

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atorvastatin Orion 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Atorvastatin Orion 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Atorvastatin Orion 40 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Atorvastatin Orion 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10/20/40/80 mg atorvastatiinia atorvastatiinikalsiumtrihydraattina.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

10 mg: sisältää 38,3 mg laktoosimonohydraattia, 2,8 mg natriumia  
20 mg: sisältää 76,7 mg laktoosimonohydraattia, 5,6 mg natriumia  
40 mg: sisältää 153,4 mg laktoosimonohydraattia, 11,2 mg natriumia  
80 mg: sisältää 306,8 mg laktoosimonohydraattia, 22,4 mg natriumia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

**10 mg tabletti:** valkoinen tai melkein valkoinen, soikionmuotoinen kalvopäällysteinen noin 6,1 mm leveä ja noin 8,6 mm pitkä tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”A30”, toinen puoli ilman merkintää.

**20 mg tabletti:** valkoinen tai melkein valkoinen, soikionmuotoinen kalvopäällysteinen noin 6,6 mm leveä ja noin 12,1 mm pitkä tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”A31”, toinen puoli ilman merkintää.

**40 mg tabletti:** valkoinen tai melkein valkoinen, soikionmuotoinen kalvopäällysteinen noin 8,1 mm leveä ja noin 16,9 mm pitkä tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”A32”, toinen puoli ilman merkintää.

**80 mg tabletti:** valkoinen tai melkein valkoinen, soikionmuotoinen kalvopäällysteinen noin 10,8 mm leveä ja noin 21,7 mm pitkä tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”A33”, toinen puoli ilman merkintää.

### 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 10-vuotiaille ja vanhemmille lapsille, joilla on primaarinen hyperkolesterolemia (mukaan lukien heterosygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia) tai sekamuotoinen hyperlipidemia (Fredriksonin luokitus, tyypit IIa ja IIb), kun ruokavalion muutoksilla ja muilla lääkkeettömillä keinoilla ei ole saavutettu riittävä vastetta.

Atorvastatiini on tarkoitettu plasman kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuuksien pienentämiseen myös homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastaville potilaille muiden veren rasvapitoisuutta alentavien hoitojen (esim. LDL-afereesi) ohella tai jos muita hoitoja ei ole käytettävissä.

#### Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

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

## **4.2 Annostus ja antotapa**

### Annostus

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

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

Tavanomainen aloitusannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Annosta muutetaan neljän viikon välein tai harvemmin. Enimmäisannos on 80 mg kerran vuorokaudessa.

### Primaarinen hyperkolesterolemia ja sekamuotoinen hyperlipidemia

Suurimmalle osalle potilaista riittää 10 mg annos kerran vuorokaudessa. Hoitovaste nähdään 2 viikon kuluessa, ja enimmäisvaste saavutetaan tavallisesti 4 viikossa. Hoitovaste säilyy pitkäaikaishoidossa.

### Heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Hoito aloitetaan annostuksella 10 mg/vrk. Annostus on yksilöllinen ja sitä suurennetaan 4 viikon välein annostasolle 40 mg/vrk. Tämän jälkeen annostus voidaan suurentaa enintään 80 mg:aan vuorokaudessa, tai kerran vuorokaudessa otettavaan 40 mg atorvastatiiniannokseen voidaan yhdistää sappihappoja sitova lääke.

### Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Tietoja valmisteen käytöstä on vähän (ks. kohta 5.1)

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

### Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

Primaaripreventiota koskevissa tutkimuksissa annostus oli 10 mg/vrk. Suurempia annoksia voidaan tarvita nykyisten hoitosuosituksen mukaisten LDL-kolesterolipitoisuuksien saavuttamiseksi.

### Munuaisten vajaatoiminta

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

### Maksan vajaatoiminta

Atorvastatin Orion -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4 ja 5.2). Atorvastatin Orion -valmisteen käyttö on vasta-aiheista aktiivisen maksasairauden hoidossa (ks. kohta 4.3).

### Samanaikainen anto muiden lääkkeiden kanssa

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

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

### Iäkkäät

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

### Pediatriset potilaat

#### *Hyperkolesterolemia*

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

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

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

Muut farmaseuttiset valmistemuodot ja vahvuudet voivat olla sopivampia tälle ryhmälle.

### Antotapa

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

Atorvastatin Orion on vasta-aiheinen potilaalle:

- jolla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- jolla on aktiivinen maksasairaus tai selittämättömät, normaaliarvojen ylärajaan nähden yli 3-kertaiset pysyvästi suurentuneet seerumin transaminaasiarvot
- joka on raskaana tai imettää tai joka voi saada lapsia eikä käytä asianmukaista raskaudenehkäisyä (ks. kohta 4.6)
- jota hoidetaan hepatiitti C:n viruslääkkeillä glekapreviirillä/pibrentasviirillä.

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

### Maksan vajaatoiminta

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

Atorvastatin Orion -valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, jotka käyttävät runsaasti alkoholia ja/tai joilla on aiemmin todettu maksasairaus.

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

Aivohalvauksen eri alatyypin post hoc -analyysissä havaittiin, että potilailla, joilla oli äskettäin ollut aivohalvaus tai TIA-kohtaus mutta joilla ei ollut sepelvaltimotautia, aivoverenvuotojen määrä oli 80 mg atorvastatiinia saaneilla potilailla suurempi kuin lumelääkettä saaneilla. Riski oli erityisen suuri potilailla, joilla oli anamneesissa aivoverenvuoto tai lukuunainfarkti tutkimuksen alkaessa. Jos potilaalla on aiemmin ollut aivoverenvuoto tai lukuunainfarkti, atorvastatiini 80 mg -hoidon riskihyötysuhde on epävarma, ja aivoverenvuotoriski on arvioitava huolellisesti ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 5.1).

### Luustolihasvaikutukset

Muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin atorvastatiini saattaa joissakin harvinaisissa tapauksissa vaikuttaa luustolihasiin ja aiheuttaa lihaskipua, lihastulehduksen ja lihassairauden, joka saattaa edetä rhabdomyolyyksiksi. Rhabdomyolyyksi on mahdollisesti henkeä uhkaava tila, jolle on tunnusomaista huomattavasti suurentunut kreatiinikinaasiarvo (yli 10 kertaa normaaliarvojen yläraja), myoglobinemia ja myoglobinuria, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan.

Joillakin statiineilla annetun hoidon aikana tai sen jälkeen ilmenevästä immuunivälitteisestä nekrotisoivasta myopatiasta (IMNM) on saatu ilmoituksia hyvin harvoin. IMNM:n kliinisiä merkkejä ovat pysyvä proksimaalinen lihasheikkous ja seerumin kreatiinikinaasipitoisuuden suureneminen, jotka eivät palaudu statiinihoidon lopettamisesta huolimatta, positiivinen HMG-CoA-reduktaasin vasta-ainetestitulokset ja tilan paraneminen immunosuppressiivisilla lääkelaimeilla.

### Ennen hoitoa

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä atorvastatiinia potilaille, joilla on rhabdomyolyyksille altistavia tekijöitä. Potilaan kreatiinikinaasiarvo on mitattava ennen statiinihoidon aloittamista seuraavissa tapauksissa:

- munuaisten vajaatoiminta
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- potilaalla tai hänen suvussaan on esiintynyt perinnöllisiä lihassairauksia
- aiempi statiinin tai fibraatin aiheuttama lihastoksisuus
- aiemmin sairastettu maksasairaus ja/tai runsas alkoholin käyttö
- jos potilas on yli 70-vuotias, mittauksen tarpeellisuutta on arvioitava sen mukaan, onko hänellä muita rhabdomyolyyksille altistavia tekijöitä
- tilanteet, joissa lääkeaineen pitoisuus plasmassa voi suurentua kuten yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5) ja erityispotilasryhmät, geneettiset alaryhmät mukaan lukien (ks. kohta 5.2).

