

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atorvastatin ratiopharm 10 mg kalvopäällysteinen tabletti
Atorvastatin ratiopharm 20 mg kalvopäällysteinen tabletti
Atorvastatin ratiopharm 40 mg kalvopäällysteinen tabletti
Atorvastatin ratiopharm 80 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg atorvastatiinia (atorvastatiinikalsiumina).
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg atorvastatiinia (atorvastatiinikalsiumina).
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg atorvastatiinia (atorvastatiinikalsiumina).
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg atorvastatiinia (atorvastatiinikalsiumina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

10 mg: Atorvastatin ratiopharm kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, soikeita, kaksoiskuperia ja sileitä kalvopäällysteisiä tabletteja. Tabletin mitat ovat noin 9,7 mm x 5,2 mm.

20 mg: Atorvastatin ratiopharm kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, soikeita, kaksoiskuperia ja sileitä kalvopäällysteisiä tabletteja. Tabletin mitat ovat noin 12,5 mm x 6,6 mm.

40 mg: Atorvastatin ratiopharm kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, soikeita, kaksoiskuperia ja sileitä kalvopäällysteisiä tabletteja. Tabletin mitat ovat noin 15,6 mm x 8,3 mm.

80 mg: Atorvastatin ratiopharm kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, soikeita, kaksoiskuperia ja sileitä kalvopäällysteisiä tabletteja. Tabletin mitat ovat noin 18,8 mm x 10,3 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemia

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

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

Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

Atorvastatiini on tarkoitettu 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 on noudatettava tavanomaista plasman kolesterolipitoisuutta pienentävää ruokavaliota sekä ennen atorvastatiini-hoidon aloittamista että sen aikana.

Annos määritetään potilaalle yksilöllisesti lähtötilanteen LDL-kolesterolitason, hoitotavoitteen ja hoitovasteen mukaan.

Tavallinen aloitusannos on 10 mg vuorokaudessa kerta-annoksena. Annosta tarkistetaan vähintään neljän viikon välein. Enimmäisannos on 80 mg/vrk kerta-annoksena.

Primaarinen hyperkolesterolemia ja kombinoitunut hyperlipidemia

Suurimmalle osalle potilaista sopiva hoitoannos on 10 mg atorvastatiinia kerran vuorokaudessa. Hoitovaikutus todetaan kahden viikon kuluessa, ja enimmäisvaste saavutetaan tavallisesti neljässä viikossa. Hoitovaste säilyy pitkäaikaishoidossa.

Heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Hoito aloitetaan annoksella 10 mg atorvastatiinia vuorokaudessa. Annos on yksilöllinen, ja se muutetaan neljän viikon välein annokseen 40 mg vuorokaudessa. Tämän jälkeen annos voidaan suurentaa enimmäisannokseen 80 mg vuorokaudessa tai 40 mg:n atorvastatiiniannokseen kerran vuorokaudessa voidaan yhdistää sappihappoja sitova lääke.

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Tietoja on saatavilla rajoitetusti (ks. kohta 5.1).

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

Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

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

Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö

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

Atorvastatiinia ei suositella annettavaksi potilaille, jotka käyttävät letermoviiriä samanaikaisesti siklosporiinin kanssa (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Atorvastatiinia on annettava varoen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Atorvastatiinia ei saa antaa aktiivista maksasairautta sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

Hyperkolesterolemia

Atorvastatiinin käyttö lapsilla on toteutettava lasten hyperlipidemiaan perehtyneen lääkärin valvonnassa ja potilaita on arvioitava uudelleen säännöllisin väliajoin edistyksen arvioimiseksi.

10 vuoden ikäisille ja sitä vanhemmille heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata 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 heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata 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 heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastavilla lapsilla tehdyistä avoimista tutkimuksista on saatu 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 annosmuodot / vahvuudet saattavat olla sopivampia tälle potilasryhmälle.

Antotapa

Atorvastatiini on tarkoitettu otettavaksi suun kautta. Vuorokausiannos otetaan kerralla ja voidaan ottaa mihin aikaan vuorokaudesta tahansa ruoan kanssa tai ilman.

4.3 Vasta-aiheet

Atorvastatiinia ei saa antaa potilaalle:

- jolla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille
- jolla on aktiivinen maksasairaus tai tuntemattomasta syystä pysyvästi suurentuneet (yli 3 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suuremmat) seerumin transaminaasiarvot
- joka on raskaana, imettää tai on hedelmällisessä iässä oleva nainen, joka ei käytä asianmukaista raskaudenehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.6)
- jota hoidetaan hepatiitti C:n viruslääkkeillä glekapreviirillä/pibrentasviirilla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan vajaatoiminta

Maksan toimintakokeet on tehtävä ennen hoidon aloittamista, säännöllisin väliajoin hoidon aikana tai jos potilaalle ilmaantuu maksavaurioihin viittaavia merkkejä tai oireita. Jos potilaan transaminaasiarvot ovat suurentuneet, maksa-arvoja on tarkkailtava, kunnes ne palaavat normaalitasolle. Jos transaminaasiarvot pysyvät yli 3 kertaa normaaliarvojen ylärajoja (ULN) suurempina, suositellaan annoksen pienentämistä tai atorvastatiinihoidon lopettamista (ks. kohta 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava atorvastatiinin käytössä potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia ja/tai joilla on anamneesissa maksasairaus.

SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) -tutkimus:

aivohalvauksen esto kolesterolitasojen voimakkaan alentamisen avulla

Tutkimuksessa oli potilaita, joilla ei ollut sepelvaltimotautia, mutta joilla oli äskettäin ollut aivohalvaus tai ohimenevä iskeeminen kohtaus (TIA). *Post hoc* -analyysillä selvitettiin aivohalvauksen alatyyppejä ja todettiin, että hemorragisen aivohalvauksen ilmaantuvuus oli suurempi 80 mg:n atorvastatiiniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä. Riski todettiin suurentuneeksi erityisesti niillä potilailla, joilla oli ollut ennen tutkimukseen ottamista hemorraginen aivohalvaus tai lukuunainfarkti. Tällaisten potilaiden osalta on epäselvää, mikä 80 mg:n atorvastatiinihoidon hyödyn ja haittojen suhde on. Hemorragisen aivohalvauksen mahdollinen riski on perusteellisesti arvioitava ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 5.1).

Luustolihasvaikutukset

Atorvastatiini, kuten muutkin HMG-CoA-reduktaasin estäjät, saattaa harvinaisissa tapauksissa vaikuttaa luustolihasiin ja aiheuttaa lihaskipua, lihastulehduksen ja lihassairauden, joka saattaa edetä rbdomyolyysiksi. Rbdomyolyysi on mahdollisesti hengenvaarallinen tila, jolle ovat luonteenomaisia huomattavasti suurentunut (yli 10 kertaa ULN) seerumin kreatiinikinaasiarvo (CK-arvo), myoglobinemia ja myoglobinuria, jotka voivat 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 pysyvät proksimaalinen lihasheikkous ja seerumin kreatiinikinaasipitoisuuden suureneminen, jotka ovat pysyviä statiinihoidon lopettamisesta huolimatta, positiivinen HMG-CoA-reduktaasin vasta-ainetestitulokset ja tilan paraneminen immunosuppressiivisilla lääkeaineilla.

Ennen hoitoa

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

- munuaisten vajaatoiminta
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- potilaalla tai hänen sukulaisellaan on ollut perinnöllisiä lihassairauksia
- potilaalla on ollut statiinin tai fibraatin aiheuttamaa lihastoksisuutta
- potilaalla on ollut maksasairaus ja/tai hän käyttää runsaasti alkoholia
- iäkkäillä potilailla (yli 70-vuotiailla) mittauksen tarpeellisuutta on arvioitava sen mukaan, onko hänellä muita rbdomyolyysille altistavia tekijöitä.
- tilanteissa joissa plasmapitoisuuksien nousu on mahdollinen, esimerkiksi yhteisvaikutusten seurauksena (ks. kohta 4.5) ja muilla erityisryhmillä mukaan lukien geneettiset alaryhmät (ks. kohta 5.2)

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

Jos CK-arvo on lähtötilanteessa merkitsevästi suurentunut (yli 5 kertaa ULN), hoitoa ei tule aloittaa.

CK-arvon mittaus

Kreatiinikinaasiarvoa (CK) ei tule mitata raskaan fyysisen rasituksen jälkeen, tai jos jokin muu syy saattaisi suurentaa CK-arvoa, koska se vaikeuttaa mittauksien tulosten tulkintaa. Jos CK-arvo on merkitsevästi suurentunut lähtötilanteessa (yli 5 kertaa ULN), arvo on mitattava uudestaan 5 - 7 päivän kuluttua tulosten varmistamiseksi.

Hoidon aikana

- Potilasta on heti pyydettävä ilmoittamaan, jos hänellä ilmenee lihaskipua, -kouristuksia tai -heikkoutta, erityisesti jos näihin liittyy pahoinvointia tai kuumetta.
- Jos näitä oireita ilmenee atorvastatiinihoidon aikana, potilaan S-CK-arvo on mitattava. Jos arvo on merkittävästi suurentunut (yli 5 kertaa viitealueen ylärajaa suurempi), hoito on lopetettava.
- Jos lihasoireet ovat vaikeita ja aiheuttavat päivittäistä haittaa, on harkittava hoidon lopettamista, vaikka S-CK-arvo olisi enintään 5 kertaa viitealueen ylärajaa suurempi.
- Jos oireet häviävät ja S-CK-arvo palaa normaalitasolle, voidaan harkita atorvastatiinihoidon uudelleen aloittamista tai vaihtoehtoisen statiinihoidon aloittamista pienimmällä annoksella ja tarkassa seurannassa.

- Atorvastatiinihoito on lopetettava, jos S-CK-arvo suurenee kliinisesti merkittävästi (yli 10 kertaa viitealueen ylärajaa suurempi) tai jos potilaalla epäillä olevan tai diagnosoidaan rabdomyolyyysi.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Rabdomyolyyysin riski suurenee, jos atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka voivat suurentaa plasman atorvastatiinipitoisuutta. Tällaisia lääkkeitä ovat mm. voimakkaat CYP 3A4:n estäjät tai kuljettajaproteiinit (esim. siklosporiini, telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, letermoviiri ja HIV-proteaasin estäjät mukaan lukien ritonaviiri, lopinaviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, darunaviiri, tipranaviiri/ritonaviiri jne.). Samanaikainen gemfibrotsiilin ja muiden fibrinihapon johdannaisien, hepatiitti C:n (HCV) hoidossa käytettävien viruslääkkeiden (esim. bosepreviiri, telapreviiri, elbasviiri/gratsopreviiri, ledipasviiri/sofosbuviri), erytromysiinin, niasiinin tai etsetimibin käyttö voi myös suurentaa myopatian riskiä. Näiden lääkevalmisteiden sijaan on harkittava mahdollisuuksien mukaan jotakin muuta hoitoa, jolla ei ole yhteisvaikutuksia atorvastatiinin kanssa.

Jos näiden lääkevalmisteiden käyttö atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, on arvioitava huolellisesti samanaikaisen hoidon hyödyt ja riskit. Jos potilas käyttää plasman atorvastatiinipitoisuutta suurentavia lääkkeitä, suositellaan atorvastatiinin enimmäisaloitusannoksen pienentämistä. Lisäksi jos potilas käyttää samanaikaisesti voimakasta CYP 3A4:n estäjää, suositellaan atorvastatiinin aloitusannoksen pienentämistä ja asianmukaista kliinistä seuranta (ks. kohta 4.5).

Atorvastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti systeemisesti annosteltavien fusidiinihapon lääkevalmisteiden kanssa eikä fusidiinihappohoidon lopettamista seuraavana 7 päivänä. Potilailla, joilla systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, statiinihoito pitää lopettaa fusidiinihappohoidon ajaksi. Potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti fusidiinihappoa ja statiinia, on raportoitu rabdomyolyyysiä (osa kuolemaan johtaneita tapauksia) (ks. kohta 4.5). Potilasta pitää ohjeistaa ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, mikäli ilmenee lihasheikkouden oireita, lihaskipua tai lihasten arkuutta.

Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen 7 päivän kuluttua viimeisestä fusidiinihappoannoksesta.

Poikkeustilanteissa, joissa pidempiaikainen systeeminen fusidiinihappohoito on välttämätön, esim. vaikeiden infektioiden hoidossa, atorvastatiinin ja fusidiinihapon yhteiskäytön tarvetta pitää harkita vain tapauskohtaisesti ja potilaan tilaa on seurattava huolellisesti.

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Harvinaisia interstitiaalisia keuhkosairautstapauksia on raportoitu joidenkin statiinien käytön yhteydessä erityisesti pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.8). Sen ominaispiirteitä voivat olla hengenahdistus, kuiva yskä ja yleiskunnon huononeminen (väsymys, laihuminen ja kuume). Jos potilaalla epäillä 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/m², kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että laboratoritutkimuksin kansallisten hoitosuosituksen mukaan.

Pediatriset potilaat

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

Apuaine

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden samanaikaisesti käytettyjen 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 effluksikuljettajien P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyövälle resistentin proteiinin (BCRP) substraatiksi, mikä saattaa rajoittaa atorvastatiinin imeytymistä suolistosta ja puhdistumaa sapen kautta (ks. kohta 5.2). CYP3A4:ää tai kuljettajaproteiineja estävien lääkeaineiden yhtäaikainen käyttö saattaa johtaa kohonneisiin atorvastatiinin plasmapitoisuuksiin, mikä lisää lihassairauden riskiä. Riski saattaa lisääntyä myös muiden mahdollisesti myopatian riskiä lisäävien lääkeaineiden, kuten fibrinihappojohdannaisien ja etsetimibin, samanaikaisen käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4)

CYP 3A4:n estäjät

Voimakkaiden CYP 3A4:n estäjien käytön on osoitettu johtavan merkittävästi kohonneisiin atorvastatiinin plasmapitoisuuksiin (ks. Taulukko 1 ja tarkempaa tietoa alempana). 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 HIV-proteaasin estäjät mukaan lukien ritonaviiri, lopinaviiri, atansaviiri, indinaviiri, darunaviiri jne.) yhtäaikaista käyttöä on mahdollisuuksien mukaan vältettävä. Jos näiden lääkkeiden ja atorvastatiinin yhtäaikaista käyttöä ei voida välttää, pienempää atorvastatiinin aloitus- ja enimmäisannosta on harkittava ja potilaan asianmukaista kliinistä seurantaa suositellaan (ks. taulukko 1).

