VLDL:stä ja hajoaa pääasiassa reseptoreissa, joilla on suuri affiniteetti LDL:ään (LDL-reseptori).

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

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

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

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 lähtötilanteessa että 18 kuukauden kuluttua. Atorvastatiiniryhmässä (n = 253) ateroskleroosi ei edennyt.

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

LDL-kolesteroli pieneni atorvastatiiniryhmässä keskimäärin arvoon 2,04 mmol/l  $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl  $\pm$ 30) lähtötason arvosta 3,89 mmol/l  $\pm$ 0,7 (150 mg/dl  $\pm$ 28) ja pravastatiiniryhmässä keskimäärin arvoon 2,85 mmol/l  $\pm$ 0,7 (110 mg/dl  $\pm$ 26) lähtötason arvosta 3,89 mmol/l  $\pm$ 0,7 (150 mg/dl  $\pm$ 26) (p < 0,0001). Atorvastatiini pienensi myös keskimääräistä kokonaiskolesteroliarvoa merkitsevästi 34,1 % (pravastatiini: -18,4 %, p < 0,0001), keskimääräisiä triglyseriditasoja 20 % (pravastatiini: -6,8 %, p < 0,0009) ja keskimääräistä apolipoproteiini B -arvoa 39,1 % (pravastatiini:

-22,0 %,  $p < 0,0001$ ). Atorvastatiini suurensi keskimääräistä HDL-kolesteroliarvoa 2,9 % (pravastatiini: +5,6 %,  $p$ =ei-merkittävä). CRP-arvo pieneni atorvastatiiniryhmässä keskimäärin 36,4 % verrattuna pravastatiiniryhmän 5,2 % :iin ( $p < 0,0001$ ).

Tutkimustulokset saatiin 80 mg:n annosvahvuudella. Siksi tulokset eivät ole ekstrapoloitavissa pienempiin annosvahvuuksiin.

Näiden kahden hoitoryhmän turvallisuus- ja siedettävyysprofiilit 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-aaltointfarkti tai epästabili angina). Atorvastatiinia (80 mg) sai 1 538, lumelääkettä 1 548 potilasta. Hoito aloitettiin akuuttivaiheessa sairaalaan ottamisen jälkeen, ja se kesti 16 viikkoa. Atorvastatiinihoito (80 mg/vrk) pidensi aikaa, joka kului yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman (mistä tahansa syystä johtuva kuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, elvytetty sydämenpysähdys tai angina pectoris, jossa näyttöä sairaalahoitoa vaativasta sydänlihaksen iskemiasta) ilmenemiseen, mikä merkitsi riskin pienenemistä 16 % :lla ( $p = 0,048$ ). Tämä johtui pääasiassa siitä, että riski joutua uudelleen sairaalahoitoon väheni 26 % ( $p = 0,018$ ) potilailla, joiden angina pectorikseen liittyi näyttöä sydänlihaksen iskemiasta. Muissa, toissijaisissa päätetapahtumissa ei saavutettu tilastollista merkitsevyyttä (yhteensä: lumelääke 22,2 % ; atorvastatiini 22,4 %).

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

### Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

Atorvastatiinin vaikutusta kuolemaan johtavaan ja kuolemaan johtamattomaan sepelvaltimotautiin arvioitiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Iältään 40–79-vuotiailla kohonnutta verenpainetta sairastaneilla potilailla ei ollut esitiedoissaan sydäninfarktia eikä hoitoa rasisintakipuum. 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 ( $n = 5 168$ ) tai lumelääkettä ( $n = 5 137$ ).

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

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

Potilaat saivat joko päivittäin 10 mg atorvastatiinia ( $n=1\ 428$ ) tai lumelääkettä ( $n=1\ 410$ ) 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 %	0,0010
Sydäninfarkti (kuolemaan johtava ja kuolemaan johtamaton akuutti sydäninfarkti, oireeton sydäninfarkti)	42 %	38 vs 64	1,9 %	0,0070
Aivohalvaukset (kuolemaan johtavat ja	48 %	21 vs 39	1,3 %	0,0163

## kuolemaan johtamattomat)

<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 lukuunainfarkti (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 lukuunainfarkti 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 hemorraginen 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.

### Pediatriset potilaat

#### *Heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia 6–17-vuotiailla pediatrisilla 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 pienenivät kaikilla tutkimukseen osallistuneilla kahden viikon jälkeen. Niillä potilailla, joiden annos kaksinkertaistettiin, arvojen havaittiin pienentyneen edelleen seuraavalla mittauskerralla 2 viikon jälkeen annoksen nostamisesta. Lipidiarvot pienenivät prosentuaalisesti keskimäärin samalla tavalla molemmissa kohorteissa riippumatta siitä pysyivätkö tutkimukseen osallistuneet aloitusannoksessa vai kaksinkertaistettiin heidän annoksensa. Kahdeksan viikon jälkeen LDL-kolesterolipitoisuus pieneni keskimäärin 40 % ja kokonaiskolesteroli keskimäärin 30 % lähtötilanteesta koko annosalueella.