Näissä tapauksissa riski on punnittava hoidosta mahdollisesti saatavaan hyötyyn nähden, ja potilaan kliinistä seurantaa suositellaan.

Jos kreatiinikinaasiarvo on lähtötilanteessa merkitsevästi suurentunut (yli 5 kertaa normaaliarvojen yläraja), hoitoa ei aloiteta.

### Kreatiinikinaasin määrittäminen

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

### Hoidon aikana

- Potilasta pyydetään ilmoittamaan viipymättä, jos hänellä ilmenee lihasten kipua, kouristuksia tai heikkoutta, varsinkin jos niihin liittyy huonovointisuutta tai kuumetta.
- Jos tällaisia oireita ilmenee atorvastatiinihoidon aikana, potilaan S-CK-arvo on mitattava. Jos arvo on merkitsevästi suurentunut (yli 5 kertaa normaaliarvojen yläraja), hoito on lopetettava.
- Jos lihasoireet ovat vaikeita ja aiheuttavat päivittäistä haittaa, hoidon lopettamista on harkittava, vaikka S-CK-arvo olisi enintään 5 kertaa normaaliarvojen yläraja.
- Jos oireet häviävät ja S-CK-arvo palautuu normaaliksi, voidaan harkita atorvastatiinihoidon aloittamista uudelleen tai vaihtoehtoisen statiinihoidon aloittamista pienimmällä annoksella ja tarkassa seurannassa.
- Atorvastatiinihoito on lopetettava, jos S-CK-arvo suurenee kliinisesti merkitsevästi (yli 10 kertaa normaaliarvojen yläraja) tai jos potilaalla todetaan rabdomyolyyysi tai sitä epäillään.

### Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö

Rabdomyolyyysin riski suurenee, kun atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti sellaisen lääkityksen kanssa, joka saattaa suurentaa atorvastatiinipitoisuutta plasmassa. Tällaisia lääkkeitä ovat voimakkaat CYP3A4:n tai kuljettajaproteiinien estäjät (esim. siklosporiini, telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, letermoviiri ja HIV-proteaasin estäjät, kuten ritonaviiri, lopinaviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, darunaviiri, tipranaviiri/ritonaviiri, jne.). Myopatian riski voi suurentua myös, jos atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti gemfibrosiilin ja muiden fibriinihappojohdannaisien, hepatiitti C:n (HCV) hoidossa käytettävien viruslääkkeiden (esim. bosepreviiri, telapreviiri, elbasviiri/gratsopreviiri, ledipasviiri/sofosbuviiri), erytromysiinin, niasiinin tai etsetimibin kanssa. Jos mahdollista, näiden lääkitysten sijaan on harkittava sellaisia lääkkeitä, joilla ei ole yhteisvaikutuksia.

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

Atorvastatin Orion -valmistetta ei saa antaa samanaikaisesti systeemisten fusidiinihappovalmisteiden kanssa eikä 7 päivän sisällä fusidiinihappohoidon lopettamisesta. Jos fusidiinihapon käyttö potilaan hoidossa on välttämätöntä, statiinihoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Fusidiinihapon ja statiinien samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu rabdomyolyyysiä (myös joitakin kuolemantapauksia) (ks. kohta 4.5). Potilasta on neuvottava hakeutumaan sairaalahoitoon välittömästi, jos hän saa lihasheikkous-, kipu- tai aristusoireita.

Statiinihoito voidaan aloittaa uudestaan seitsemän päivän kuluttua viimeisen fusidiinihappoannoksen ottamisesta.

Jos pitkäkestoista systeemistä fusidiinihappohoidoa on poikkeustapauksissa annettava esimerkiksi vaikeiden infektioiden hoidossa, atorvastatiinin ja fusidiinihapon samanaikaisen käytön tarvetta voidaan harkita ainoastaan tapauskohtaisesti, ja hoito on tällöin tehtävä lääkärin tarkassa valvonnassa.

## Pediatriset potilaat

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

## Interstitiaalinen keuhkosairaus

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

## Diabetes mellitus

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

## Apuaineet

Atorvastatin Orion sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

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

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

### Samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden vaikutus atorvastatiiniin

Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) vaikutuksesta ja on maksan kuljettajien, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi 1B1:n (OATP1B1) ja 1B3:n (OATP1B3), substraatti. Atorvastatiinin metaboliitit ovat OATP1B1:n substraatteja. Atorvastatiini on tunnistettu myös 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:n tai kuljettajaproteiinien estäjien samanaikainen anto voi suurentaa atorvastatiinipitoisuutta plasmassa ja lisätä myopatian riskiä. Riski voi suurentua myös, kun atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti muiden myopatiaa aiheuttavien lääkeaineiden, kuten fibraattien ja etsetimibin, kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### CYP3A4:n estäjät

Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien on osoitettu johtavan merkittävästi suurentuneisiin atorvastatiinipitoisuuksiin (ks. taulukko 1 ja yksityiskohtaiset tiedot jäljempänä). Voimakkaiden CYP3A4: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, kuten ritonaviiri, lopinaviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, darunaviiri jne.) samanaikaista antoa on mahdollisuuksien mukaan vältettävä. Jos näiden lääkkeiden ja atorvastatiinin samanaikaista antoa ei voida välttää, on harkittava atorvastatiinin aloitusannoksen ja enimmäisannoksen pienentämistä ja potilaan asianmukaista kliinistä seurantaa suositellaan (ks. taulukko 1).

Kohtalaiset CYP3A4:n estäjät (esim. erytromysiini, diltiatseemi, verapamiili ja flukonatsoli) voivat suurentaa atorvastatiinipitoisuutta plasmassa (ks. taulukko 1). Kun erytromysiiniä käytettiin samanaikaisesti statiinien kanssa, myopatian riskin todettiin suurenevan. Yhteisvaikutustutkimuksia amiodaronin ja verapamiilin vaikutuksista atorvastatiiniin ei ole tehty. Sekä amiodaronin että verapamiilin tiedetään estävän CYP3A4:n aktiivisuutta ja niiden samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa voi johtaa suurentuneeseen atorvastatiinialtistukseen. Siksi on harkittava atorvastatiinin enimmäisannoksen pienentämistä ja potilaan asianmukaista kliinistä seurantaa suositellaan silloin, kun atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti kohtalaisten CYP3A4:n estäjien kanssa. Asianmukaista kliinistä seurantaa suositellaan estäjähoidon aloittamisen tai annoksen muuttamisen jälkeen.

#### CYP3A4:n indusoijat

Sytokromi P450 3A4:n indusoijien (esim. efavirentsi, rifampisiini, mäkikuisma) ja atorvastatiinin samanaikainen anto voi pienentää atorvastatiinipitoisuuksia plasmassa vaihtelevasti. Rifampisiinilla on kaksinainen yhteisvaikutusmekanismi (se toisaalta indusoi sytokromi P450 3A4:ää, toisaalta estää heptosyyttien OATP1B1-sisäänkuljettajaproteiinia). Tästä syystä on suositeltavaa antaa atorvastatiini ja rifampisiini samanaikaisesti, sillä kun atorvastatiini on annettu viivästyneesti rifampisiin jälkeen, plasman atorvastatiinipitoisuus jää merkittävästi pienemmäksi. Rifampisiin vaikutusta heptosyyttien atorvastatiinipitoisuuksiin ei kuitenkaan tunneta, ja jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, lääkityksen tehoa on seurattava huolellisesti.