Kohtalaiset CYP 3A4:n estäjät (esim. erytromysiini, diltiatseemi, verapamiili ja flukonatsoli) saattavat lisätä atorvastatiinin plasmapitoisuutta (ks. Taulukko 1). Erytromysiinillä on havaittu lihassairauden riskin lisääntymistä kun sitä on käytetty yhtä aikaa statiinien kanssa. Amioradonin tai verapamiilin ja atorvastatiinin yhtäaikaista käyttöä arvioivia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Sekä amiodaronin että verapamiilin tiedetään estävän CYP3A4-aktiivisuutta ja yhtäaikaisten käyttöjen atorvastatiinin kanssa saattaa johtaa lisääntyneeseen atorvastatiinialtistukseen. Siksi on harkittava alhaisempaa atorvastatiinin enimmäisannosta. Lisäksi suositellaan potilaan asianmukaista kliinistä seurantaa kun kohtalaisia CYP3A4:n estäjiä käytetään yhtä aikaa. Asianmukaista kliinistä seurantaa suositellaan hoidon aloittamisen ja estäjän annoksen muuttamisen yhteydessä.

CYP 3A4:n induktorit

Atorvastatiinin yhtäaikaisten käyttöjen sytokromi P450 3A4:ta indusoivien lääkkeiden (efavirensi, rifampisiini, mäkikuisma) voi johtaa vaihteleviin atorvastatiinin plasmapitoisuuksien laskuun. Interaktion kaksoismekanismista johtuen (sytokromi P450 3A4 induktio ja maksan OATP1B1 kuljettajaproteiinin esto), atorvastatiinin ja rifampisiinin yhtäaikaista annostelua suositellaan, koska atorvastatiinin viivästyneen annostelun rifampisiinin ottamisen jälkeen on havaittu johtavan atorvastatiinin plasmapitoisuuden merkittävään laskuun. Rifampisiinin vaikutus atorvastatiinin konsentraatioon hepatosyyteissä on kuitenkin tuntematon ja jos yhtäaikaista käyttöä ei voida välttää, hoidon tehoa on seurattava tarkoin.

Kuljettajien estäjät

Kuljettajaproteiinien estäjät saattavat lisätä atorvastatiinin systeemistä altistusta. Sekä siklosporiini että letermoviiri estävät atorvastatiinin poistoon osallistuvia kuljettajaproteiineja, kuten OATP1B1/1B3:a, P-glykoproteiinia ja BCRP:tä, mikä johtaa suurentuneeseen systeemiseen atorvastatiinialtistukseen (ks. Taulukko 1). Maksan kuljettajaproteiinien eston vaikutus atorvastatiinialtistukseen hepatosyyteissä on tuntematon. Jos yhtäaikaista käyttöä ei voida välttää, annoksen pienentämistä ja tehon kliinistä seurantaa suositellaan (ks. Taulukko 1).

Atorvastatiinia ei suositella annettavaksi potilaille, jotka käyttävät letermoviiriä samanaikaisesti siklosporiinin kanssa (ks. kohta 4.4).

Gembitrosiili / fibriinihappojohdannaiset

Pelkkien fibraattien käyttöön liittyy toisinaan lihaksiin liittyviä tapahtumia, mukaan lukien rabdomyolyyysi. Näiden tapahtumien riski voi suurentua atorvastatiinin ja fibraattien samanaikaisessa käytössä. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, on käytettävä pienintä terapeuttisen vasteen aikaansaavaa atorvastatiiniannosta ja potilasta on seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

Etsetimibi

Pelkän etsetimibin käyttöön voi liittyä lihashaittoja, mukaan lukien rabdomyolyyysi. Näiden haittojen riski voi siis kasvaa etsetimibin ja atorvastatiinin samanaikaisen käytön yhteydessä. Potilaiden asianmukaista kliinistä seurantaa suositellaan.

Kolestipoli

Atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien plasmapitoisuudet olivat pienemmät (atorvastatiinipitoisuuden suhde: 0,74) kun kolestipolia käytettiin yhtä aikaa atorvastatiinin kanssa. Lipidivaikutukset olivat kuitenkin suuremmat yhtäaikaaisessa käytössä kuin käytettäessä kumpaakaan lääkettä yksinään.

Fusidiinihappo

Myopatian, mukaan lukien rabdomyolyyysin, riski saattaa lisääntyä statiinien ja systeemisesti annostellun fusidiinihapon samanaikaisen käytön yhteydessä. Yhteisvaikutuksen mekanismi (farmakodynaaminen, farmakokineettinen tai molemmat) on toistaiseksi tuntematon. Rabdomyolyyysiä (osa kuolemaan johtaneita tapauksia) on raportoitu joillakin tätä yhdistelmää saaneilla potilailla.

Jos systeemisesti annostellun fusidiinihapon käyttö on tarpeellista, 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 muihin yhtä aikaa käytettyihin lääkkeisiin

Digoksiini

Kun useita digoksiini- ja 10 mg:n atorvastatiiniannoksia käytettiin samanaikaisesti, plasman vakaan tilan digoksiinipitoisuus kasvoi hieman. Digoksiinilla hoidettuja potilaita on seurattava asianmukaisesti.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

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

Varfariini

Kliinisessä tutkimuksessa pitkäaikaista varfariinihoitoa saavilla potilailla atorvastatiinin (80 mg/vrk) ja varfariinin samanaikainen käyttö lyhensi hieman, noin 1,7 sekunnilla, protrombiiniaikaa 4 ensimmäisenä hoitopäivänä, mutta se normalisoitui 15 päivän atorvastatiinihoidon aikana. Vaikka kliinisesti merkitseviä antikoagulanttiyhteisvaikutuksia on raportoitu hyvin vähän, protrombiiniaika on määritettävä ennen atorvastatiinihoidon aloittamista kumariiniantikoagulantteja käyttävillä potilailla ja riittävän usein hoidon alkuvaiheessa, jotta voidaan varmistaa ettei protrombiiniaikaan tule merkitseviä muutoksia. Kun stabiili protrombiiniaika on dokumentoitu, voidaan protrombiiniaikaa seurata samalla aikavälillä kuin kumariiniantikoagulantteja saavilla potilailla yleensä suositellaan. Jos atorvastatiinin annosta muutetaan tai

hoito lopetetaan, sama menettely on toistettava. Atorvastatiinihoitoon ei ole liittynyt verenvuotoa tai muutoksia protrombiinijassa potilailla jotka eivät käytä antikoagulantteja.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla. Yhteisvaikutusten laajuutta lapsipotilailla ei tunneta. Yllä mainitut yhteisvaikutukset aikuisilla ja kohdassa 4.4 mainitut varoitukset on otettava huomioon lapsilla.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Taulukko 1: Samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden vaikutus atorvastatiinin farmakokinetiikkaan

Samanaikaisesti annettu lääke ja lääkeannos	Atorvastatiini		
	Annos (mg)	AUC-suhde ^{&}	Klininen suositus [#]
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
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 klinistä seurantaa.
Telapreviiri 750 mg 8 tunnin välein, 10 vrk ajan	20 mg kerta-annos	7,9	
Siklosporini 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 klinistä seurantaa.
Klaritromysiini 500 mg x 2/vrk, 9 vrk ajan	80 mg x 1/vrk, 8 vrk ajan	4,5	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, suositellaan pienempää atorvastatiinin ylläpitoannosta. Jos atorvastatiiniannos on suurempi kuin 40 mg, potilaille suositellaan klinistä seurantaa.
Sakinaviiri 400 mg x 2/vrk / ritonaviiri (300 mg x 2/vrk päivästä 5–7 alkaen, lisätty 400 mg:aan x 2/vrk päivänä 8), päivinä 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	
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 1400 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	Atorvastatiinin päivittäinen annos ei saa ylittää 20 mg:aa samanaikaisen elbasviiriä tai gratsopreviiriä sisältävän hoidon aikana.
Letermoviiri 480 mg x 1/vrk, 10 vrk ajan	20 mg kerta-annos	3,29	Atorvastatiinin päivittäinen annos ei saa ylittää 20 mg:aa samanaikaisen letermoviiriä sisältävän hoidon aikana.
Nelfinaviiri 1250 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.
Diltiatseemi 240 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	40 mg kerta-annos	1,51	Diltiatseemihoidon aloittamisen tai annostusmuutosten jälkeen suositellaan potilaan asianmukaista <u>klinistä</u>
Erytromysiini 500 mg x 4/vrk, 7 vrk ajan	10 mg kerta-annos	1,33	Näille <u>potilaille</u> suositellaan pienempää enimmäisannosta ja <u>klinistä</u> seurantaa.
Amlodipiini 10 mg, kerta-annos	80 mg kerta-annos	1,18	Ei erityistä suositusta.
Simetidiini 300 mg x 4/vrk, 2 vkon ajan	10 mg x 1/vrk, 2 vikon ajan	1,00	Ei erityistä suositusta.
Kolestipoli 10 g x 2/vrk, 24 vkon ajan	40 mg x 1/vrk, 8 vikon ajan	0,74**	Ei erityistä suositusta
Magnesiumia ja alumiinihydroksidia sisältävä antasidisuspensio, 30 ml x 4/vrk, 17 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 15 vrk ajan	0,66	Ei erityistä suositusta.
Efavirentsi 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 rifampisiinin kanssa ja potilaan <u>klinistä</u> 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 klinistä seurantaa.
Fenofibraatti 160 mg x 1/vrk, 7 vrk ajan	40 mg kerta-annos	1,03	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja klinistä seurantaa.
Bosepreviiri 800 mg x 3/vrk, 7 vrk ajan	40 mg kerta-annos	2,3	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja klinistä 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 muiden samanaikaisesti käytettyjen 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 niitä ei ollut mitattavissa olevaa vaikutusta fenatsonipuhdistumaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä asianmukaista ehkäisymenetelmää hoidon aikana (ks. kohta 4.3).

Raskaus

Atorvastatiinia ei saa käyttää raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Atorvastatiinin turvallisuutta raskaana olevilla naisilla ei ole osoitettu. Raskaana olevilla naisilla ei ole tehty kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia. Synnyttäviä epämuodostumia on raportoitu harvoin kohdun sisäisen HMG-CoA-reduktaasi-inhibiittoriaaltistuksen seurauksena. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Äidin atorvastatiinihoito saattaa vähentää sikiön mevalonaattipitoisuuksia. Mevalonaatti on kolesterolin biosynteesin esiaste. Ateroskleroosi on krooninen prosessi ja tavallisesti lipidejä vähentävän lääkityksen keskeyttämisellä raskauden ajaksi pitäisi olla vain vähän vaikutusta primaariseen hyperkolesterolemiaan liittyvään pitkäaikaisriskiin.

Näistä syistä Atorvastatin ratiopharmia ei saa käyttää naisille jotka ovat raskaana, yrittävät tulla raskaaksi tai epäilevät olevansa raskaana. Hoito Atorvastatin ratiopharmilla on keskeytettävä raskauden ajaksi tai kunnes on selvitetty, ettei nainen ole raskaana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Ei tiedetä erittykö atorvastatiini tai sen metaboliitit äidinmaitoon. Rotilla atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa ja maidossa ovat keskenään samaa luokkaa (ks. kohta 5.3). Koska vakavien haittavaikutusten mahdollisuus on olemassa, Atorvastatin ratiopharmia käyttävät naiset eivät saa imettää (ks. kohta 4.3). Atorvastatiinin käyttö imetyksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa atorvastatiinilla ei ole ollut vaikutusta miesten tai naisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Atorvastatiini ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

16 066 keskimäärin 53 viikkoa (8755 atorvastatiinilla vs. 7311 plasebolla) hoidettujen potilaiden tiedot sisältävän kliinisen lumekontrolloidun tutkimuksen tietokannan mukaan 5,2 % atorvastatiinilla hoidetuista potilaista lopetti hoidon haittavaikutusten vuoksi. Vastaava luku lumelääkkeellä oli 4,0 %.

Seuraavassa luettelossa esitetyt atorvastatiinin haittavaikutukset perustuvat kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin ja valmisteen markkinoille tulon jälkeiseltä ajalta saatuihin laajoihin kokemuksiin.

Haittavaikutukset on lueteltu tapausten esiintymistiheyden mukaan: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot

Yleinen: nasofaryngiitti

Veri ja imukudos

Harvinaiset: trombosytopenia

Immuunijärjestelmä

Yleiset: allergiset reaktiot

Hyvin harvinaiset: anafylaksi

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: hyperglykemia

Melko harvinaiset: hypoglykemia, painon nousu, anoreksia

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset: painajaisunet, unettomuus

Hermosto

Yleiset: päänsärky

Melko harvinaiset: heitehuimaus, tuntoharhat, tuntoaistin heikkeneminen, makuhäiriö, muistinmenetyt

Harvinaiset: perifeerinen neuropatia

Silmät

Melko harvinaiset: näön hämärtyminen

Harvinaiset: näköhäiriöt

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset: korvien soiminen

Hyvin harvinaiset: kuulonmenetyt

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleiset: nielun ja kurkunpään kipu, nenäverenvuoto

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: ummetus, ilmavaivat, dyspepsia, pahoinvointi, ripuli

Melko harvinaiset: oksentelu, ylä- ja alavatsan kipu, röyhtäily, haimatulehdus

Maksa ja sappi

Melko harvinaiset: maksatulehdus

Harvinaiset: kolestaasi

Hyvin harvinaiset: maksan vajaatoiminta

Iho ja ihonalainen kudos

Melko harvinaiset: nokkosihottuma, ihottuma, kutina, hiustenlähtö

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

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleiset: lihaskipu, nivelkipu, raajojen kipu, lihaskouristukset, nivelten turpoaminen, selkäkipu

Melko harvinaiset: niskakipu, lihasväsymys

Harvinaiset: lihassairaus (myopatia), lihastulehdus, rbdomyolyysi, lihasrepeämä, jännetulehdus, jota joskus voi vaikeuttaa repeämä

Hyvin harvinaiset: lupustyyppinen oireyhtymä

Yleisyys tuntematon: immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (ks. kohta 4.4)

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin harvinaiset: gynekomastia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinaiset: huonovointisuus, voimattomuus, rintakipu, perifeerinen edeema, uupumus, kuume

Tutkimukset

Yleiset: poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset, kohonnut veren kreatiinihappopitoisuus

Melko harvinaiset: positiivinen virtsan valkosolukoe

Kuten muillakin HMG-CoA-reduktaasin estäjiä, myös atorvastatiinia saavilla potilailla on raportoitu kohonnutta seerumin transaminaasiarvoja. Muutokset olivat yleensä vähäisiä ja ohimeneviä, eikä niiden vuoksi tarvinnut keskeyttää hoitoa. Seerumin transaminaasiarvot kohosivat kliinisesti huomattavasti (arvot yli 3 kertaa viitealueen ylärajaa suuremmat) 0,8 prosentilla atorvastatiinia käyttävistä potilaista. Arvojen kohoaminen oli kaikilla potilailla annoksesta riippuvaa ja korjaantuvaa.