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

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

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

**TAULUKKO 3 Atorvastatiinin lipidiä alentavat vaikutukset nuorilla pojilla ja tytöillä, joilla on heterosygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia (mmol/l)**

Aikapiste	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Lähtötilanne	271	7,86(1,30)	6,12(1,26)	1,314(0,2663)	0,93(0,47)	1,42(0,28)**
Kuukausi 30	206	4,95(0,77)*	3,25(0,67)	1,327(0,2796)	0,79(0,38)*	0,90(0,17)*
Kuukausi 36/ET	240	5,12(0,86)	3,45(0,81)	1,308(0,2739)	0,78(0,41)	0,93(0,20)***

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

Heterosygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia 10–17-vuotiailla pediatriisilla potilailla

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

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

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

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

Euroopan lääkevirasto (EMA) on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset atorvastatiinin käytöstä alle 6 vuoden ikäisille lapsille 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 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta annettu atorvastatiini imeytyy nopeasti. Enimmäispitoisuudet plasmassa ( $C_{max}$ ) saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa. Imeytyneen atorvastatiinin määrä suurenee suhteessa atorvastatiiniannokseen. Kalvopäällysteisen atorvastatiinitabletin biologinen hyötyosuus on 95–99 % 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 beetaoksidatioyhdisteiksi. Muista metaboliareiteistä riippumatta nämä yhdisteet metaboloituvat edelleen glukuronidoitumalla. Orto- ja parahydroksyloitujen metaboliittien estovaikutus HMG-CoA-reduktaasiin on *in vitro* yhtä suuri kuin atorvastatiinilla. Noin 70 % kiertävästä HMG-CoA-reduktaasin estovaikutuksesta johtuu aktiivisista metaboliiteista.

### Eliminaatio

Atorvastatiini erittyy pääasiassa 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.

Atorvastatiini on maksan kuljettajien, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi 1B1:n (OATP1B1) ja 1B3:n (OATP1B3), substraatti. Atorvastatiinin metaboliitit ovat OATP1B1:n substraatteja. Atorvastatiini on tunnistettu myös monilääkeresistenssiin liittyvän proteiini 1:n (MDR1) ja rintasyövälle resistentin proteiinin (BCRP) substraatiksi, mikä saattaa rajoittaa atorvastatiinin imeytymistä suolistosta ja puhdistumaa sapen kautta.

### Erityispotilasryhmät

#### *Iäkkäät*

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

#### *Pediatriset potilaat*

8 viikkoa kestäneessä, avoimessa tutkimuksessa oli mukana 6–17-vuotiaita pediatria potilaita, joiden puberteettikehityksen aste oli Tannerin luokituksen mukaan I (n = 15) tai vähintään II (n = 24). Potilailla oli heterosygoottinen 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 merkitsevä kovariaatti. Suun kautta annetun atorvastatiinin näennäinen puhdistuma allometrisesti painoon suhteutettuna vaikutti pediatria 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 lipidi vaikutuksissa miesten ja naisten välillä.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *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).

#### *SLC1B1 polymorfismi*

OATP1B1-sisäänkuljettajaproteiini osallistuu kaikkien HMG-CoA-reduktaasinstäjäen, myös atorvastatiinin, soluunottoon hepatosyyteihin. Potilailla, joilla on SLC1B1 polymorfismi, on suurentunut atorvastatiinialtistuksen riski, mikä voi johtaa suurentuneeseen rabdomyolyyysin riskiin (ks. kohta 4.4). Polymorfisimi OATP1B1:tä koodaavassa geenissä (SLC1B1 c.521CC) liittyy 2,4-kertaiseen atorvastatiinialtistukseen (AUC) verrattuna henkilöihin, joilla ei ole tätä genotyyppiä 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 karsinoomia 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

Kalsiumkarbonaatti  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Laktoosimonohydraatti  
Kroskarmelloosinatrium  
Polysorbaatti 80  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste

Kalvopäällyste sisältää:  
Hypromelloosi  
Makrogoli 8000  
Titaanidioksidi (E171)  
Talkki  
Simetikoniemulsio sisältää:  
Simetikoni  
Stearaattiemulgaattorit (polyetyleeniglykolisorbitaanitristearaatti, polyetoksilaattistearaatti, glyseridit)  
Sakeuttamisaineet (metyyliselluloosa, ksantaanikumi)  
Bentsoehappo  
Sorbiinihappo  
Rikkihappo

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpipainolevyt koostuvat polyamidi/alumiinifolio/polyvinyylidikloridikalvosta ja kuumasaumatusta alumiinifolio/vinyylitaustasta.

HDPE-muovista valmistettu tablettipurkki, jossa on lapsiturvallinen korkki. Purkki sisältää kuiva-ainekapselin.

Läpipainopakkaukset: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Sairaalapakkaukset: 50, 84, 100, 200 (10 × 20) tai 500 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-muovipurkki: 90 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Oy  
Tietokuja 4  
00330 Helsinki

### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

10 mg tabletit: 24871

20 mg tabletit: 24872

40 mg tabletit: 24873

80 mg tabletit: 24874

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.12.2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.3.2015

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

7.8.2019