#### Kuljettajien estäjät

Kuljettajaproteiinien estäjät voivat suurentaa systeemistä atorvastatiinialtistusta. 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 estämisen vaikutusta atorvastatiinialtistukseen heptosyyteissä ei tunneta. Jos samanaikaista antoa ei voida välttää, annoksen pienentämistä ja potilaan kliinistä seurantaa vaikutuksen havaitsemiseksi suositellaan (ks. taulukko 1).

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

#### Gemfibrotsiili/fibriinihappojohdannaiset

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

#### Etsetimibi

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

#### Kolestipoli

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

### Fusidiinihappo

Myopatiariski, myös rbdomyolyysiriski, voi lisääntyä, jos statiinien kanssa käytetään samanaikaisesti systeemistä fusidiinihappoa. Yhteisvaikutusmekanismia (joka voi liittyä farmakodynamiikkaan tai farmakokineetiikkaan tai molempiin) ei tunneta tällä hetkellä. Rbdomyolyysia (myös joitakin kuolemaan johtavia tapauksia) on raportoitu potilailla, jotka saivat tätä yhdistelmää.

Jos systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, atorvastatiinihoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi. **Katso myös kohta 4.4.**

### Kolkisiini

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

### Atorvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettuihin lääkkeisiin

#### Digoksiini

Toistuvien digoksiiniannosten ja 10 mg atorvastatiiniannosten samanaikainen anto suurensi vakaan tilan digoksiinipitoisuuksia hieman. Digoksiinia käyttäviä potilaita on seurattava asianmukaisesti.

#### Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Atorvastatiinin ja suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen samanaikainen käyttö suurensi noretisteroni- ja etinyyliestradiolipitoisuuksia plasmassa.

#### Varfariini

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilaat saivat pitkäaikaista varfariinilääkitystä, päivittäinen 80 mg atorvastatiiniannos varfariinin kanssa lyhensi protrombiiniaikaa hieman (noin 1,7 sekuntia) ensimmäisten 4 hoitopäivän aikana. Arvot palautuivat normaalitasolle 15 päivän kuluessa atorvastatiinihoidon aloittamisesta. Vaikka veren hyytymiseen liittyviä, kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia on ilmoitettu vain hyvin harvinaisissa tapauksissa, kumariiniantikoagulanttilääkitystä saavan potilaan protrombiiniaika on määritettävä ennen atorvastatiinihoidon aloittamista ja riittävän usein hoidon alkuaikana, jotta voidaan varmistua, ettei protrombiinijassa tapahdu merkitseviä muutoksia. Kun stabiili protrombiiniaika on saavutettu, voidaan protrombiiniajan määrittämisessä siirtyä samanlaisiin määritysväleihin kuin kumariiniantikoagulanttilääkitystä saaville potilaille yleensä suositellaan. Jos atorvastatiiniannostusta muutetaan tai hoito lopetetaan, on sama käytäntö toistettava. Atorvastatiinihoitoon ei ole liittynyt verenvuotoa eikä muutoksia protrombiinijassa potilailla, jotka eivät saa antikoagulanttilääkitystä.

### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa. Yhteisvaikutusten ilmenemisestä lapsipotilailla ei tiedetä. Yllä mainitut aikuisilla havaitut yhteisvaikutukset ja kohdassa 4.4 mainitut varoitukset on huomioitava lapsipotilaita hoidettaessa.

### Lääkkeiden yhteisvaikutukset

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

Samanaikaisesti annettu lääke ja lääkeannos	Atorvastatiini		
	Annos (mg)	AUC-suhde <sup>&amp;</sup>	Kliininen suositus <sup>#</sup>

Glekapreviiri 400 mg x 1/vrk/ pibrentasviiri 120 mg x 1/vrk, 7 vrk ajan	10 mg x 1/vrk 7 vrk ajan	8,3	Ei saa antaa samanaikaisesti glekapreviiriä tai pibrentasviiriä sisältävän hoidon kanssa (ks. kohta 4.3).	
Tipranaviiri 500 mg x 2/vrk/ ritonaviiri 200 mg x 2/vrk, 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 olla yli 10 mg/vrk. Näille potilaille suositellaan kliinistä seurantaa.	
Telapreviiri 750 mg 8 tunnin välein, 10 vrk ajan	20 mg kerta- annoksena	7,9		
Siklosporiini 5,2 mg/kg/vrk, vakaa annos	10 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	8,7		
Lopinaviiri 400 mg x 2/vrk/ ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	20 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	5,9	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, suositellaan pienempää atorvastatiinin ylläpitoannosta. Jos atorvastatiiniannos on suurempi kuin 20 mg, potilaille suositellaan kliinistä seurantaa.	
Klaritromysiini 500 mg x 2/vrk, 9 vrk ajan	80 mg x 1/vrk, 8 vrk ajan	4,5		
Sakinaviiri 400 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	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, suositellaan pienempää atorvastatiinin ylläpitoannosta. Jos atorvastatiiniannos on suurempi kuin 40 mg, potilaille suositellaan kliinistä seurantaa.	
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 1 400 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	2,3		
Elbasviiri 50 mg x 1/vrk/ gratsopreviiri 200 mg x 1/vrk, 13 vrk ajan	10 mg kerta-annos	1,95		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 1 250 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	1,74	Ei erityistä suositusta.
Greippimehu, 240 ml x 1/vrk*	40 mg kerta-annoksena	1,37	Atorvastatiinin ja suurien greippimehumäärien samanaikaista nauttimista ei suositella.
Diltiatseemi 240 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	40 mg kerta-annoksena	1,51	Diltiatseemihoidon aloittamisen tai annostusmuutosten jälkeen suositellaan potilaan asianmukaista kliinistä seurantaa.
Erytromysiini 500 mg x 4/vrk, 7 vrk ajan	10 mg kerta-annoksena	1,33	Näille potilaille suositellaan pienempää enimmäisannosta ja kliinistä seurantaa.
Amlodipiini 10 mg kerta-annoksena	80 mg kerta-annoksena	1,18	Ei erityistä suositusta.
Simetidiini 300 mg x 4/vrk, 2 viikon ajan	10 mg x 1/vrk, 2 viikon ajan	1,00	Ei erityistä suositusta.
Kolestipoli 10 g x 2/vrk, 24 viikon ajan	40 mg x 1/vrk, 8 viikon ajan	0,74**	Ei erityistä suositusta.
Magnesiumia ja aluminiumhydroksidia sisältävä antasidisuspensio, 30 ml x 4/vrk, 17 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 15 vrk ajan	0,66	Ei erityistä suositusta.
Efavirensi 600 mg x 1/vrk, 14 vrk ajan	10 mg 3 vrk ajan	0,59	Ei erityistä suositusta.
Rifampisiini 600 mg x 1/vrk, 7 vrk ajan (samanaikaisesti)	40 mg kerta-annoksena	1,12	Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, atorvastatiinin samanaikaista antoa rifampisiinin kanssa ja potilaan kliinistä seurantaa suositellaan.
Rifampisiini 600 mg x 1/vrk, 5 vrk ajan (erikseen annettuna)	40 mg kerta-annoksena	0,20	
Gemfibrotsiili 600 mg x 2/vrk, 7 vrk ajan	40 mg kerta-annoksena	1,35	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seurantaa.
Fenofibraatti 160 mg x 1/vrk, 7 vrk ajan	40 mg kerta-annoksena	1,03	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seurantaa.
Bosepreviiri 800 mg x 3/vrk, 7 vrk ajan	40 mg kerta-annoksena	2,3	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seurantaa. Atorvastatiinin päivittäinen annos ei saa olla yli 20 mg samanaikaisen bosepreviirihoitoon aikana.