Seerumin kreatiinihappopitoisuuden (CK) kohoaminen yli kolminkertaiseksi viitealueen ylärajasta on todettu 2,5:lla prosentilla atorvastatiinia käyttävistä potilaista. Muutos on samaa luokkaa kuin kliinisissä tutkimuksissa muilla HMG-CoA-reduktaasin estäjillä. 0,4 prosentilla seerumin kreatiinihappopitoisuus oli yli 10-kertaistunut viitealueen ylärajasta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Atorvastatiinilla hoidetuilla 10–17-vuotiailla pediatrisilla 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 pediatrisilla potilailla samanlainen kuin atorvastatiinin tunnettu turvallisuusprofiili aikuisilla potilailla.

Lääketurvatieläkannassa on tiedot 520 pediatrisesta 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
- Interstitiaalinen keuhkosairaus yksittäisissä tapauksissa erityisesti pitkäkestoisessa hoidossa (ks. kohta 4.4).
- Diabetes mellitus: Esiintyvyys riippuu riskitekijöistä (paastoverensokeri ≥ 5.6 mmol/l, BMI >30 kg/m², kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

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 hänen CK-arvojaan on seurattava. Atorvastatiini sitoutuu plasman proteiineihin suuressa määrin, ja siksi hemodialyysin ei odoteta merkittävästi tehostavan atorvastatiinin puhdistumaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Lipidejä muuttavat lääkeaineet, HMG-CoA-reduktaasin estäjät
ATC-koodi: C10AA05

Vaikutusmekanismi

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

Atorvastatiini pienentää plasman kolesterolin- ja seerumin lipoproteiinipitoisuuksia estämällä HMGCoA-reduktaasia ja siten kolesterolin biosynteesiä maksassa. Atorvastatiini lisää maksan LDL-reseptoreiden määrää solujen pinnalla, mikä parantaa LDL:n solunottoa ja hajoamista.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Annosvastetutkimuksessa atorvastatiinin on todettu pienentävän kokonaiskolesterolipitoisuutta 30–46 %, LDL-kolesterolipitoisuutta 41–61 %, apolipoproteiini B -pitoisuutta 34–50 % ja triglyseridipitoisuutta 14–33 % sekä suurentavan HDL-kolesterolin- ja apolipoproteiini A-I -pitoisuuksia vaihtelevassa määrin. Nämä tulokset ovat yhteneväisiä niiden tulosten kanssa, jotka on saatu heterotsygoottisesta perinnöllisestä hyperkolesterolemiasta, non-perinnöllisestä hyperkolesterolemiasta ja kombinoituneesta hyperlipidemiasta myös sellaisilla aikuistyyppien diabetesta sairastavilla potilailla, jotka eivät tarvitse insuliinia.

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

Homotsygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia

Useassa eri tutkimuskeskuksessa toteutettuun avoimeen, 8 viikkoa kestäneeseen erityislupatutkimukseen, johon kuului vapaaehtoinen ja vaihtelevan pituinen jatkovaihe, otettiin 335 potilasta, joista 89:n todettiin sairastavan homotsygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiata. Näillä 89 potilaalla LDL-kolesterolin aleni keskimäärin noin 20 %, kun tutkimuksessa käytetyt atorvastatiiniannokset olivat ≤ 80 mg/vrk.

Ateroskleroosi

Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study (REVERSAL) -tutkimuksessa arvioitiin sepelvaltimotautipotilaille angiografian aikana tehdyn intravaskulaarisen ultraäänitutkimuksen (IVUS) avulla, miten lipidipitoisuuksien intensiivinen pienentäminen 80 mg:lla atorvastatiinia ja lipidipitoisuuksien tavanomainen pienentäminen 40 mg:lla pravastatiinia vaikuttavat sepelvaltimoiden ateroskleroosiin. Tässä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja kontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa tehtiin IVUS 502 potilaalle sekä lähtötilanteesta että 18 kuukauden kuluttua. Atorvastatiiniryhmässä (n = 253) ateroskleroosi ei edennyt.

Aterooman kokonaiseen mediaanimuutos prosentteina 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 lipidipitoisuuksien intensiivinen pienentäminen vaikuttaa kardiovaskulaarisiin päätetapahtumiin (esim. revaskularisaation tarve, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, sepelvaltimotautikuolema).

Atorvastatiiniryhmässä LDL-kolesteroliarvo pieneni keskimäärin arvoon 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) lähtöarvosta 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28).

Pravastatiiniryhmässä LDL-kolesteroliarvo pieneni keskimäärin arvoon 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) lähtöarvosta 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), keskimääräistä triglyseridipitoisuutta 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 % ja pravastatiiniryhmässä keskimäärin 5,2 % (p < 0,0001).

Tutkimustulokset saatiin 80 mg:n atorvastatiiniannoksella, eikä tuloksia voida ekstrapoloida pienempiin annoksiin.

Näiden kahden hoitoryhmän turvallisuus- ja siedettävyysprofiilit olivat toisiinsa verrattavat.

Tässä tutkimuksessa ei selvitetty, miten lipidipitoisuuksia intensiivisesti pienentävä atorvastatiinihoito vaikuttaa merkittäviin kardiovaskulaarisiin päätetapahtumiin. Näiden kuvantamistulosten kliinistä merkitystä sydän- ja verisuonitautitapahtumien primaari- ja sekundaaripreventiolle ei siksi tunneta.

Akuutti sepelvaltimotautikohtaus

MIRACL-tutkimuksessa atorvastatiinin vaikutuksia 80 mg:n annoksella arvioitiin 3 086 potilaalla (atorvastatiini n=1538; placebo n=1548) akuutin sepelvaltimotautikohtauksen (non-Q-aaltoinfarkti tai epästabili angina) saaneella potilaalla. Hoito aloitettiin kohtauksen akuuttivaiheessa, heti sairaalaan oton jälkeen, ja lääkitystä jatkettiin 16 viikon ajan. Atorvastatiinihoito 80 mg:n vuorokausiannoksella pidensi yhdistettyyn ensisijaiseen päätetapahtumaan (= mistä tahansa syystä johtuva kuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, elvytystä vaatinut sydämenpysähdys tai *angina pectoris*, johon liittyi näyttöä sairaalahoitoa vaativasta sydänlihaskemiasta) kuluvaan aikaan siten, että riski päätetapahtuman ilmenemiselle väheni 16 % (p = 0,048). Tämä päätetapahtumaan kuluvaan ajan piteneminen johtui pääosin siitä, että uutta sairaalahoitojaksoa vaativien, sellaisten *angina pectoris* -tapauksen määrä, joihin liittyi viitteitä sydänlihaskemiasta, väheni 26 % (p = 0,018). Muiden, sekundaaristen päätetapahtumien osalta ei tutkimuksessa saavutettu tilastollista merkitsevyyttä (yhteenlaskettu tulos lumelääkkeen osalta 22,2 % ja atorvastatiinin osalta 22,4 %).

MIRACL-tutkimuksessa atorvastatiinin turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen kohdassa 4.8 annettujen tietojen kanssa.

Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

Atorvastatiinin vaikutusta kuolemaan johtavaan ja kuolemaan johtamattomaan sepelvaltimotautiin arvioitiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkoutetutkimuksessa *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 ≥ 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 päivittäin 10 mg atorvastatiinia (n = 5 168) tai lumelääkettä (n = 5 137).

Atorvastatiinin vaikutus absoluuttisen ja suhteellisen riskin vähenemiseen:

Tapahtuma	Suhteellisen riskin pieneneminen (%)	Tapahtumien lukumäärä (atorvastatiini vs lumelääke)	Absoluuttisen riskin pieneneminen ¹ (%)	p-arvo
Kuolemaan johtava sepelvaltimotauti + kuolemaan johtamaton sydäninfarkti	36 %	100 vs 154	1,1 %	0,0005
Kaikki sydän- ja verisuonitautitapahtumat ja revaskularisaatiotoimenpiteet	20 %	389 vs 483	1,9 %	0,0008
Kaikki sepelvaltimotautitapahtumat	29 %	178 vs 247	1,4 %	0,0006

¹Tapahtumien 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 johtavan sepelvaltimotaudin + kuolemaan johtamattoman sydäninfarktтын) ilmaantuvuutta tilastollisesti merkitsevästi amlodipiinipotilailla (riskisuhde 0,47 (0,32–0,69), p = 0,00008, mutta ei atenolipotilaissa (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 päivittäin joko 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 pieneminen (%)	Tapahtumien lukumäärä (atorvastatiini vs. lumelääke)	Absoluuttisen riskin pieneminen ¹ (%)	p-arvo
Merkittävät sydän- ja verisuonitautitapahtumat (kuolemaan johtava ja kuolemaan johtamaton akuutti sydäninfarkti, oireeton sydäninfarkti, akuutti sepelvaltimotautikuolema, epästabili angina pectoris, sepelvaltimon ohitusleikkaus, sepelvaltimon pallolaajennus, revaskularisaatio, aivohalvaus)	37 %	83 vs. 127	3,2 %	0,0010
Sydäninfarkti (kuolemaan johtava ja kuolemaan johtamaton akuutti sydäninfarkti, oireeton sydäninfarkti)	42 %	38 vs. 64	1,9 %	0,0070
Aivohalvaukset (kuolemaan johtavat ja kuolemaan johtamattomat)	48 %	21 vs. 39	1,3 %	0,0163

¹ Tapahtumien tilastollisesti vakioimattomien ilmaantuvuuksien erotus 3,9 vuoden (mediaani) seurannassa.

Hoidon teho oli sama riippumatta potilaan sukupuolesta, iästä tai lähtötilanteen LDL-kolesteroliarvosta. Kuolemissa havaittiin 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) viimeisten kuuden kuukauden aikana, mutta joilla ei 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 johtavan tai kuolemaan johtamattoman aivohalvauksen) 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 (218/2 365, 9,2 % vs. 274/2 366, 11,6 %, $p = 0,01$) ja lisäsi hemorragisen aivohalvauksen ilmaantuvuutta (55/2 365, 2,3 % vs. 33/2 366, 1,4 %, $p = 0,02$).

- Hemorragisen aivohalvauksen riski oli suurentunut, jos potilaalla oli ollut ennen tutkimukseen ottamista hermorrainen 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 lakuunainfarkti, ja jotka saavat atorvastatiinia 80 mg/vrk.

Kaikista eri syistä johtuva kuolleisuus oli 15,6 % (7/45) atorvastatiiniryhmässä ja 10,4 % (5/48) lumeryhmässä sellaisilla potilailla, joilla oli aiemmin ollut hermorrhaginen aivohalvaus. Alaryhmässä, jonka potilailla oli aiemmin ollut lakuunainfarkti, 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 lapsipotilailla

8 viikkoa kestäneessä avoimessa tutkimuksessa arvioitiin atorvastatiinin farmakokinetiikkaa, farmakodynaamiikkaa, sekä turvallisuutta ja siedettävyyttä lapsilla ja nuorilla joilla oli geneettisesti varmistettu heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia ja joiden LDL-kolesterolin lähtötaso oli vähintään 4 mmol/l. Tutkimukseen osallistui kaikkiaan 39 6-17-vuotiasta lasta ja nuorta. Kohortti A:han kuului 15 6-12-vuotiasta lasta, jotka kuuluivat luokkaan I Tannerin luokituksessa. Kohortti B:hen kuului 24 10-17-vuotiasta lasta, jotka kuuluivat vähintään luokkaan 2 Tannerin luokituksen mukaan.

Kohortissa A atorvastatiinin aloitusannos oli 5 mg vuorokaudessa purutablettina ja kohortissa B 10 mg vuorokaudessa tablettina. Atorvastatiiniannosta sai kohottaa kaksinkertaiseksi, jos koehenkilö ei saavuttanut LDL-kolesterolitavoitetta, joka oli <3,35 mmol/l viikolla 4 ja jos atorvastatiini oli hyvin siedetty.

LDL-kolesterolin, kokonaiskolesterolin, VLDL-kolesterolin ja Apo B:n keskimääräiset arvot vähenivät viikkoon 2 mennessä kaikilla koehenkilöillä. Koehenkilöillä joilla annos nostettiin kaksinkertaiseksi. Arvojen pienenemistä edelleen nähtiin jo 2 viikon kuluttua, jolloin tehtiin ensimmäinen arvio annoksen kasvattamisen jälkeen. Keskimääräinen lipidiparametrien väheneminen oli samanlaista molemmissa kohorteissa riippumatta siitä, pysyivätkö koehenkilöt alkuperäisessä annoksessa vai kaksinkertaistettiin aloitusannos. Keskimäärin viikolla 8 prosentuaalinen muutos lähtötasosta oli LDL-kolesterolilla arviolta 40 % ja kokonaiskolesterolilla 30 %.

Toisessa avoimessa yksihaarisessa tutkimuksessa 271 iältään 6–15-vuotiasta HeFH-tyttö- ja poikalasta hoidettiin atorvastatiinilla korkeintaan kolmen vuoden ajan. Tutkimukseen mukaanotto edellytti vahvistettua HeFH-tautia ja lähtötilanteen LDL-C-tasoa ≥ 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) pediatrisilla 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 käynnettäin.

TAULUKKO 3: Atorvas tatiinin lipidiä alentavat vaikutukse t nuorilla pojilla ja tytöillä, joilla oli he te rots ygoottine n familiaaline n hype rkole ste role mia (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 tutkittavilta, jotka keskeyttivät osallistumisensa ennen aikataulun mukaista 36 kuukauden aikapistettä, samoin kuin 36 kuukauden tiedot tutkittavilta, jotka suorittivat loppuun 36 kuukauden mittaisen osallistumisensa; ""**"= Kuukausi 30:n N tälle parametrille oli 207; ""***"= Lähtötilanteen N tälle parametrille oli 270; ""****" = Kuukausi 36/ET:n N tälle parametrille oli 243; ""#"=g/l Apo B:lle.

Heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia 10-17-vuotiailla lapsilla

Kaksoissokkoutettuun lumekontrolloituun tutkimukseen, jota seurasi avoin vaihe, osallistui 187 10-17-vuotiasta (keski-ikä 14,1 vuotta) poikaa ja tyttöä (joiden kuukautiset olivat alkaneet) ja joilla oli heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia tai vaikea hyperkolesterolemia. Potilaat satunnaistettiin atorvastatiini- (n=140) tai lumelääkeryhmiin (n=47) 26 viikon ajaksi, minkä jälkeen kaikki saivat atorvastatiinia 26 viikon ajan. Atorvastatiinin annos oli 10 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisen 4 viikon ajan ja sitä nostettiin 20 mg:aan jos LDL-kolesteroliarvo oli yli 3,36 mmol/l. Atorvastatiini vähensi merkittävästi plasman kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli-, triglyseridi- ja apolipoproteiini B-arvoja 26 viikkoa kestäneen kaksoissokkovaiheen aikana. Keskimääräinen saavutettu LDL-kolesteroliarvo oli 3,38 mmol/l (alue: 1,81-6,26 mmol/l) atorvastatiiniryhmässä verrattuna 5,91 mmol/l (alue: 3,93-9,96 mmol/l) lumelääkeryhmässä 26 viikkoa kestäneen kaksoissokkovaiheen aikana.

Hyperkolesterolemiaa sairastavilla 10-18-vuotiailla lapsilla tehty tutkimus, jossa verrattiin atorvastatiinia ja kolestipolia, osoitti että atorvastatiini (n=25) aiheutti merkittävän vähenemisen LDL-kolesterolipitoisuuteen viikolla 26 (p<0,05) verrattuna kolestipoliin (n=31).

Vakavaa hyperkolesterolemiaa (mukaan lukien homotsygoottinen hyperkolesterolemia) sairastavalla 46 lapsipotilaalla tehdyssä erityislupatutkimuksessa potilaita hoidettiin atorvastatiinilla ja annosta titrattiin vasten mukaan (jotkut koehenkilöt saivat 80 mg atorvastatiinia vuorokaudessa). Tutkimus kesti 3 vuotta: LDL-kolesteroliarvo pieneni 36 %.

Lapsuudessa käytetyn atorvastatiinihoidon pitkäaikaistehoa aikuisiän sairastavuuteen ja kuolleisuuteen ei ole osoitettu.

Euroopan Lääkevirasto on luopunut velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset atorvastatiinille alle 6-vuotiailta lapsilta heterotsygoottisen hyperkolesterolemian hoidossa ja alle 18-vuotiailta homotsygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian, sekamuotoisen hyperkolesterolemian ja primaarisen hyperkolesterolemian hoidossa, sekä sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisyssä (ks. kohdasta 4.2. lisätietoa käytöstä lapsilla).

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. Suun kautta otettavan 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. Vähintään 98 % atorvastatiinista sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Atorvastatiini erittyy pääasiassa sappeen hepaattisen ja/tai ekstrahepaattisen metabolian jälkeen. Tämä lääkevalmiste ei kuitenkaan näytä läpikäyvän merkittävää enterohepaattista uudelleenkiertoa. Ihmisellä atorvastatiinin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa 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 uloskuljetusproteiinien P-glykoproteiinin ja rintasyöväälle resistentin proteiinin (BCRP) substraatiksi, mikä saattaa rajoittaa atorvastatiinin imeytymistä suolistosta ja puhdistumaa sapen kautta.

Muut erityispotilasryhmät

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

Pediatriset potilaat: 8 viikkoa kestäneessä avoimessa tutkimuksessa johon osallistui 15 Tannerin luokkaan I ja 24 Tannerin luokituksen vähintään 2 kuuluvaa 6-17-vuotiasta lapsipotilasta joilla oli heterotsygoottinen perinnöllinen hyperkolesterolemia ja joiden LDL-kolesterolin lähtötaso oli yli 4 mmol/l. Potilaita hoidettiin 5 tai 10 mg purutabletilla tai 10 tai 20 mg kalvopäällysteisellä tabletilla kerran vuorokaudessa. Paino oli ainoa merkitsevä muuttuja atorvastatiiniryhmän farmakokineettisessä mallissa. Näennäinen oraalinen puhdistuma lapsipotilailla vaikutti samanlaiselta kuin aikuisilla kun mittakaava muutettiin allometrisesti painon mukaan. Yhteneväistä LDL-kolesterolin ja triglyseridien vähenemistä havaittiin atorvastatiini- ja omega-3-hydroksiatorvastatiinialtistusalueella.

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

Munuaisten vajaatoiminta: munuaissairaus ei vaikuta atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuuksiin plasmassa eikä niiden lipidivaikutuksiin.

Maksan vajaatoiminta: atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa suurenevät huomattavasti (C_{max} noin 16-kertaiseksi ja AUC noin 11-kertaiseksi) potilailla, joilla on krooninen alkoholiperäinen maksasairaus (Child-Pugh-luokka B).

SLOC1B1 polymorfismi: OATP1B1-kuljettajaproteiini osallistuu HMG-CoA reduktaasin estäjien, mukaan lukien atorvastatiinin, ottamiseen maksaan. Potilailla, joilla on SLCO1B1-polymorfismi, on suurentuneen atorvastatiinialtistuksen riski, mikä saattaa johtaa lisääntyneeseen raskasmetabolisiin sivuvaikutuksiin (ks. kohta 4.4). Polymorfismin geenissä OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) liittyy 2,4-kertainen atorvastatiinialtistus (AUC) verrattuna henkilöihin joilla ei ole tämän genotyypin varianttia (c.521TT). Näillä potilailla geneettisesti heikentynyt atorvastatiinin otto maksaan on mahdollista. Mahdollinen vaikutus tehoon on tuntematon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Atorvastatiinilla ei havaittu mutageenista eikä klastogeenista potentiaalia neljässä *in vitro* -kokeen ja yhden *in vivo* -analyysin sarjassa. Atorvastatiini ei ollut karsinogeeninen rotille, mutta hiirillä korkeat annokset (6-11-kertainen muutos AUC_{0-24h}-arvossa joka on saatu ihmisillä korkeimmalla suositellulla annoksella) aiheuttivat uroksilla maksasoluadenoomia ja naarailla maksasolukarsinoomia. Eläinkokeista on näyttöä HMG-CoA-reduktaasin estäjien mahdollisesta vaikutuksesta alkion ja sikiön kehitykseen. Rotilla, kaneilla ja koirilla atorvastatiinilla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen, eikä se ollut teratogeeninen. Kuitenkin emolle toksisilla annoksilla havaittiin sikiöön liittyvää toksisuutta rotilla ja kaneilla. Rottien jälkeläisten kehitys viivästy ja syntyneiden eloonjääminen väheni emon korkeiden atorvastatiiniannosten aikana. Rotilla on olemassa näyttöä istukan siirtymisestä. Rotilla atorvastatiinin plasmapitoisuudet ovat samanlaisia kuin maidossa. Atorvastatiinin metaboliittien erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin sisus

Selluloosa, mikrokiteinen
Natriumkarbonaatti
Maltoosi
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi (E464)
Hydroksipropyyliselluloosa
Trietyylisitraatti (E1505)
Polysorbaatti 80
Titaanidioksidi (E171).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaus.

Atorvastatin ratiopharm -tabletteja on saatavana 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tai 200 tabletin pakkauksissa.

Suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettu muovipurkki, jossa on polypropeenikorkki kuivausainetta sisältävällä lokerolla varustettuna.

Atorvastatin ratiopharm -tabletteja on saatavilla 50 ja 100 tabletin purkeissa sekä 100 tablettia sisältävässä monipakkauksessa (sis. kaksi 50 tabletin purkkia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva Sweden AB
Box 1070, 251 10 Helsingborg
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10 mg: 27621
20 mg: 27622
40 mg: 27623
80 mg: 27624

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntilupien myöntämisen päivämäärä: 16.9.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.8.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.9.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Atorvastatin ratiopharm 10 mg filmdragerade tabletter
Atorvastatin ratiopharm 20 mg filmdragerade tabletter
Atorvastatin ratiopharm 40 mg filmdragerade tabletter
Atorvastatin ratiopharm 80 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 filmdragerad tablett innehåller 10 mg atorvastatin (som atorvastatinkalcium).
1 filmdragerad tablett innehåller 20 mg atorvastatin (som atorvastatinkalcium).
1 filmdragerad tablett innehåller 40 mg atorvastatin (som atorvastatinkalcium).
1 filmdragerad tablett innehåller 80 mg atorvastatin (som atorvastatinkalcium).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

10 mg: Atorvastatin ratiopharm filmdragerade tabletter är vita till benvita, ovala, bikonvexa med slät yta. Dimensionerna på varje tablett är ca 9,7 x 5,2 mm.

20 mg: Atorvastatin ratiopharm filmdragerade tabletter är vita till benvita, ovala, bikonvexa med slät yta. Dimensionerna på varje tablett är ca 12,5 x 6,6 mm.

40 mg: Atorvastatin ratiopharm filmdragerade tabletter är vita till benvita, ovala, bikonvexa med slät yta. Dimensionerna på varje tablett är ca 15,6 x 8,3 mm.

80 mg: Atorvastatin ratiopharm filmdragerade tabletter är vita till benvita, ovala, bikonvexa med slät yta. Dimensionerna på varje tablett är ca 18,8 x 10,3 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hyperkolesterolemi

Atorvastatin är indicerat som tillägg till diet för sänkning av förhöjt total kolesterol (total-C), LDL-kolesterol (LDL-C), apolipoprotein B och triglycerider hos vuxna, ungdomar och barn i åldern 10 år eller äldre med primär hyperkolesterolemi inkluderande familjär hyperkolesterolemi (heterozygot) eller kombinerad hyperlipidemi (motsvarande typ IIa och IIb i Fredricksons klassifikationssystem) när effekten av diet eller annan icke-farmakologisk behandling är otillräcklig.

Atorvastatin är även indicerat för sänkning av total-C och LDL-C hos vuxna med homozygot familjär hyperkolesterolemi. Atorvastatin ges som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t.ex. LDL-aféres) eller om sådan behandling ej finns tillgänglig.

Prevention av kardiovaskulär sjukdom

Atorvastatin är indicerat för prevention av kardiovaskulära händelser hos vuxna patienter som bedöms ha en hög risk för en första kardiovaskulär händelse (se avsnitt 5.1) som tillägg till korrigerande av andra riskfaktorer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Innan behandling med atorvastatin inleds, skall patienten erhålla kolesterolsänkande diet, som skall fortsättas under behandlingen.

Dosen är individuell och skall anpassas efter LDL-kolesterolnivåerna vid insättande av behandling, terapimål och patientens svar på behandlingen.

Vanlig initialdos är 10 mg en gång dagligen. Dosjustering bör göras i intervall om minst fyra veckor. Maximal dos är 80 mg en gång dagligen.

Primär hyperkolesterolemi och kombinerad hyperlipidemi

De flesta patienter kan kontrolleras med atorvastatin 10 mg en gång dagligen. Terapeutisk effekt ses inom 2 veckor och maximal effekt uppnås vanligen inom 4 veckor. Effekten kvarstår vid fortsatt behandling.

Heterozygot familjär hyperkolesterolemi

Initialdos är 10 mg atorvastatin dagligen. Doseringen är individuell och justeras var fjärde vecka upp till 40 mg dagligen. Därefter kan dosen ökas till maximalt 80 mg dagligen. Alternativt kan ett gallsyrabindande medel kombineras med 40 mg atorvastatin en gång dagligen.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

Endast begränsade data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1).

Dosen till patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi är 10-80 mg dagligen (se avsnitt 5.1). Atorvastatin ges som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t.ex. LDL-afäres) till dessa patienter eller när sådan behandlingsmöjlighet saknas.

Prevention av kardiovaskulär sjukdom

I primärpreventionsstudierna var dosen 10 mg/dag. Högre doser kan behövas för att nå LDL-kolesterolnivåer enligt gällande rekommendationer.

Administrering samtidigt med andra läkemedel

Till patienter som tar de antivirala läkemedlen elbasvir/grazoprevir mot hepatit C eller letermovir som profylax mot cytomegalovirusinfektion samtidigt med atorvastatin ska dosen atorvastatin inte överstiga 20 mg/dag (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Användning av atorvastatin rekommenderas inte till patienter som tar letermovir samtidigt som ciklosporin (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Atorvastatin bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Atorvastatin är kontraindicerad hos patienter med aktiv leversjukdom (se avsnitt 4.3).

Äldre

Effekt och säkerhet hos äldre (över 70 år) är densamma som hos den övriga populationen vid rekommenderade doser.

Pediatrik population

Hyperkolesterolemi

Skall endast användas på barn efter beslut av läkare med erfarenhet av hyperlipidemi hos barn, och patienterna bör utvärderas regelbundet vad gäller effekten.