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

- # Kliininen merkitys, ks. kohdat 4.4 ja 4.5.
- \* Sisältää yhden tai useamman komponentin, jotka estävät CYP3A4:ää ja voivat suurentaa sellaisen lääkevalmisteen pitoisuuksia plasmassa, jotka metaboloituvat CYP3A4:n vaikutuksesta. Yhden 240 ml suuruisen greippimehulasillisen nauttiminen pienensi myös aktiivisen ortohydroksimetaboliitin AUC-arvoa 20,4 %. Suuret greippimehumäärät (yli 1,2 l/vrk 5 päivän ajan) suurensivat atorvastatiinin AUC-arvon 2,5-kertaiseksi ja aktiivisten HMG-CoA-reduktaasin estäjien (atorvastatiinin ja sen metaboliittien) AUC-arvon 1,3-kertaiseksi.
- \*\* Suhde perustuu yksittäiseen näytteeseen, joka otettiin 8–16 tuntia annoksen jälkeen.

Taulukko 2. Atorvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettujen lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Atorvastatiini ja lääkeannos	Samanaikaisesti annettu lääke		
	Lääke/annos (mg)	AUC-suhde <sup>&amp;</sup>	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 µg	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 1 400 mg x 2/vrk, 14 vrk	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 (samaan aikaan annettu lääke sekä atorvastatiini vs. atorvastatiini yksin)

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

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä asianmukaista ehkäisyä hoidon aikana (ks. kohta 4.3).

##### Raskaus

Atorvastatiini on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Valmisteen turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole osoitettu. Kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia atorvastatiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tehty. Synnynnäisiä epämuodostumia on ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa, kun sikiö oli altistunut HMG-CoA-reduktaasin estäjille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Äidin atorvastatiinihoito saattaa pienentää sikiön mevalonaattipitoisuuksia. Mevalonaatti on kolesterolin biosynteesin esiaste. Ateroskleroosin kehittyminen on pitkäaikainen prosessi. Lipidejä

alentavien lääkevalmisteiden käytön keskeyttämisen raskauden ajaksi ei pitäisi normaalisti vaikuttaa juuri lainkaan primaariseen hyperkolesterolemiaan liittyvään pitkän aikavälin riskiin.

Näistä syistä Atorvastatin Orion-valmistetta ei pidä määrätä raskaana oleville tai raskaaksi tuloa yrittäville naisille tai jos nainen epäilee olevansa raskaana. Atorvastatiinihoito on keskeytettävä raskauden ajaksi tai kunnes on varmistettu, ettei nainen ole raskaana (ks. kohta 4.3).

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa atorvastatiinilla ei todettu vaikutuksia uroksen eikä naaraan hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Atorvastatin Orion -valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Kliinisistä, lumelääkekontrolloiduista atorvastatiinitutkimuksista kertyneiden 16 066 potilaan (8 755 atorvastatiinipotilasta vs. 7 311 lumelääkepotilasta) tietojen perusteella hoidon keskeytti haittavaikutusten vuoksi 5,2 % atorvastatiinilla hoidetuista potilaista ja 4,0 % lumelääkkeellä hoidetuista potilaista. Potilaiden hoitoajan mediaani oli 53 viikkoa.

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

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

#### Infektiot

Yleiset: nasofaryngiitti.

#### Veri ja imukudos

Harvinaiset: trombosytopenia.

#### Immuunijärjestelmä

Yleiset: allergiset reaktiot.

Hyvin harvinaiset: anafylaksi.

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: hyperglykemia.

Melko harvinaiset: hypoglykemia, painonnousu, ruokahaluttomuus.

#### Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset: painajaisunet, unettomuus.

#### Hermosto

Yleiset: päänsärky.

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

Harvinaiset: perifeerinen neuropatia.

#### Silmät

Melko harvinaiset: hämärtynyt näkö.

Harvinaiset: näköhäiriö.

#### Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset: korvien soiminen.

Hyvin harvinaiset: kuulonmenetys.

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleiset: nielun ja kurkunpään kipu, nenäverenvuoto.

#### Ruoansulatuselimistö

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

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

#### Maksa ja sappi

Melko harvinaiset: maksatulehdus.

Harvinaiset: kolestaasi.

Hyvin harvinaiset: maksan vajaatoiminta.

#### Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinaiset: nokkosihottuma, ihottuma, kutina, alopecia.

Harvinaiset: angioneuroottinen edeema, rakkulaiset ihottumat kuten *erythema multiforme*, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

#### Luusto, lihakset ja sidekudos

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

Melko harvinaiset: niskakipu, lihasten väsyminen.

Harvinaiset: myopatia, myosiitti, rhabdomyolyyssi, lihasrepeämä, tendonopatia, jonka komplikaationa joskus jänteen repeämä.

Hyvin harvinaiset: lupuksen kaltainen oireyhtymä.

Tuntematon: immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (IMNM) (ks. kohta 4.4).

#### Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin harvinaiset: gynekomastia.

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

#### Tutkimukset

Yleiset: maksan toimintakokeiden poikkeavat tulokset, suurentunut veren kreatiini-kinaasipitoisuus.

Melko harvinaiset: positiivinen tulos virtsan valkosolutestissä.

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

Kliinisissä tutkimuksissa seerumin kreatiini-kinaasiarvot (S-CK) yli kolminkertaistuivat normaaliarvojen ylärajaan nähden 2,5 %:lla atorvastatiinilla hoidetuista potilaista. Muutos oli samaa luokkaa kuin muilla kliinisissä tutkimuksissa käytetyillä HMG-CoA-reduktaasin estäjillä.

Atorvastatiinilla hoidetuista potilaista 0,4 %:lla seerumin kreatiinikinaasiarvot yli 10-kertaistuivat normaaliarvojen ylärajaan nähden (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 syy-seuraussuhteen arvioinnista, olivat infektoita. 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.

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

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Atorvastatiinin yliannostukseen ei ole olemassa erityistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilasta on hoidettava oireenmukaisesti ja tarvittaessa aloitettava elintoimintoja tukeva hoito. Potilaalle on tehtävä maksan toimintakokeet ja seerumin kreatiinikinaasiarvoja on seurattava. Atorvastatiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, joten hemodialyysin ei odoteta merkitsevästi suurentavan atorvastatiinin puhdistumaa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

Atorvastatiini on selektiivinen, kilpaileva HMG-CoA-reduktaasin estäjä. HMG-CoA-reduktaasi on entsyymi, joka muuntaa 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A:n mevalonaatiksi (sterolien, mm. kolesterolin, esiaste) ja säätelee konversion nopeutta. Triglyseridit ja kolesteroli yhdistyvät

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

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

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

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

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

#### Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Avoimeen 8 viikon pituiseen monikeskustutkimukseen, jossa lääkettä annettiin erityisluvalla ja johon liittyi vapaaehtoinen vaihtelevan pituinen jatkovaihe, osallistui 335 potilasta, joista 89:llä todettiin homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia. Näillä 89 potilaalla LDL-kolesterolipitoisuus pieneni keskimäärin noin 20 %. Atorvastatiinia annettiin enintään 80 mg/vrk.

#### Ateroskleroosi

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

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

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

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

Näiden kahden hoitoryhmän turvallisuus- ja siedettävyysprofiilit olivat verrattavissa toisiinsa.

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

### Sepelvaltimotautikohtaus

MIRACL-tutkimuksessa oli 3 086 potilasta, joilla oli sepelvaltimotautikohtaus (non-Q-aaltointfarkti tai epästabili angina). Atorvastatiinia (80 mg) sai 1 538 potilasta, lumelääkettä 1 548 potilasta. Hoito aloitettiin akuuttivaiheessa sairaalahoidon alkamisen jälkeen, ja se kesti 16 viikkoa. Atorvastatiinihoito (80 mg/vrk) pidensi aikaa, joka kului yhdistetyn ensisijaisen päätetapahtuman (mistä tahansa syystä johtuva kuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, elvytetty sydämenpysähdys tai angina pectoris, jossa näyttöä sairaalahoitoa vaativasta sydänlihaskemiasta) ilmenemiseen, mikä merkitsi riskin pienenemistä 16 %:lla (p = 0,048). Tämä johtui pääasiassa siitä, että riski joutua uudelleen sairaalahoitoon väheni 26 % (p = 0,018) potilailla, joiden angina pectorikseen liittyi näyttöä sydänlihaskemiasta. Muissa, toissijaisissa päätetapahtumissa ei saavutettu tilastollista merkitsevyyttä (yhteensä: lumelääke 22,2 %; atorvastatiini 22,4 %).