För patienter över 10 års ålder med heterozygot familjär hyperkolesterolemi är den rekommenderade startdosen av atorvastatin 10 mg dagligen (se avsnitt 5.1). Dosen kan ökas till 80 mg dagligen i enlighet med behandlingssvar och tolerabilitet. Dosen ska anpassas individuellt beroende på det rekommenderade

behandlingsmålet. Dosjusteringar ska göras med minst 4 veckors mellanrum. Dostitreringen till 80 mg dagligen stöds av data från studier på vuxna och av begränsade kliniska data från studier på barn med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Det finns begränsade data om säkerhet och effekt tillgängliga för barn mellan 6 och 10 års ålder med heterozygot familjär hyperkolesterolemi som hämtats från öppna studier. Atorvastatin är inte indicerat för behandling av barn yngre än 10 år. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Andra beredningsformer/styrkor kan vara lämpliga för denna population.

Administreringssätt

Atorvastatin är för oral användning. Hela dygnsdosen av atorvastatin ges vid samma tillfälle och kan ges vid valfri tidpunkt på dagen med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Atorvastatin är kontraindicerat hos patienter

- med överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- med aktiv leversjukdom eller oförklarade kvarstående förhöjningar av serumtransaminaser till mer än tre gånger den övre gränsen för normalvärdet.
- under graviditet, vid amning och hos kvinnor i fertil ålder som inte använder pålitligt preventivmedel (se avsnitt 4.6).
- till patienter som behandlas med de antivirala läkemedlen glekaprevir/pibrentasvir mot hepatit C.

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt leverfunktion

Leverfunktionsprover skall tas innan behandling med atorvastatin inleds och därefter med regelbundna intervall. Patienter som utvecklar symptom som tyder på leverskada skall undersökas med avseende på leverfunktionen. Patienter som utvecklar förhöjda transaminasvärden skall följas noggrant tills nivåerna återgått till det normala. Om förhöjda transaminasnivåer över 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN) kvarstår, rekommenderas dosminskning eller utsättande av atorvastatin (se avsnitt 4.8).

Atorvastatin bör användas med försiktighet hos patienter med betydande alkoholintag och/eller leversjukdom i anamnesen.

Stroke-prevention genom aggressiv reduktion av kolesterolnivåer (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*, SPARCL)

Vid en *post-hoc*-analys av subtyper av stroke hos patienter utan kranskärslssjukdom som nyligen haft en stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA), sågs en högre incidens av hemorragisk stroke hos patienter behandlade med 80 mg atorvastatin jämfört med placebo. Den ökade risken sågs i synnerhet hos patienter med hemorragisk stroke eller lakunär infarkt i anamnesen vid studiestart. Nytt/risk-balansen för atorvastatin 80 mg är inte fastställd för patienter med hemorragisk stroke eller lakunär infarkt i anamnesen. Den potentiella risken för hemorragisk stroke ska noga övervägas före behandlingsstart (se avsnitt 5.1).

Påverkan på skelettmuskulaturen

Atorvastatin, liksom andra HMG CoA-reduktashämmare, kan i sällsynta fall påverka skelettmuskulaturen och orsaka myalgi, myosit och myopati som kan utvecklas till rabdomyolys, ett potentiellt livshotande tillstånd som kännetecknas av markant förhöjda kreatinkinas (CK)-nivåer (>10 ULN), myoglobinemi och myoglobinuri som kan leda till njursvikt.

Immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) under eller efter behandling med vissa statiner har rapporterats i mycket sällsynta fall. Kliniskt kännetecknas IMNM av kvarstående proximal muskelsvaghet och förhöjt kreatinkinas i serum, som kvarstår trots utsatt statinbehandling, förekomst av antikroppar mot HMG CoA-reduktas och förbättring av immunsuppressiva läkemedel.

Före behandlingen

Atorvastatin bör förskrivas med försiktighet till patienter med predisponerande faktorer för rabdomyolys. CK-nivåer ska i följande situationer mätas innan behandling med statiner påbörjas:

- Nedsatt njurfunktion
- Hypotyreooidism
- Vid muskelsjukdom eller ärftlig disposition för sådan
- Anamnes på muskulär toxicitet med statiner eller fibrater
- Anamnes på leversjukdom och/eller vid hög alkoholkonsumtion
- Hos äldre (>70 år) ska behovet av mätningar övervägas beroende på andra förekommande predisponerande faktorer för rabdomyolys.
- Situationer när ökade plasmakoncentrationer kan uppstå, t.ex. interaktioner (se avsnitt 4.5) och andra särskilda patientgrupper inklusive genetiska subpopulationer (se avsnitt 5.2).

I dessa situationer ska risken med behandling vägas mot förväntad nytta och klinisk uppföljning rekommenderas.

Om CK-nivåerna är signifikant förhöjda vid insättande (> 5 gånger ULN), bör behandling ej påbörjas.

Kreatinkinas-mätningar

Kreatinkinas (CK) bör inte mätas efter ansträngande träning, eller då någon annan möjlig orsak till förhöjt CK föreligger, eftersom utvärderingen av värdet då försvåras. Om CK-nivåerna är signifikant förhöjda vid insättande (> 5 gånger ULN) bör ny analys ske inom 5 till 7 dagar för att bekräfta resultaten.

Under behandling

- Patienten måste anmodas att omedelbart rapportera muskelsmärta, kramper, eller muskelsvaghet speciellt vid samtidig sjukdomskänsla eller feber.
- Om dessa symtom uppträder under behandling med atorvastatin ska halten av CK mätas. Om värdet visas vara signifikant förhöjt (> 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet) bör behandlingen avbrytas.
- Vid allvarliga muskulära symtom vilka orsakar dagliga besvär bör avbrytande av behandlingen övervägas, även om CK-förhöjningen är ≤ 5 gånger den övre gränsen för normalvärdet.
- Om symtomen försvinner och CK-nivåerna återgår till de normala kan återinsättning av atorvastatin eller insättning av annan statin övervägas med lägsta dosen och noggrann övervakning.
- Atorvastatin behandlingen måste avbrytas om kliniskt betydande ökning av halten av kreatinkinas (CK) uppträder (>10 gånger den övre gränsen för normalvärdet), eller om rabdomyolys diagnostiseras eller misstänks.

Samtidig behandling med andra läkemedel

Risken för rabdomyolys ökar när atorvastatin ges tillsammans med vissa läkemedel som kan öka plasmakoncentrationen av atorvastatin, såsom med potenta hämmare av CYP3A4 eller transportproteiner (t.ex. ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, letermovir och HIV-proteashämmare inklusive ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir etc). Risken för myopati kan också öka när atorvastatin ges tillsammans med gemfibrozil och andra fibrinsyraderivat, antivirala läkemedel för behandling av hepatit C (HCV) (t.ex. boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erytromycin, niacin eller ezetimib. Om möjligt, ska annan (ej interagerande) behandling övervägas istället.

I fall då samtidig behandling med dessa läkemedel och atorvastatin är nödvändig, ska nyttan och risken med behandlingen noga övervägas. En lägre maximal dos av atorvastatin rekommenderas vid behandlingsstart, då patienter samtidigt intar läkemedel som höjer plasmakoncentrationen av atorvastatin. Dessutom rekommenderas en lägre startdos av atorvastatin och lämplig klinisk uppföljning av patienterna vid samtidig användning av potenta CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.5).

Atorvastatin får inte administreras samtidigt med systemiska formuleringar av fusidinsyra eller inom 7 dagar efter avslutad behandling med fusidinsyra. Hos patienter där användning av systemisk fusidinsyra anses nödvändig, ska statinbehandlingen avbrytas under hela den tid som behandlingen med fusidinsyra pågår. Det

har förekommit rapporter om rabdomyolys (inklusive några dödsfall) hos patienter som har fått en kombination av fusidinsyra och statiner (se avsnitt 4.5). Patienten ska rådats att omedelbart söka läkare vid symtom på muskelsvaghet, -smärta eller -ömheter.

Statinbehandlingen kan återinsättas sju dagar efter den sista dosen av fusidinsyra.

I undantagsfall där långvarig behandling med systemisk fusidinsyra behövs, t.ex. vid behandling av svåra infektioner, ska behovet av samtidig administrering av atorvastatin och fusidinsyra övervägas från fall till fall och endast under noggrann medicinsk övervakning.

Interstitiell lungsjukdom

I enstaka fall har interstitiell lungsjukdom rapporterats med vissa statiner, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Sjukdomen kännetecknas av symtom som dyspné, torrhosta och försämrat allmäntillstånd (såsom trötthet, viktnedgång och feber). Behandling med statiner bör avbrytas om man misstänker att en patient har utvecklat interstitiell lungsjukdom.

Diabetes mellitus

Vissa uppgifter tyder på att statiner som klass höjer blodglukos, och att detta hos vissa patienter, med hög risk att drabbas av diabetes, kunde orsaka hyperglykemi som kräver generell diabetesbehandling. Denna risk uppvägs emellertid av statinernas minskning av den vaskulära risken, och är därför inte ett skäl för att avbryta statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6–6,9 mmol/l; BMI >30 kg/m²; förhöjda triglycerider; hypertension) ska övervakas kliniskt och biokemiskt enligt gällande nationella vårdrekommendationer.

Pediatrik population

Ingen klinisk signifikant effekt på tillväxt och könsmognad observerades i en 3-årig studie baserad på bedömning av den samlade mognaden och utvecklingen, bedömning av Tannerstadium och mätning av längd och vikt (se avsnitt 4.8).

Hjälpämne

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt på atorvastatin av samtidigt administrerade läkemedel

Atorvastatin metaboliseras av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) och är ett substrat till de hepatiska transportproteinerna, organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1) och 1B3 (OATP1B3). Metaboliter av atorvastatin är substrat till OATP1B1. Atorvastatin är också ett substrat till effluxtransportörerna P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP), vilket kan begränsa atorvastatins absorption i tarmen och utsöndring via gallan (se avsnitt 5.2). Samtidig administrering av läkemedel som hämmar CYP3A4 eller transportproteiner kan leda till ökad plasmakoncentration av atorvastatin och en ökad risk för myopati. Risken kan också öka vid samtidig administrering av atorvastatin och andra läkemedel med potential att orsaka myopati, såsom fibrinsyraderivat och ezetimib (se avsnitt 4.4).

CYP3A4-hämmare

Potenta CYP3A4-hämmare har visat sig leda till markant ökade koncentrationer av atorvastatin (se tabell 1 och specifik information nedan). Samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare (t ex ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, vissa antivirala läkemedel för behandling av HCV (t.ex. elbasvir/grazoprevir) och HIV-proteashämmare däribland ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) bör om möjligt undvikas. I fall då samtidig administrering av dessa läkemedel och atorvastatin inte kan undvikas, bör en lägre start- och maximaldos av atorvastatin övervägas och lämplig klinisk uppföljning av patienten rekommenderas (se tabell 1).

Måttliga CYP3A4-hämmare (t.ex. erytromycin, diltiazem, verapamil och flukonazol) kan öka plasmakoncentrationen av atorvastatin (se tabell 1). En ökad risk för myopati har observerats vid användning av erytromycin i kombination med statiner. Interaktionsstudier avseende effekterna av amiodaron eller verapamil på atorvastatin har inte utförts. Både amiodaron och verapamil är kända för att hämma CYP3A4-aktivitet och samtidig administrering med atorvastatin kan resultera i ökad exponering för atorvastatin. Vid samtidig användning av måttliga CYP3A4-hämmare bör därför en lägre maximaldos av atorvastatin övervägas och lämplig klinisk uppföljning av patienten rekommenderas. Efter behandlingsstart eller efter dosjusteringar av en hämmare rekommenderas lämplig klinisk uppföljning.

CYP3A4-inducerare

Samtidig behandling med atorvastatin och inducerare av cytokrom P450 3A (t.ex. efavirenz, rifampicin, Johannesört) kan leda till en varierande minskning av plasmakoncentrationerna av atorvastatin. På grund av den dubbla interaktionsmekanismen hos rifampicin (cytokrom P450 3A induktion samt hämning av transportproteinet OATP1B1 i hepatocyterna), rekommenderas att atorvastatin och rifampicin intas vid ett och samma tillfälle, eftersom intag av atorvastatin efter administrering av rifampicin har associerats med en signifikant minskning av plasmakoncentrationerna av atorvastatin. Effekten av rifampicin på atorvastatinkoncentrationerna i hepatocyterna är dock okänd, och om samtidig administrering inte kan undvikas, bör effekten på patienten övervakas noggrant.

Transporthämmare

Hämmare av transportproteiner kan öka den systemiska exponeringen för atorvastatin. Ciclosporin och letermovir är båda hämmare av transportörer involverade i disponeringen av atorvastatin, d.v.s. OATP1B1/1B3, P-gp och BCRP vilket leder till en ökad systemisk exponering av atorvastatin (se Tabell 1). Effekten på atorvastatin-exponering i hepatocyterna vid hämning av leverns upptagningstransportörer är okänd. Om samtidig administrering inte kan undvikas, bör dosen reduceras och klinisk uppföljning av effekten rekommenderas (se tabell 1).

Användning av atorvastatin rekommenderas inte till patienter som tar letermovir samtidigt som ciklosporin (se avsnitt 4.4).

Gemfibrozil/fibrinsyraderivat

Användning av fibrater i monoterapi är associerat med muskelrelaterade händelser, inklusive rabdomyolys. Risken för dessa händelser kan öka vid samtidig användning av fibrater och atorvastatin. Om samtidig administrering inte kan undvikas, rekommenderas lägsta möjliga dos av atorvastatin samt adekvat uppföljning av patienten (se avsnitt 4.4).

Ezetimib

Användandet av ezetimib som monoterapi är associerat med muskelrelaterade händelser, inklusive rabdomyolys. Risken för dessa händelser kan därför öka vid samtidig behandling med ezetimib och atorvastatin. Lämplig klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.

Kolestipol

Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter sjönk (koncentrationskvot för atorvastatin: 0,74) när kolestipol administrerades tillsammans med atorvastatin. Den lipidreglerande effekten var dock större då atorvastatin och kolestipol gavs tillsammans än då respektive läkemedel gavs var för sig.

Fusidinsyra

Risken för myopati inklusive rabdomyolys kan öka vid samtidig administrering av systemisk fusidinsyra och statiner. Mekanismen för denna interaktion (om den är farmakodynamisk eller farmakokinetisk, eller både och) är ännu inte känd. Det har förekommit rapporter om rabdomyolys (inklusive några dödsfall) hos patienter som fått denna kombination.

Om behandling med fusidinsyra är nödvändig, ska behandlingen med atorvastatin avbrytas under hela den tid som behandlingen med fusidinsyra pågår (se avsnitt 4.4).

Kolkicin

Det har inte utförts några interaktionsstudier med atorvastatin och kolkicin, men fall av myopati har rapporterats när atorvastatin administrerats samtidigt med kolkicin. Försiktighet ska därför iaktas när atorvastatin förskrivs samtidigt med kolkicin.

Effekter av atorvastatin på samtidigt administrerade läkemedel

Digoxin

Vid samtidig administrering av upprepade doser av digoxin och atorvastatin 10 mg ökade koncentrationen av digoxin vid steady-state något. Patienter som behandlas med digoxin bör följas upp.

Orala antikonceptionella medel

Samtidig administrering av atorvastatin och p-piller resulterade i ökade plasmakoncentrationer av noretisteron och etinylöstradiol.

Warfarin

I en klinisk studie på patienter på kronisk warfarinbehandling, orsakade samtidig administrering av atorvastatin 80 mg dagligen och warfarin en liten minskning på ca 1,7 sekunder i protrombintid under de första 4 dagarnas dosering. Protrombintiden återgick till den normala inom 15 dagar med atorvastatinbehandling. Även om endast mycket få fall av kliniskt signifikanta interaktioner med antikoagulantia har rapporterats, bör protrombintiden bestämmas innan atorvastatin ges till patienter som tar antikoagulantia av kumarintyp, och tillräckligt ofta under tidig behandling för att säkerställa att ingen signifikant förändring av protrombintiden inträffar. När en stabil protrombintid har dokumenterats, kan protrombintiden kontrolleras vid de intervall som vanligen rekommenderas för patienter som står på kumarinantikoagulantia. Om dosen av atorvastatin ändras eller avbryts, bör samma förfarande upprepas. Atorvastatinbehandlingar har inte förknippats med blödningar eller med förändringar i protrombintiden hos patienter som inte tar antikoagulantia.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna. Omfattningen av interaktioner hos barn är inte känd. Ovanstående interaktioner hos vuxna samt varningarna i avsnitt 4.4 skall beaktas hos barn.

Läkemedelsinteraktioner

Tabell 1: Effekt av samtidigt administrerade läkemedel på farmakokinetiken av atorvastatin

Samtidigt administrerade läkemedel och doseringar	Atorvastatin		
	Dos (mg)	AUC-kvot ^{&}	Klinisk rekommendation [#]
Glekaprevir 400 mg OD / pibrentasvir 120 mg OD, 7 dagar	10 mg OD i 7 dagar	8,3	Administrering samtidigt med produkter som innehåller glekaprevir eller pibrentasvir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Tipranavir 500 mg BID / Ritonavir 200 mg BID, 8 dagar (dag 14 till 21)	40 mg på dag 1, 10 mg på dag 20	9,4	I de fall då samtidig administrering med atorvastatin är nödvändig, ska dosen atorvastatin inte överstiga 10 mg dagligen. Klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Telaprevir 750 mg med 8 h intervaller, 10 dagar	20 mg, SD	7,9	
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dag, stabil dos	10 mg OD i 28 dagar	8,7	
Lopinavir 400 mg BID /Ritonavir 100 mg BID, 14 dagar	20 mg OD i 4 dagar	5,9	I fall då samtidig administrering med atorvastatin är nödvändig, rekommenderas lägre underhållsdoser av atorvastatin. Vid atorvastatindoser som överstiger 20 mg, rekommenderas klinisk
Klaritromycin 500 mg BID, 9 dagar	80 mg OD i 8 dagar	4,5	

			uppföljning av patienterna
Sakvinavir 400 mg BID /Ritonavir (300 mg BID från dag 5-7, ökas till 400 mg BID på dag 8), dag 4-18, 30 minuter efter dosering med atorvastatin	40 mg OD i 4 dagar	3,9	I de fall då samtidig administrering med atorvastatin är nödvändig, rekommenderas lägre underhållsdoser av atorvastatin. Vid atorvastatindoser som överstiger 40 mg, rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Darunavir 300 mg BID /Ritonavir 100 mg BID, 9 dagar	10 mg OD i 4 dagar	3,4	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dagar	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID /Ritonavir 100 mg BID, 14 dagar	10 mg OD i 4 dagar	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dagar	10 mg OD i 4 dagar	2,3	
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 dagar	10 mg SD	1,95	Dosen atorvastatin ska inte överstiga 20 mg dagligen vid administrering samtidigt med produkter som innehåller elbasvir eller grazoprevir.
Letemovir 480 mg OD, 10 dagar	20 mg SD	3,29	Dosen atorvastatin ska inte överstiga 20 mg dagligen vid administrering samtidigt med produkter som innehåller letemovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dagar	10 mg OD i 28 dagar	1,74	Ingen särskild rekommendation
Grapefruktjuice, 240 ml OD *	40 mg SD	1,37	Samtidigt intag av stora mängder grapefruktjuice och atorvastatin rekommenderas inte.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dagar	40 mg SD	1,51	Efter behandlingsstart eller efter dosjusteringar av diltiazem, rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Erytromycin 500 mg QID, 7 dagar	10 mg SD	1,33	Lägre maximaldos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Amlodipin 10 mg, SD	80 mg SD	1,18	Ingen särskild rekommendation.
Cimetidin 300 mg QID, 2 veckor	10 mg OD i 2 veckor	1,00	Ingen särskild rekommendation.
Kolestipol 10 g BID, 24 veckor	40 mg OD i 8 veckor	0,74**	Ingen särskild rekommendation.
Antaciduspension med magnesium- och aluminiumhydroxid, 30 ml QID, 17 dagar	10 mg OD i 15 dagar	0,66	Ingen särskild rekommendation.
Efavirenz 600 mg OD, 14 dagar	10 mg i 3 dagar	0,59	Ingen särskild rekommendation.
Rifampicin 600 mg OD, 7 dagar (samtidig administrering)	40 mg SD	1,12	Om samtidig administrering inte kan undvikas, rekommenderas klinisk uppföljning samt att atorvastatin och rifampicin intas vid ett och samma tillfälle.
Rifampicin 600 mg OD, 5 dagar (separerade doser)	40 mg SD	0,20	

Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagar	40 mg SD	1,35	Lägre startdos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dagar	40 mg SD	1,03	Lägre startdos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Boceprevir 800 mg TID, 7 dagar.	40 mg SD	2,3	Lägre startdos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas. Dygnsdosen av atorvastatin ska inte överstiga 20 mg vid samtidigt administrering av boceprevir.

& Representerar kvoten för behandlingar (samtidigt administrerat läkemedel plus atorvastatin kontra enbart atorvastatin).

Se avsnitt 4.4 och 4.5 för klinisk betydelse.

* Innehåller ett eller flera ämnen som hämmar CYP3A4 och kan öka plasmakoncentrationen av läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. Intag av ett glas 240 ml grapefruktjuice resulterade också i en minskning av AUC på 20,4 % för den aktiva ortohydroximetaboliten. Stora mängder grapefruktjuice (mer än 1,2 l dagligen i 5 dagar) ökade AUC för atorvastatin 2,5-faldigt och AUC för aktiva HMG CoA-reduktashämmare (atorvastatin och metaboliter) 1,3-faldigt.

** Kvot baserad på ett enda prov taget 8-16 timmar efter dos.

OD = en gång dagligen, SD = engångsdos, BID = två gånger dagligen; TID = tre gånger dagligen; QID = fyra gånger dagligen

Tabell 2: Effekt av atorvastatin på farmakokinetiken hos samtidigt administrerade läkemedel

Atorvastatin och dosregim	Samtidigt administrerade läkemedel		
	Läkemedel/dos (mg)	AUC-kvot ^{&}	Klinisk rekommendation
80 mg OD i 10 dagar	Digoxin 0,25 mg OD, 20 dagar	1,15	Patienter som tar digoxin bör följas upp.
40 mg OD i 22 dagar	Perorala anti-konceptionsmedel OD, 2 månader - noretisteron 1 mg - etinylöstradiol 35 µg	1,28 1,19	Ingen särskild rekommendation.
80 mg OD i 15 dagar	* Fenazon, 600 mg SD	1,03	Ingen särskild rekommendation.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dagar	1,08	Ingen särskild rekommendation.
10 mg OD i 4 dagar	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dagar	0,73	Ingen särskild rekommendation.
10 mg OD i 4 dagar	Fosamprenavir 700 mg, BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dagar	0,99	Ingen särskild rekommendation.

& Representerar kvoten för behandlingar (samtidigt administrerat läkemedel plus atorvastatin kontra enbart atorvastatin).

*Samtidig administrering av flera doser av atorvastatin och fenazon visade låg eller ingen påvisbar effekt på clearance av fenazon.

OD = en gång dagligen, SD = engångsdos, BID= två gånger dagligen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör använda någon adekvat preventivmetod under behandlingen (se avsnitt 4.3).

Graviditet

Atorvastatin är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Säkerhet hos gravida kvinnor har inte fastställts. Inga kontrollerade kliniska studier med atorvastatin har utförts på gravida kvinnor. Sällsynta rapporter om medfödda missbildningar efter intrauterin exponering för HMG-CoA-reduktashämmare har erhållits. Studier på djur har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Om modern behandlas med atorvastatin kan fostrets nivåer av mevalonat, en prekursor vid biosyntesen av kolesterol, minska. Åderförkalkning är en kronisk process, och avbrytande av lipidsänkande läkemedel under graviditet bör ha liten inverkan på de långsiktiga riskerna med primär hyperkolesterolemi.

Av dessa skäl får Atorvastatin ratiopharm inte användas vid behandling av kvinnor som är gravida, försöker bli gravida eller misstänker att de är gravida. En behandling med Atorvastatin ratiopharm bör avbrytas under graviditeten eller tills det har fastslagits att kvinnan inte är gravid (se avsnitt 4.3).

Amning

Det är okänt om atorvastatin eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. Hos råttor är plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter liknande dem i mjölk (se avsnitt 5.3). På grund av risken för allvarliga biverkningar, bör kvinnor som tar Atorvastatin ratiopharm inte amma sina barn (se avsnitt 4.3). Atorvastatin är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

I djurstudier hade atorvastatin ingen effekt på manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Atorvastatin har försumbar påverkan på förmågan att framföra motorfordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I databasen för en klinisk placebo-kontrollerad atorvastatinstudie med 16 066 (8755 atorvastatin vs 7311 placebo) patienter som behandlades under i genomsnitt 53 veckor, avbröt 5,2 % av patienterna i atorvastatingruppen behandlingen på grund av biverkningar jämfört med 4,0 % av patienterna i placebogruppen.

Nedanstående lista visar biverkningsprofilen för atorvastatin baserat på data från kliniska studier och omfattande klinisk erfarenhet efter marknadsintroduktionen.

Beräknade biverkningsfrekvenser rangordnas enligt följande: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer

Vanliga: nasofaryngit

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: trombocytopeni

Immunsystemet

Vanliga: allergiska reaktioner

Mycket sällsynta: anafylaktisk reaktion

Metabolism och nutrition

Vanliga: hyperglykemi

Mindre vanliga: hypoglykemi, viktökning, anorexi

Psykiska störningar

Mindre vanliga: mardrömmar, sömnlöshet

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk
Mindre vanliga: yrsel, parestesi, hypoestesi, dysgeusi, amnesi
Sällsynta: perifer neuropati

Ögon

Mindre vanliga: dimsyn
Sällsynta: synrubbningar

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: tinnitus
Mycket sällsynta: hörselnedsättning

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Vanliga: faryngolaryngeal smärta, epistaxis

Magtarmkanalen

Vanliga: förstoppning, flatulens, dyspepsi, illamående, diarré
Mindre vanliga: kräkningar, smärta i övre och nedre buken, rapningar, pankreatit

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: hepatit
Sällsynta: kolestas
Mycket sällsynta: leversvikt

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: nässelutslag, hudutslag, klåda, alopeci
Sällsynta: angioneurotisk ödem, vesikulära utslag inklusive erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk hudnekrolys

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: myalgi, ledvärk, smärta i armar och ben, muskelryckningar, ledsvullnad, ryggvärk
Mindre vanliga: nacksmärta, muskelsvaghet
Sällsynta: myopati, myosit, rabdomyolys, muskelbristning, seninflammation, ibland med ruptur som komplikation
Mycket sällsynta: lupus-artat syndrom
Ingen känd frekvens: immunmedierad nekrotiserande myopati (se avsnitt 4.4)

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket sällsynta: gynekomasti

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: sjukdomskänsla, asteni, bröstsmärtor, perifert ödem, utmattning, pyrex

Undersökningar

Vanliga: onormala leverfunktionstest, förhöjt kreatininas i blodet.
Mindre vanliga: vita blodkroppar i urinen.

Liksom för andra HMG-CoA-reduktashämmare har förhöjda serumtransaminasvärden rapporterats hos patienter som tagit atorvastatin. Dessa förändringar var vanligen lindriga, övergående och krävde inte att behandlingen avbröts. Kliniskt relevanta förhöjningar (> 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet) av serumtransaminaser uppträdde hos 0,8 % av de patienter som tagit atorvastatin. Dessa förändringar var dosrelaterade och reversibla hos samtliga patienter.