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

### Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

Atorvastatiinin vaikutusta kuolemaan johtavaan ja kuolemaan johtamattomaan sepelvaltimotautiin arvioitiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm, ASCOT-LLA). Iältään 40–79-vuotiailla verenpainetautipotilailla ei ollut anamneesissa sydäninfarktia eikä rasisrintakivun hoitoa. Potilaiden kokonaiskolesteroliarvot olivat  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Kaikilla potilailla oli vähintään kolme seuraavista ennalta määritellyistä sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöistä: miessukupuoli, ikä  $\geq 55$  vuotta, tupakointi, diabetes, sepelvaltimotauti ensimmäisen asteen sukulaisella, kokonaiskolesteroli-/HDL-kolesteroliarvo  $> 6$ , perifeerinen verisuonisairaus, vasemman kammion hypertrofia, aiempi aivoverisuonitapahtuma, spesifinen EKG-poikkeavuus, proteiuria/albuminuria. Vain osalla tutkimukseen otetuista potilaista riski saada sydän- ja verisuonitautitapahtuma ensimmäisen kerran oli arvion mukaan suuri.

Potilaat saivat verenpainetta alentavaa lääkitystä (joko amlodipiini- tai atenololihoitoa) ja joko 10 mg atorvastatiinia/vrk (n = 5 168) tai lumelääkettä (n = 5 137).

Atorvastatiinin vaikutus absoluuttisen ja suhteellisen riskin vähenemiseen:

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

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

Kokonaiskuolleisuus ja sydän- ja verisuonitautikuolleisuus eivät vähentyneet tilastollisesti merkitsevästi (185 vs. 212 tapahtumaa,  $p = 0,17$  ja 74 vs. 82 tapahtumaa,  $p = 0,51$ ). Sukupuoleen perustuvissa alaryhmäanalyysissä (81 % miehiä, 19 % naisia) atorvastatiinin suotuisa vaikutus oli nähtävissä miehillä, 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 lukumäärällisesti suurempia (38 vs. 30 ja 17 vs. 12), mutta erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Tutkimuksessa oli havaittavissa merkittävä hoidollisen vaikutuksen ero sen mukaan, mitä verenpainelääkitystä potilas oli tutkimuksen alussa saanut. Atorvastatiini vähensi ensisijaisen päätetapahtuman (kuolemaan johtava sepelvaltimotauti + kuolemaan johtamaton sydäninfarkti) ilmaantuvuutta merkitsevästi amlodipiinipotilailla (riskisuhde 0,47 [0,32–0,69],  $p = 0,00008$ , mutta ei atenololipotilailla (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 anamneesissa sydän- ja verisuonitautia. Potilaiden LDL-kolesteroliarvo oli  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) ja triglyseridiarvo  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). Kaikilla potilailla oli vähintään yksi seuraavista riskitekijöistä: kohonnut verenpaine, tupakointi, retinopatia, mikroalbuminuria tai makroalbuminuria.

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

Atorvastatiinin vaikutus absoluuttisen ja suhteellisen riskin vähenemiseen:

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

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

CABG = sepelvaltimon ohitusleikkaus; PTCA = sepelvaltimoiden pallolaajennus.

Hoidon teho oli sama riippumatta potilaan sukupuolesta, iästä tai lähtötilanteen LDL-kolesteroliarvosta. Kuolleisuuden suhteen havaittiin suotuisaa vaikutusta (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 TIA-kohtaus edeltävien 6 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 johtava tai kuolemaan johtamaton aivohalvaus) riskiä 15 % (riskisuhde 0,85; 95 % lv 0,72–1,00;  $p = 0,05$  tai lähtötilanteen tekijöiden vakioimisen jälkeen 0,84; 95 % lv 0,71–0,99;  $p = 0,03$ ). Kokonaiskuolleisuus oli atorvastatiiniryhmässä 9,1 % (216/2 365) ja lumelääkeryhmässä 8,9 % (211/2 366).

Post hoc -analyysin mukaan 80 mg atorvastatiinia vähensi iskeemisen aivohalvauksen ilmaantuvuutta (218/2 365, 9,2 % vs. 274/2 366, 11,6 %,  $p = 0,01$ ) ja lisäsi aivoverenvuodon ilmaantuvuutta (55/2 365, 2,3 % vs. 33/2 366, 1,4 %,  $p = 0,02$ ) lumelääkkeeseen verrattuna.

- Aivoverenvuodon riski oli suurentunut, jos potilaalla oli ollut ennen tutkimukseen ottamista aivoverenvuoto (atorvastatiiniryhmässä 7/45 vs. lumelääkeryhmässä 2/48; riskisuhde 4,06; 95 % lv 0,84–19,57). Iskeemisen aivohalvauksen riski oli ryhmien välillä samaa luokkaa (atorvastatiiniryhmässä 3/45 vs. lumelääkeryhmässä 2/48; riskisuhde 1,64; 95 % lv 0,27–9,82).
- Aivoverenvuodon riski oli suurentunut, jos potilaalla oli ollut ennen tutkimukseen ottamista lukuunainfarkti (atorvastatiiniryhmässä 20/708 vs. lumelääkeryhmässä 4/701; riskisuhde 4,99; 95 % lv 1,71–14,61), mutta toisaalta iskeemisen aivohalvauksen riski näillä potilailla pieneni (atorvastatiiniryhmässä 79/708 vs. lumelääkeryhmässä 102/701; riskisuhde 0,76; 95 % lv 0,57–1,02). On mahdollista, että aivohalvauksen kokonaisriski on suurentunut potilailla, joilla on ollut ennen hoitoa lukuunainfarkti ja jotka saavat atorvastatiinia 80 mg/vrk.

Aiemman aivoverenvuodon sairastaneiden potilaiden alaryhmän kokonaiskuolleisuus oli 15,6 % (7/45) atorvastatiiniryhmässä ja 10,4 % (5/48) lumeryhmässä. Aiemman lukuunainfarktin sairastaneiden potilaiden alaryhmän kokonaiskuolleisuus oli 10,9 % (77/708) atorvastatiiniryhmässä ja 9,1 % (64/701) lumeryhmässä.

### Pediatriset potilaat

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

8 viikkoa kestäneessä, avoimessa tutkimuksessa selvitettiin atorvastatiinin farmakokinetiikkaa, farmakodynamiikkaa, turvallisuutta ja siedettävyyttä lapsilla ja nuorilla, joilla oli geneettisesti varmistettu heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia ja joiden LDL-kolesterolipitoisuus oli lähtötilanteessa  $\geq 4$  mmol/l. Tutkimukseen osallistui 39 lasta ja nuorta, jotka olivat iältään 6–17 vuotta. Kohortti A:han kuului 15 lasta, jotka olivat 6–12-vuotiaita ja joiden puberteettikehityksen aste oli 1 Tannerin luokituksen mukaan. Kohortti B:hen kuului 24 lasta, jotka olivat 10–17-vuotiaita ja joiden puberteettikehityksen aste oli vähintään 2 Tannerin luokituksen mukaan.

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

Keskimääräiset LDL-kolesteroli-, kokonaiskolesteroli-, VLDL-kolesteroli- ja Apolipoproteiini B -pitoisuudet pienenivät kaikilla tutkimukseen osallistuneilla kahden viikon jälkeen. Niillä potilailla, joiden annos kaksinkertaistettiin, arvojen havaittiin pienentyneen edelleen seuraavalla mittauksella 2 viikon jälkeen annoksen nostamisesta. Lipidiarvot pienenivät prosentuaalisesti keskimäärin samalla tavalla molemmissa kohorteissa riippumatta siitä pysyivätkö tutkimukseen osallistuneet aloitusannoksessa vai kaksinkertaistettiin heidän annoksensa. Kahdeksan viikon jälkeen LDL-kolesterolipitoisuus pieneni keskimäärin 40 % ja kokonaiskolesteroli keskimäärin 30 % lähtötilanteesta koko annosalueella.

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

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

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

<b>Taulukko 3 Atorvastatiinin lipidiä alentavat vaikutukset nuorilla pojilla ja tytöillä, joilla on heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia (mmol/l)</b>						
Aikapiste	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Lähtötilanne	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
Kuukausi 30	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
Kuukausi 36/ET	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

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

#### Heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia 10–17-vuotiailla pediatriisilla potilailla

Kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun tutkimukseen, jota seurasi avoin vaihe, osallistui 187 heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata (FH) tai vaikeaa hyperkolesterolemiata sairastavaa 10–17-vuotiaasta (keski-ikä 14,1 vuotta) poikaa ja tyttöä, joiden kuukautiset olivat alkaneet. Potilaat satunnaistettiin saamaan atorvastatiinia (n = 140) tai lumelääkettä (n = 47) 26 viikon ajan, minkä jälkeen kaikki osallistujat saivat atorvastatiinia 26 viikon ajan. Atorvastatiinin annos oli ensimmäisen 4 viikon ajan 10 mg kerran vuorokaudessa ja se nostettiin 20 mg:aan jos LDL-kolesterolipitoisuus oli  $> 3,36$  mmol/l. Atorvastatiini pienensi plasman kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli-, triglyseridi- ja Apolipoproteiini B -pitoisuuksia merkittävästi 26 viikkoa kestäneen

kaksoissokkoutetun vaiheen aikana. Keskimääräinen saavutettu LDL-kolesterolipitoisuus oli 26 viikkoa kestäneen kaksoissokkoutetun vaiheen aikana atorvastatiiniryhmässä 3,38 mmol/l (vaihteluväli: 1,81–6,26 mmol/l) verrattuna lumelääkeryhmässä saavutettuun 5,91 mmol/l (vaihteluväli: 3,93–9,96 mmol/l).

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta annettu atorvastatiini imeytyy nopeasti. Enimmäispitoisuudet plasmassa ( $C_{max}$ ) saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa. Imeytyneen atorvastatiinin määrä suurenee suhteessa atorvastatiiniannokseen. Kalvopäällysteisen atorvastatiinitabletin biologinen hyötyosuus on 95–99 % oraaliuoksen hyötyosuuteen verrattuna. Atorvastatiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 12 %, ja HMG-CoA-reduktaasin estoaktiivisuuden systeeminen hyötyosuus on noin 30 %. Pienen systeemisen hyötyosuuden katsotaan johtuvan ruoansulatuskanavan limakalvolla tapahtuvasta presysteemisestä puhdistumasta ja/tai maksan ensikierron metaboliasta.

### Jakautuminen

Atorvastatiinin keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 381 litraa. Atorvastatiinista  $\geq 98$  % sitoutuu plasman proteiineihin.

### Biotransformaatio

Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4:n vaikutuksesta orto- ja parahydroksyloiduiksi johdoksiksi ja erilaisiksi beetaoksidaatioyhdisteiksi. Muista metaboliareiteistä riippumatta nämä yhdisteet metaboloituvat edelleen glukuronidoitumalla. Orto- ja parahydroksyloitujen metaboliittien HMG-CoA-reduktaasia estävä vaikutus *in vitro* on yhtä suuri kuin atorvastatiinilla. Lääkkeen HMG-CoA-reduktaasia estävän tehon katsotaan johtuvan noin 70-prosenttisesti verenkierron aktiivisista metaboliiteista.

### Eliminaatio

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

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 ja rintasyövälle resistentin proteiinin (BCRP) substraatiksi, mikä saattaa rajoittaa atorvastatiinin imeytymistä suolistosta ja puhdistumaa sapen kautta.

## Erityisryhmät

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

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

Sukupuoli: Naisilla atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa eroavat miehillä 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 merkitseviä eroja lipidivaikutuksissa miesten ja naisten välillä.

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

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

SLC1B1 polymorfismi: OATP1B1-sisäänkuljettajaproteiini osallistuu kaikkien HMG-CoA-reduktaasimestäjäiden, myös atorvastatiinin, soluunottoon hepatosyyteissä. Jos potilaalla on SLC1B1-polymorfismi, atorvastatiinialtistuksen riski on suurentunut, mikä voi johtaa suurentuneeseen raskauden riskiin (ks. kohta 4.4). Polymorfismi OATP1B1:tä koodaavassa geenissä (SLC1B1 c.521CC) liittyy 2,4-kertaiseen atorvastatiinialtistukseen (AUC) verrattuna henkilöihin, joilla ei ole tätä genotyypin muunnosta (c.521TT). Geneettisistä syistä heikentynyt atorvastatiinin soluunotto maksassa on myös mahdollista näillä potilailla. Mahdollisia tehoon liittyviä seurauksia ei tiedetä.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Neljässä *in vitro* -tutkimuksessa ja yhdessä *in vivo* -tutkimuksessa atorvastatiinilla ei osoitettu olevan mutageenisia eikä klastogeenisiä ominaisuuksia. Atorvastatiini ei ollut karsinogeeninen rotille, mutta hiirille annetut suuret annokset (jotka johtivat 6–11-kertaisiin  $AUC_{0-24}$ -arvoihin ihmiselle suositelluilla enimmäisannoksilla saavutettaviin arvoihin nähden) aiheuttivat hepatosellulaarisia adenoomia uroksille ja hepatosellulaarisia karsinoomia naaraille.

Eläimillä tehdyt tutkimukset osoittivat, että HMG-CoA-reduktaasin estäjät saattavat vaikuttaa alkioiden tai sikiöiden kehitykseen. Rotilla, kaneilla ja koirilla atorvastatiini ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä ollut teratogeeninen, mutta rotilla ja kaneilla todettiin sikiötoksisuutta emolle toksisilla annoksilla. Rotan jälkeläisten kehitys oli viivästynyttä ja syntymän jälkeinen eloonjäämisprosentti pieni, kun jälkeläiset altistuivat suurille atorvastatiiniannoksille. Rotilla on todettu, että atorvastatiini läpäisee istukan. Rotilla atorvastatiinin pitoisuudet plasmassa ovat samaa luokkaa kuin pitoisuudet maidossa. Ei tiedetä, erittyvätkö atorvastatiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Tabletin ydin:*

Selluloosa, mikrokiteinen  
Laktoosimonohydraatti  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Kroskarmelloosinatrium  
Natriumvetykarbonaatti  
Natriumkarbonaatti, vedetön  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Magnesiumstearaatti  
Butyylihydroksianisoli  
Butyylihydroksitolueeni

*Tabletin päällyste:*

Opadry YS-1-7040 white  
Hypromelloosi  
Makrogoli 8000  
Titaanidioksidi (E171)  
Talkki

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

24 kuukautta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Laminoitu läpipainopakkaus: (polyamidi/alumiinifolio/polyvinylikloridikalvo/kuumasaumalakattu alumiinifolioalusta)

Pakkauskoot: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Alankomaat

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

10 mg: 30060

20 mg: 30061

40 mg: 30062

80 mg: 30063

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.11.2012

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.02.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg, 20 mg, 40 mg eller 80 mg atorvastatin (som atorvastatinkalciumtrihydrat).