Förhöjda serumnivåer av kreatinkinas (S-CK), mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet, uppträdde hos 2,5 % av de patienter som behandlades med atorvastatin, vilket motsvarar erfarenheten från kliniska prövningar med andra HMG-CoA-reduktashämmare. Nivåer över 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet sågs hos 0,4 % av de patienter som behandlats med atorvastatin (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Barn i åldern 10 till 17 år behandlade med atorvastatin hade en biverkningsprofil som generellt liknade den för patienter behandlade med placebo. Den vanligaste biverkning som observerades i båda grupperna, oberoende av kausalitetsbedömning, var infektioner. Ingen kliniskt signifikant effekt på tillväxt och könsmognad observerades i en 3-årig studie baserad på bedömning av den samlade mognaden och utvecklingen, bedömning av Tannerstadium och mätning av längd och vikt. Säkerhets- och tolerabilitetsprofilen hos pediatrika patienter liknade den kända säkerhetsprofilen för atorvastatin hos vuxna patienter.

Den kliniska säkerhetsdatabasen omfattar säkerhetsdata för 520 barnpatienter som behandlats med atorvastatin; 7 av dem var yngre än 6 år, 121 i åldrarna 6–9 år och 392 i åldrarna 10–17 år. Baserat på tillgängliga data är biverkningarna hos barn lika frekventa och av samma typ och svårighetsgrad som hos vuxna.

Följande biverkningar har rapporterats med vissa statiner:

- Nedsatt sexuell förmåga
- Depression
- Enstaka fall av interstitiell lungsjukdom, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4).
- Diabetes mellitus: Frekvensen är beroende av förekomst eller avsaknad av riskfaktorer (fasteglukos $\geq 5,6$ mmol/l; BMI > 30 kg/m²; förhöjda triglycerider; hypertension i anamnesen).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

4.9 Överdoser

Specifik behandling vid överdosering av atorvastatin saknas. I händelse av överdos bör patienten behandlas symtomatiskt och upprätthållande behandling av livsfunktionerna sättas in efter behov. Leverfunktionsprover och S-CK-nivåer skall följas. På grund av den höga proteinbindningsgraden, kan hemodialys inte nämnvärt förväntas öka clearance av atorvastatin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar serumlipidnivåerna, HMG-CoA-reduktashämmare
ATC-kod: C10AA05

Verkningsmekanism

Atorvastatin är en selektiv, kompetitiv hämmare av HMG-CoA-reduktas, det hastighetsbegränsande enzym som omvandlar 3-hydroxi-3-metyl-glutaryl-CoA till mevalonat, en prekursor till olika steroler, däribland

kolesterol. Triglycerider och kolesterol i levern inkorporeras i *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL), utsöndras i plasma och transporteras till perifer vävnad. *Low Density Lipoprotein* (LDL) bildas från VLDL och kataboliseras primärt via receptorer med hög affinitet för LDL (LDL-receptorer).

Atorvastatin sänker plasmanivåerna av kolesterol och lipoprotein via hämning av HMG-CoA-reduktas och kolesterolsyntes i levern. Samtidigt ökar antalet hepatiska LDL-receptorer på cellytan, vilket resulterar i ökat upptag och nedbrytning av LDL.

Farmakodynamisk effekt

Atorvastatin minskar produktionen av LDL och antalet LDL-partiklar. Atorvastatin åstadkommer en påtaglig och varaktig ökning av LDL-receptoraktiviteten och en gynnsam kvalitetsförändring hos cirkulerande LDL-partiklar. Atorvastatin minskar effektivt LDL-kolesterol hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi, en patientkategori som vanligen inte har svarat på lipidsänkande farmakologisk behandling.

Klinisk effekt och säkerhet

Atorvastatin har i en dos-responsstudie visats minska totalkolesterol med 30 % - 46 %, LDL-kolesterol med 41 % - 61 %, apolipoprotein B med 34 % - 50 % och triglyceridhalten med 14 % - 33 %, och samtidigt i varierande grad öka HDL-kolesterol och apolipoprotein A-I. Likartad effekt uppnås hos patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, icke-familjära former av hyperkolesterolemi, kombinerad hyperlipidemi, samt patienter med icke-insulinberoende typ 2 diabetes mellitus.

Reduktion av totalkolesterol, LDL-kolesterol och apolipoprotein B har visats reducera risken för kardiovaskulära händelser och kardiovaskulär dödlighet.

Homozygot familjär hyperkolesterolemi

I en 8 veckors öppen compassionate-use multicenterstudie med en frivillig förlängningsfas av varierande längd, var 335 patienter inskrivna, varav 89 identifierades som homozygot familjär hyperkolesterolemi-patienter. Hos dessa 89 var minskningen av det procentuella medelvärdet för LDL-C cirka 20 % då atorvastatin gavs i doser på upp till 80 mg/dag.

Ateroskleros

I Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering-studien (REVERSAL) utvärderades effekten av intensiv lipidsänkning med atorvastatin 80 mg och lipidsänkning av standardnivå med pravastatin 40 mg på koronar ateroskleros med intravaskulärt ultraljud (IVUS) under angiografi, hos patienter med kranskärslsjukdom. I denna randomiserade, dubbelblinda, jämförande multicenterstudie, utfördes IVUS vid baseline och efter 18 månader hos 502 patienter. I atorvastatingruppen (n=253) förekom ingen progress av ateroskleros.

Den procentuella förändringen av medianvärdet från baseline för den totala ateromvolymen (studiens huvudsyfte) var -0,4 % (p = 0,98) i atorvastatingruppen och +2,7 % (p = 0,001) i pravastatingruppen (n = 249). Jämfört med pravastatin var effekten av atorvastatin statistiskt signifikant (p = 0,02). Effekten av intensiv lipidsänkning på kardiovaskulära endpoints (t.ex. revaskulariseringsbehov, icke-fatal hjärtinfarkt, koronar död) undersöktes inte i denna studie.

I atorvastatingruppen reducerades LDL-C till ett medelvärde av 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) från baseline-värdet 3,98 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28). I pravastatingruppen reducerades LDL-C till ett medelvärde av 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) från baselinevärdet 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p < 0,0001). Atorvastatin reducerade även signifikant medelvärdena av TC med 34,1 % (pravastatin: -18,4 %, p < 0,0001), TG med 20 % (pravastatin: -6,8 %, p < 0,0009) och apolipoprotein B med 39,1 % (pravastatin: -22,0 %, p < 0,0001). Atorvastatin ökade medelvärdet av HDL-C med 2,9 % (pravastatin: +5,6 %, p = NS). Medelvärdet av CRP reducerades med 36,4 % i atorvastatingruppen jämfört med en reduktion på 5,2 % i pravastatingruppen (p < 0,0001).

Studieresultaten uppnåddes med 80 mg dosering av atorvastatin och kan därför ej extrapoleras till lägre doser.

Säkerhet och tolerabilitet i de två behandlingsgrupperna var jämförbara.

Effekten av en intensivt lipidsänkande atorvastatinbehandling på betydande kardiovaskulära endpoints undersöktes inte i denna studie. Därför är den kliniska betydelsen av dessa resultat med avseende på primär och sekundär prevention av kardiovaskulära händelser okänd.

Akut koronart syndrom

I studien MIRACL har atorvastatin 80 mg utvärderats hos 3 086 patienter (Atorvastatin n=1538, placebo n=1548) med akut koronart syndrom (inkluderande hjärtinfarkt utan Q-våg eller instabil angina). Behandlingen initierades under den akuta fasen direkt efter sjukhusinläggning och varade i 16 veckor. Behandling med atorvastatin 80 mg/dag förlängde tiden till uppkomst av kombinerad primär endpoint, definierad som dödsfall oavsett anledning, icke-fatal hjärtinfarkt, återupplivat hjärtstillestånd eller *angina pectoris* med tecken på myokardiell ischemi som krävde sjukhusinläggning, vilket visar på en riskreduktion med 16 % (p = 0,048). Detta berodde i huvudsak på en reduktion av risken för återinläggning på sjukhus till följd av *angina pectoris* med tecken på myokardiell ischemi med 26 % (p = 0,018). Övriga sekundära endpoints uppnådde inte statistisk signifikans var för sig (totalt: placebo 22,2 %, atorvastatin 22,4 %).

Säkerhetsprofilen för atorvastatin i MIRACL-studien var överensstämmande med vad som beskrivs i avsnitt 4.8.

Prevention av kardiovaskulär sjukdom

Effekten av atorvastatin på fatal och icke-fatal kranskärlssjukdom utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie, *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Lipid Lowering Arm Trial (ASCOT-LLA)*. Patienterna var hypertensiva, 40-79 år, utan tidigare hjärtinfarkt eller behandling av angina och med TC nivåer på $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Alla patienter hade åtminstone 3 av de predefinierade kardiovaskulära riskfaktorerna; manligt kön, ≥ 55 års ålder, rökning, diabetes, kranskärlssjukdom hos en släkting i första ledet, TC:HDL-C > 6 , perifer vaskulär sjukdom, vänsterkammarhypertrofi, tidigare cerebrovaskulär händelse, specifik EKG abnormalitet, proteinuri/albuminuri. Inte alla inkluderade patienter ansågs ha en hög risk för en första kardiovaskulär händelse.

Patienterna behandlades med antihypertensiv terapi (antingen amlodipin- eller atenololbaserad behandling) och antingen atorvastatin 10 mg dagligen (n = 5 168) eller placebo (n = 5 137).

Den absoluta och relativa riskreduktionen med atorvastatin var enligt följande:

Händelse	Relativ riskreduktion (%)	Antal händelser (atorvastatin / placebo)	Absolut riskreduktion ¹ (%)	p-värde
Fatal kranskärlssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt	36 %	100 / 154	1,1 %	0,0005
Totala kardiovaskulära händelser och revaskulariseringsprocedurer	20 %	389 / 483	1,9 %	0,0008
Totala kranskärlshändelser	29 %	178 / 247	1,4 %	0,0006

¹ Baserat på skillnad i totala antalet händelser under en uppföljningsperiod på 3,3 år (medianvärde).

Total mortalitet och kardiovaskulär mortalitet reducerades inte signifikant (185/212 händelser, p = 0,17 och 74/82 händelser, p = 0,51). I subgruppsanalys av kön (81 % män, 19 % kvinnor) sågs en fördelaktig effekt av atorvastatin hos män men kunde inte bekräftas hos kvinnor, möjligen på grund av det låga antalet händelser i gruppen kvinnor. Den totala och kardiovaskulära mortaliteten var numeriskt högre hos kvinnliga patienter (38/30 och 17/12), men skillnaden var inte statistiskt signifikant. En signifikant skillnad i behandlingseffekten sågs beroende på vilken antihypertensiv behandling patienten fått i början av studien. Primär endpoint (fatal kranskärlssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt) reducerades signifikant av atorvastatin hos patienter som behandlades med amlodipin (HR 0,47 (0,32-0,69), p = 0,00008), men inte hos patienter som behandlades med atenolol (HR 0,83 (0,59-1,17), p = 0,287).

Effekten av atorvastatin på fatal och icke-fatal kardiovaskulär sjukdom utvärderades även i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie, *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS) hos patienter med typ 2 diabetes i åldern 40-75 år, utan tidigare kardiovaskulär sjukdom och med LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) och TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Alla patienter hade åtminstone en av följande riskfaktorer: hypertension, rökning, retinopati, mikroalbuminuri eller makroalbuminuri.

Patienterna behandlades med antingen atorvastatin 10 mg dagligen (n = 1 428) eller placebo (n = 1 410) under 3,9 år (medianvärde).

Den absoluta och relativa riskreduktionen med atorvastatin var enligt följande:

Händelse	Relativ riskreduktion (%)	Antal händelser (atorvastatin/placebo)	Absolut riskreduktion ¹ (%)	p-värde
Betydande kardiovaskulär händelse (fatal och icke-fatal akut hjärtinfarkt, tyst hjärtinfarkt, död i akut kranskärlsjukdom, instabil angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularisering, stroke)	37 %	83/127	3,2 %	0,0010
Hjärtinfarkt (fatal och icke-fatal akut hjärtinfarkt, tyst hjärtinfarkt)	42 %	38/64	1,9 %	0,0070
Stroke (Fatal och icke-fatal)	48 %	21/39	1,3 %	0,0163

¹ Baserat på skillnad i totala antalet händelser under en uppföljningsperiod på 3,9 år (medianvärde). CABG = kranskärlskirurgi PTCA = perkutan transluminal kranskärlsangioplastik.

Ingen skillnad sågs i behandlingseffekt avseende patientens kön, ålder eller baselinevärdet av LDL-C. En fördelaktig trend sågs avseende mortalitetsförekomsten (82 dödsfall i placebogruppen/61 dödsfall i atorvastatingruppen, p = 0,0592).

Återkommande stroke

I studien *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels* (SPARCL), utvärderades effekten av atorvastatin 80 mg dagligen jämfört med placebo vid stroke hos 4 731 patienter utan kranskärlsjukdom (CHD) som haft en stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA) inom de senaste 6 månaderna. Av patienterna var 60 % manliga, 21-92 år gamla (genomsnitt 63 år), och hade en genomsnittlig LDL på 3,4 mmol/l (133 mg/dl) vid studiestart. Det genomsnittliga LDL-C var 1,9 mmol/l (73 mg/dl) vid behandling med atorvastatin och 3,3 mmol/l (129 mg/dl) vid behandling med placebo. Genomsnittlig uppföljning var 4,9 år.

Atorvastatin 80 mg reducerade risken för primär endpoint fatal eller icke-fatal stroke med 15 % (HR 0,85; 95 % CI, 0,72-1,00; p = 0,05 eller 0,84; 95 % CI, 0,71-0,99; p = 0,03 efter justering av faktorer vid behandlingsstart) jämfört med placebo. Total mortalitet (alla orsaker) var 9,1 % (216/2 365) för atorvastatin jämfört med 8,9 % (211/2 366) för placebo.

Vid en *post-hoc* analys reducerade atorvastatin 80 mg incidensen av ischemisk stroke (218/2 365, 9,2 % vs 274/2 366, 11,6 %, p = 0,01) och ökade incidensen av hemorragisk stroke (55/2 365, 2,3 % vs 33/2 366, 1,4 %, p = 0,02) jämfört med placebo.

- Risken för hemorragisk stroke var ökad hos patienter som gick in i studien med en tidigare hemorragisk stroke (7/45 för atorvastatin jämfört med 2/48 för placebo; HR 4,06; 95 % CI, 0,84-19,57), och risken för ischemisk stroke var lika mellan grupperna (3/45 för atorvastatin jämfört med 2/48 för placebo; HR 1,64; 95 % CI, 0,27-9,82).
- Risken för hemorragisk stroke var ökad hos patienter som gick in i studien med en tidigare lakunär

infarkt (20/708 för atorvastatin jämfört med 4/701 för placebo; HR 4,99; 95 % CI, 1,71-14,61), men risken för ischemisk stroke minskade också för dessa patienter (79/708 för atorvastatin jämfört med 102/701 för placebo; HR 0,76; 95 % CI; 0,57-1,02). Det är möjligt att den sammanlagda risken för stroke är ökad hos patienter med en tidigare lakunär infarkt som erhåller atorvastatin 80 mg dagligen.

Total mortalitet (alla orsaker) var 15,6 % (7/45) för atorvastatin jämfört med 10,4 % (5/48) för placebo i subgruppen av patienter med tidigare hemorragisk stroke. Total mortalitet var 10,9 % (77/708) för atorvastatin jämfört med 9,1 % (64/701) för placebo i subgruppen av patienter med tidigare lakunär infarkt.

Pediatrisk population

Heterozygot familjär hyperkolesterolemi hos barn i åldrarna 6-17 år

En öppen 8-veckorsstudie för att utvärdera farmakokinetiken och farmakodynamiken samt säkerheten och tolerabiliteten för atorvastatin har utförts på barn och ungdomar med genetiskt bekräftad heterozygot familjär hyperkolesterolemi och ett LDL-C-värde om ≥ 4 mmol/l vid baseline. Totalt 39 barn och ungdomar i åldrarna 6-17 år inkluderades i studien. Kohort A omfattade 15 barn i åldrarna 6-12 år i Tannerstadium 1. Kohort B omfattade 24 barn i åldrarna 10-17 år i Tannerstadium ≥ 2 .

I Kohort A gavs initialt 5 mg av atorvastatin dagligen som tuggtablett och i Kohort B gavs 10 mg dagligen av en tablettberedning. Atorvastatindosen fick dubblas om en patient inte hade uppnått målvärdet för LDL-C om $< 3,35$ mmol/l efter 4 veckor och om atorvastatin tolererades väl.

Medelvärdena för LDL-C, TC, VLDL-C och Apo B sjönk efter 2 veckor hos alla patienterna. För patienter vars dos dubblades observerades ytterligare sänkningar redan vid den första bedömningen 2 veckor efter dosupptrappningen. De genomsnittliga procentuella sänkningarna av lipidparametrarna var likartade för båda kohorterna, oavsett om huruvida patienterna kvarstod på den initiala dosen eller om den initiala dosen hade dubblats. Vid vecka 8, i genomsnitt, var den procentuella förändringen från baseline för LDL-C och TC cirka 40 % respektive 30 %, över exponeringsområdet.

I en andra öppen, enarmad studie rekryterades 271 pojkar och flickor med HeFH i åldern 6-15 år och behandlades med atorvastatin i upp till tre år. För att delta i studien krävdes bekräftad HeFH och ett LDL-C värde vid baseline om ≥ 4 mmol/l (cirka 152 mg/dl). Studien omfattade 139 barn i Tannerstadium 1 (vanligen mellan 6 och 10 år). Doseringen av atorvastatin (en gång dagligen) inleddes med 5 mg (tuggtablett) hos barn under 10 år. Barn från 10 år och uppåt började med 10 mg atorvastatin (en gång dagligen). Alla barn kunde titreras till högre doser för att nå ett mål på $< 3,35$ mmol/l LDL-C. Den genomsnittliga, viktade dosen för barn i åldern 6-9 år var 19,6 mg och den genomsnittliga, viktade dosen för barn från 10 år och uppåt var 23,9 mg.

Genomsnittligt (+/- SD) LDL-C värde vid baseline var 6,12 (1,26) mmol/l, vilket är cirka 233 (48) mg/dl. Se tabell 3 nedan för slutliga resultat.

Data var förenliga med ingen läkemedelseffekt på någon av parametrarna för tillväxt och utveckling (d.v.s. längd, vikt, BMI, Tannerstadium, prövarens bedömning av generell mognad och utveckling) hos barn och ungdomar med HeFH som behandlades med atorvastatin under 3-årsstudien. Ingen prövarbedömd läkemedelseffekt noterades för längd, vikt, BMI per ålder eller per kön per besök.

Tabell 3: Lipidsänkande effekter av atorvastatin hos ungdomar (flickor och pojkar) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (mmol/l)

Tidpunkt	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Baseline	271	7,86(1,30)	6,12(1,26)	1,314(0,2663)	0,93(0,47)	1,42(0,28)**
Månad 30	206	4,95(0,77)*	3,25(0,67)	1,327(0,2796)	0,79(0,38)*	0,90(0,17)*

Månad 36/ET	240	5,12(0,86)	3,45(0,81)	1,308(0,2739)	0,78(0,41)	0,93(0,20)***
-------------	-----	------------	------------	---------------	------------	---------------

TC= totalt kolesterol; LDL-C = low density lipoprotein kolesterol-C; HDL-C = high density lipoprotein kolesterol-C; TG = triglycerider; Apo B = apolipoprotein B; "Månad 36/ET" inkluderade data från sista besöket för patienter som avslutade medverkan före den planerade tidpunkten vid 36 månader liksom fullständiga 36-månadersdata för patienter som slutförde 36 månaders medverkan; "***"= Månad 30 N för denna parameter var 207; "**#"= Baseline N för denna parameter var 270; "****" = Månad 36/ET N för denna parameter var 243; "#"=g/l för Apo B.

Heterozygot familjär hyperkolesterolemi hos barn i åldrarna 10-17 år

I en dubbelblind, placebokontrollerad studie, följt av en öppen fas, randomiserades 187 pojkar och postmenarkeala flickor i åldrarna 10-17 år (medelålder 14,1 år) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi eller svår hyperkolesterolemi till behandling med atorvastatin (n = 140) eller placebo (n = 47) i 26 veckor. Därefter fick alla patienterna atorvastatin i 26 veckor. Doseringen av atorvastatin (en gång dagligen) var 10 mg under de första 4 veckorna, upptitrerat till 20 mg om LDL-C-nivån var > 3,36 mmol/l. Atorvastatin sänkte signifikant plasmanivåerna av total-C, LDL-C, triglycerider och apolipoprotein B under den dubbelblinda 26-veckorsfasen. Ett medelvärde för LDL-C om 3,38 mmol/l (spännvidd 1,81-6,26 mmol/l) uppnåddes i atorvastatingruppen, jämfört med 5,91 mmol/l (spännvidd 3,93-9,96 mmol/l) i placebogruppern under den dubbelblinda 26-veckorsfasen.

Ytterligare en jämförande studie mellan atorvastatin och kolestipol på barn i åldrarna 10-18 år med hyperkolesterolemi visade att atorvastatin (n = 25) orsakade en signifikant minskning av LDL-C vid vecka 26 (p < 0,05) jämfört med kolestipol (n = 31).

I en compassionate use-studie på patienter med svår hyperkolesterolemi (inklusive homozygot hyperkolesterolemi) fick 46 barn behandling med atorvastatin som titrerats med hänsyn till behandlingssvaret (vissa patienter fick 80 mg atorvastatin dagligen). Studien varade i 3 år och LDL-kolesterolvärdet sjönk med 36 %.

Långtidseffekten av atorvastatinbehandling i barndomen för att minska morbiditet och mortalitet i vuxen ålder har inte fastställts.

Den Europeiska läkemedelsmyndigheten har avfärdat skyldigheten att översända resultaten från atorvastatin-studier på barn yngre än 6 år vid behandling av heterozygot hyperkolesterolemi och på barn yngre än 18 år vid behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi, kombinerad (blandad) hyperkolesterolemi, primär hyperkolesterolemi samt för förebyggande av kardiovaskulära händelser (se avsnitt 4.2 för information om användningen på barn).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Atorvastatin absorberas snabbt efter peroral administrering. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 1-2 timmar. Absorptionsgraden ökar proportionellt med given dos. Biotillgängligheten för filmdragerade atorvastatintabletter jämfört med (oral) lösning är 95-99 %. Den absoluta biotillgängligheten av atorvastatin är ca 12 % medan den systemiska tillgängligheten av HMG-CoA-reduktashämmande aktivitet är ca 30 %. Den låga systemiska biotillgängligheten beror på presystemisk clearance i mag-tarmslemhinnan och/eller hepatisk första-passage-metabolism.

Distribution

Distributionsvolymen är i medeltal ca 381 liter och plasmaproteinbindningsgraden för atorvastatin är ≥ 98 %.

Metabolism

Atorvastatin metaboliseras via cytokrom P450 3A4 till orto- och parahydroxylerade derivat samt olika beta-oxiderade produkter. Förutom andra vägar metaboliseras dessa produkter vidare via glukuronidering. *In vitro*

har orto- och parahydroxylerade metaboliter en hämmande effekt på HMG-CoA-reduktas motsvarande den för atorvastatin. Cirka 70 % av cirkulerande HMG-CoA reduktashämmande aktivitet kan tillskrivas aktiva metaboliter.

Eliminering

Atorvastatin elimineras primärt via gallan efter hepatisk och/eller extrahepatisk metabolism. Enterohepatisk recirkulation tycks inte förekomma i någon större utsträckning. Halveringstiden för atorvastatin i plasma är ca 14 timmar. Halveringstiden för HMG-CoA-reduktashämning är 20-30 timmar på grund av närvaro av aktiva metaboliter.

Atorvastatin är substrat till de hepatiska transportproteinerna, organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1 och 1B3 (OATP1B3)). Metaboliter av atorvastatin är substrat till OATP1B1. Atorvastatin är också ett substrat till effluxtransportörerna P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP), vilket kan begränsa atorvastatins absorption i tarmen och utsöndring via gallan.

Andra särskilda patientgrupper

Äldre patienter: Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter är högre hos friska äldre individer än hos yngre vuxna, medan den lipidreglerande effekten är jämförbar med den som ses hos yngre patientgrupper.

Pediatrik population: I en öppen 8-veckorsstudie på barn i åldrarna 6-17 år, i Tannerstadium 1 (n = 15) och Tannerstadium ≥ 2 (n = 24), med heterozygot familjär hyperkolesterolemi och ett LDL-C värde vid baseline om ≥ 4 mmol/l, fick patienterna atorvastatin i form av tuggtabletter på 5 mg eller 10 mg respektive filmdragerade tabletter på 10 mg eller 20 mg en gång dagligen. Kroppsvikten var den enda signifikanta kovariaten i PK-modellen för atorvastatingruppen. Apparent oralt clearance av atorvastatin hos barn tycktes likartad clearance hos vuxna vid allometrisk skalning efter kroppsvikt. Konsekventa minskningar av LDL-C och TC observerades över exponeringsområdena för atorvastatin och o-hydroxiatorvastatin.

Kön: Koncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter hos kvinnor skiljer sig (C_{\max} ca 20 % högre, AUC ca 10 % lägre) från den hos män. Dessa skillnader saknar klinisk betydelse och resulterade inte i någon kliniskt signifikant skillnad i den lipidreglerande effekten mellan kvinnor och män.

Nedsatt njurfunktion: Njursjukdom påverkar varken plasmakoncentrationer eller lipideffekter av atorvastatin och dess aktiva metaboliter.

Nedsatt leverfunktion: Plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter ökar markant (ca. 16-faldig ökning av C_{\max} och 11-faldig ökning av AUC) hos patienter med kronisk alkoholinducerad leverskada (Child-Pugh B).

SLCO1B1-polymorfism: Leverns upptag av alla HMG-CoA-reduktashämmare inklusive atorvastatin, involverar OATP1B1-transportören. Hos patienter med SLCO1B1-polymorfism finns det en risk för ökad exponering för atorvastatin, vilket kan leda till en ökad risk för rabdomyolys (se avsnitt 4.4). Polymorfism i genen som kodar OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) är förenad med en 2,4-faldigt högre atorvastatin-exponering (AUC) än hos personer utan denna genotyp-variant (c.521TT). För dessa patienter är ett genetiskt nedsatt upptag i levern av atorvastatin också tänkbart. Möjliga konsekvenser avseende effekten är okänd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I fyra *in vitro*-studier samt i en *in vivo*-studie har inga mutagena eller klastogena egenskaper hos atorvastatin kunnat påvisas. Atorvastatin är ej karcinogent hos råttor, men höga doser hos mus (vilket resulterade i en 6-11-faldig ökning av AUC 0-24 timmar som nåddes hos människor vid den högsta rekommenderade dosen) visade hepatocellulära adenom hos hannar och hepatocellulära carcinom hos honor. Det finns belägg från djurexperimentella studier att HMG-CoA-reduktashämmare kan påverka utvecklingen hos embryon och foster. Atorvastatin visade ingen effekt på fertiliteten och var inte teratogent hos råttor, kanin och hund, däremot sågs fetal toxicitet vid maternellt toxiska doser hos råttor och kanin. Utvecklingen av råttans avkomma försenades och den post-natala överlevnaden minskade då mödrarna exponerats för höga doser av

atorvastatin. Det finns belägg för placentapassage hos råttor. Hos råttor liknar plasmakoncentrationen av atorvastatin den i mjölk. Det är inte känt om atorvastatin eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Natriumkarbonat

Maltos

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos (E464)

Hydroxipropylcellulosa

Trietylцитrat (E1505)

Polysorbat 80

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning (A/AI-folie).

Atorvastatin ratiopharm finns tillgängligt i förpackningsstorlekarna 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 eller 200 tabletter.

HDPE-plastburkar med polypropenlock försett med utrymme för torkmedel.

Atorvastatin ratiopharm finns tillgängligt i förpackningsstorlekar med 50 eller 100 tabletter och som flerpäck med 100 tabletter (2 burkar med 50 tabletter).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB

Box 1070

251 10 Helsingborg

Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 27621

20 mg: 27622

40 mg: 27623

80 mg: 27624

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.9.2010

Datum för den senaste förnyelsen: 3.8.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.9.2021