Hjälpämnen med känd effekt:

10 mg: innehåller 38,3 mg laktosmonohydrat och 2,8 mg natrium  
20 mg: innehåller 76,7 mg laktosmonohydrat och 5,6 mg natrium  
40 mg: innehåller 153,4 mg laktosmonohydrat och 11,2 mg natrium  
80 mg: innehåller 306,8 mg laktosmonohydrat och 22,4 mg natrium

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

**10 mg tablett:** Vit till nästan vit, oval filmdragerad tablett ca 6,1 mm bred och 8,6 mm lång, märkt "A30" på ena sidan och slät på andra sidan.

**20 mg tablett:** Vit till nästan vit, oval filmdragerad tablett ca 6,6 mm bred och 12,1 mm lång, märkt "A31" på ena sidan och slät på andra sidan.

**40 mg tablett:** Vit till nästan vit, oval filmdragerad tablett ca 8,1 mm bred och 16,9 mm lång, märkt "A32" på ena sidan och slät på andra sidan.

**80 mg tablett:** Vit till nästan vit, oval filmdragerad tablett ca 10,8 mm bred och 21,7 mm lång, märkt "A33" på ena sidan och slät på andra sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### Hyperkolesterolemi

Atorvastatin är indicerat som tillägg till diet för sänkning av förhöjt totalkolesterol (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 som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t.ex. LDL-aferes) eller om sådan behandling ej finns tillgänglig.

### Prevention av kardiovaskulär sjukdom

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 Orion inleds, skall patienten erhålla kolesterolsänkande diet, som skall fortsättas under behandlingen.

Dosen är individuell och skall anpassas efter LDL-C nivåerna 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 en 10 mg dos 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

Patienter bör starta med 10 mg 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 atorvastatin 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.

### Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 4.4).

### Nedsatt leverfunktion

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

### Administrering samtidigt med andra läkemedel

Till patienter som tar de antivirala läkemedlen elbasvir/grazoprevir mot hepatit C 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).

### Äldre

Hos patienter äldre än 70 år, som använder rekommenderade doser, är effekt- och säkerhetsprofilen densamma som hos den generella populationen.

### 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 peroralt bruk. 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:

- vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- vid aktiv leversjukdom eller oförklarade kvarstående förhöjningar av serumtransaminaser till mer än tre gånger den övre gränsen för normalvärdet
- vid graviditet och amning samt 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 transaminas-nivåer över 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN) kvarstår, rekommenderas dosminskning eller utsättande av Atorvastatin Orion (se avsnitt 4.8).

Atorvastatin Orion 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 kranskärslsjukdom 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 skelettmuskulatur

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 gånger 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 behandling

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

- nedsatt njurfunktion
- hypotyroidism
- 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 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 5–7 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 ULN), bör behandlingen avbrytas.

- Vid allvarliga muskulära symtom vilka orsakar dagliga besvär bör avbrytande av behandlingen övervägas, även om CK-förhöjningen är  $\leq 5$  gånger ULN.
- 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.
- Atorvastatinbehandlingen måste avbrytas om kliniskt signifikant ökning av CK-nivåer ( $> 10$  gånger ULN) uppträder, 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 potenta hämmare av CYP3A4 eller transportproteiner (t.ex. ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, 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 patienten samtidigt intar läkemedel som höjer plasmakoncentrationen av atorvastatin. Dessutom bör en lägre startdos av atorvastatin övervägas vid samtidig användning av potenta CYP3A4-hämmare, och lämplig klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas (se avsnitt 4.5).

Atorvastatin Orion får inte administreras samtidigt med systemiska formuleringar av fusidinsyra eller inom 7 dagar efter avbrytande av behandling med fusidinsyra. I patienter där användningen av systemisk fusidinsyra anses av avgörande vikt ska behandling med statin avbrytas under hela perioden med behandling med fusidinsyra. Rapporter om rabdomyolys (inklusive några dödsfall) i patienter som har fått fusidinsyra och statiner i kombination har inkommit (se avsnitt 4.5). Patienten ska uppmanas att omedelbart inhämta medicinskt råd om några symtom på muskelsvaghet, -smärta eller -ömhet upplevs.

Statinbehandling 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.

### Pediatrik population

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 (se avsnitt 4.8).

### Interstitiell lungsjukdom

Enstaka fall av interstitiell lungsjukdom har rapporterats med vissa statiner, särskilt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Symtomen kan omfatta dyspné, torrhosta och försämring av allmäntillståndet (trötthet, viktnedgång och feber). Om man misstänker att en patient har utvecklat interstitiell lungsjukdom, bör statin-behandlingen avbrytas.

## Diabetes mellitus

Vissa uppgifter tyder på att statiner som klass höjer blodglukos. Detta kan hos vissa patienter, med hög risk att drabbas av diabetes, orsaka hyperglykemi som kräver diabetesbehandling. Denna risk uppvägs emellertid av statiners minskning av vaskulär risk, och är därför inte ett skäl för att avbryta statinbehandlingen. Patienter i riskzonen (med fasteglukos 5,6–6,9 mmol/l; BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>; förhöjda triglycerider; hypertension) ska övervakas kliniskt och biokemiskt enligt gällande föreskrifter.

## Hjälpämnen

Atorvastatin Orion innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 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 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 fribrinsyraderivat och ezetimib (se avsnitt 4.3 och 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, itraconazol, 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 3A4 (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 3A4-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 atorvastatin-koncentrationer i hepatocyter 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 av 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 hepatocyter, 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 fibrinsyraderivat och atorvastatin. Om samtidig administrering inte kan undvikas, rekommenderas lägsta möjliga dos av atorvastatin samt adekvat uppföljning av patienten (se avsnitt 4.4).

### Ezetimib

Användning av ezetimib i 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 behandling med fusidinsyra pågår. **Se även 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 iakttas 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 warfarin-behandling, 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 atorvastatin-behandling. Även om endast mycket sällsynta 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 kumarin-antikoagulantia. Om dosen av atorvastatin ändras eller avbryts, bör samma förfarande upprepas. Atorvastatin-behandling har inte förknippats med blödning eller med förändringar i protrombintid hos patienter som inte tar antikoagulantia.

### Pediatrisk population

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

### Läkemedelsinteraktioner

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

Samtidigt administrerade läkemedel och dosering	Atorvastatin		
	Dos (mg)	AUC-kvot <sup>&amp;</sup>	Klinisk rekommendation <sup>#</sup>
Glekaprevir 400 mg x 1/ pibrentasvir 120 mg x 1, 7 dagar	10 mg x 1 i 7 dagar	8,3	Administrering samtidigt med produkter som innehåller glekaprevir eller pibrentasvir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Tipranavir 500 mg x 2/ ritonavir 200 mg x 2, 8 dagar (dagar 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.
Telaprevir 750 mg q8h, 10 dagar	20 mg, engångsdos	7,9	Klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dag, stabil dos	10 mg x 1 i 28 dagar	8,7	

Lopinavir 400 mg x 2/ ritonavir 100 mg x 2, 14 dagar	20 mg x 1 i 4 dagar	5,9	I fall då samtidig administrering med atorvastatin är nödvändig, rekommenderas lägre underhållsdoser av atorvastatin. Vid atorvastatin-doser som överstiger 20 mg, rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Klaritromycin 500 mg x 2, 9 dagar	80 mg x 1 i 8 dagar	4,5	
Saquinavir 400 mg x 2/ ritonavir (300 mg x 2 från dag 5–7, ökas till 400 mg x 2 på dag 8), dag 4–18, 30 minuter efter dosering med atorvastatin	40 mg x 1 i 4 dagar	3,9	I fall då samtidig administrering med atorvastatin är nödvändig, rekommenderas lägre underhållsdoser av atorvastatin. Vid atorvastatin-doser som överstiger 40 mg, rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Darunavir 300 mg x 2/ ritonavir 100 mg x 2, 9 dagar	10 mg x 1 i 4 dagar	3,4	
Itrakonazol 200 mg x 1, 4 dagar	40 mg engångsdos	3,3	
Fosamprenavir 700 mg x 2/ ritonavir 100 mg x 2, 14 dagar	10 mg x 1 i 4 dagar	2,5	
Fosamprenavir 1 400 mg x 2, 14 dagar	10 mg x 1 i 4 dagar	2,3	
Elbasvir 50 mg x 1/ grazoprevir 200 mg x 1, 13 dagar	10 mg engångsdos	1,95	
Letemovir 480 mg x 1, 10 dagar	20 mg engångsdos	3,29	Dosen atorvastatin ska inte överstiga 20 mg dagligen vid administrering samtidigt med produkter som innehåller letemovir.
Nelfinavir 1 250 mg x 2, 14 dagar	10 mg x 1 i 28 dagar	1,74	Ingen särskild rekommendation.
Grapefruktjuice, 240 ml x 1*	40 mg engångsdos	1,37	Samtidigt intag av stora mängder grapefruktjuice och atorvastatin rekommenderas inte.
Diltiazem 240 mg x 1, 28 dagar	40 mg engångsdos	1,51	Efter behandlingsstart eller efter dosjusteringar av diltiazem, rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Erytromycin 500 mg x 4, 7 dagar	10 mg engångsdos	1,33	Lägre maximaldos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Amlodipin 10 mg, engångsdos	80 mg engångsdos	1,18	Ingen särskild rekommendation.

Cimetidin 300 mg x 4, 2 veckor	10 mg x 1 i 2 veckor	1,00	Ingen särskild rekommendation.
Kolestipol 10 g x 2, 24 veckor	40 mg x 1 i 8 veckor	0,74**	Ingen särskild rekommendation.
Antacida-suspension med magnesium och aluminiumhydroxid, 30 ml x 4, 17 dagar	10 mg x 1 i 15 dagar	0,66	Ingen särskild rekommendation.
Efavirenz 600 mg x 1, 14 dagar	10 mg i 3 dagar	0,59	Ingen särskild rekommendation.
Rifampicin 600 mg x 1, 7 dagar (samtidig administrering)	40 mg engångsdos	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 x 1, 5 dagar (separerade doser)	40 mg engångsdos	0,20	
Gemfibrozil 600 mg x 2, 7 dagar	40 mg engångsdos	1,35	Lägre startdos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Fenofibrat 160 mg x 1, 7 dagar	40 mg engångsdos	1,03	Lägre startdos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Boceprevir 800 mg x 3, 7 dagar	40 mg engångsdos	2,3	Lägre startdos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas. Dygnsdosen av atorvastatin ska inte överstiga 20 mg vid samtidig 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 en 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 (atorvastatin och metaboliter) HMG-CoA reductashämmare 1,3-faldigt.

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

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

Atorvastatin och dosregim	Samtidigt administrerade läkemedel		
	Läkemedel/dos (mg)	AUC-kvot <sup>&amp;</sup>	Klinisk rekommendation
80 mg x 1 i 10 dagar	Digoxin 0,25 mg x 1, 20 dagar	1,15	Patienter som tar digoxin bör följas upp.
40 mg x 1 i 22 dagar	Perorala antikonceptionsmedel x 1, 2 månader - noretindron 1 mg - etinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Ingen särskild rekommendation.
80 mg x 1 i 15 dagar	*Fenazon, 600 mg engångsdos	1,03	Ingen särskild rekommendation.

10 mg engångsdos	Tipranavir 500 mg x 2/ ritonavir 200 mg x 2, 7 dagar	1,08	Ingen särskild rekommendation
10 mg x 1 i 4 dagar	Fosamprenavir 1 400 mg x 2, 14 dagar	0,73	Ingen särskild rekommendation
10 mg x 1 i 4 dagar	Fosamprenavir 700 mg x 2/ ritonavir 100 mg x 2, 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.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör använda preventivmedel 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 reductashämmare har erhållits. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (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 bör Atorvastatin Orion inte användas av kvinnor som är gravida, försöker att bli gravida eller misstänker att de är gravida. Behandling med atorvastatin 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 Orion 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 Orion har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

I databasen för den kliniska placebo-kontrollerade atorvastatin-studien med 16 066 (8 755 atorvastatin vs 7 311 placebo) patienter vars medianbehandlingstid var 53 veckor, avbröt 5,2 % av patienterna atorvastatin på grund av biverkningar jämfört med 4,0 % av patienterna i placebogruppen.

Nedanstående tabell över biverkningar av atorvastatin baseras på data från kliniska studier och omfattande klinisk erfarenhet efter marknadsintroduktion.

Beräknade biverkningsfrekvenser rangordnas enligt följande: vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

#### Infektioner och infestationer

Vanliga: nasofaryngit.

#### Blod 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, smakrubbingar, amnesi.

Sällsynta: perifer neuropati.

#### Ögon

Mindre vanliga: dimsyn.

Sällsynta: synrubbingar.

#### Öron och balansorgan

Mindre vanliga: tinnitus.

Mycket sällsynta: hörselnedsättning.

#### Andningsvägar, bröstorg 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: angioneurotiskt 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, rbdomyolys, muskelbristning, tendonopati, ibland med ruptur som komplikation.

Mycket sällsynta: lupus-liknande sjukdomsbild

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: olustkänsla, asteni, bröstsmärtor, perifert ödem, trötthet, pyrexia.

#### Undersökningar

Vanliga: onormala leverfunktionstest, förhöjt kreatinkinas i blodet.

Mindre vanliga: vita blodkroppar i urinen.

Liksom för andra HMG-CoA reductashämmare 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 (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 reductashämmare. 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, och 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:

- sexuell dysfunktion
- depression
- sällsynta fall av interstitiell lungsjukdom, speciellt 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/m<sup>2</sup>; 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 (se detaljer nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

## 4.9 Överdoser

Specifik behandling vid överdosering av atorvastatin saknas. I händelse av överdos bör patienten behandlas symtomatiskt och med stödjande åtgärder efter behov. Leverfunktionsprover bör utföras och serum CK-nivåer bör övervakas. På grund av den höga proteinbindningsgraden, förväntas inte hemodialys öka clearance av atorvastatin nämnvärt.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lipidmodifierande medel, HMG-CoA reductashämmare, ATC-kod: C10AA05

Atorvastatin är en selektiv, kompetitiv hämmare av HMG-CoA reductas, 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.

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

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-C hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi, en patientkategori som vanligen inte har svarat på lipidsänkande farmakologisk behandling.

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

Reduktion av total-C, LDL-C och apolipoprotein B har visats reducera risken för kardiovaskulär sjukdom 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. Från dessa 89 patienter var minskningen av procentuella medelvärdet av LDL-C cirka 20 %. Atorvastatin gavs i doser upp till 80 mg/dag.

#### Ateroskleros

I REVERSAL-studien (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering) 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 koronar hjärtsjukdom. I denna randomiserade, dubbel-blinda, 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 aterosklerostrycket (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 intensiv lipidsänkare på 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 = 1 538, placebo n = 1 548) med akut koronart syndrom (inkluderande hjärtinfarkt utan Q-våg eller instabil angina). Behandlingen initierades under den akuta fasen 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, dubbel-blind, 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 ≤ 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, vänsterkammarrhypertrofi, tidigare cerebrovaskulär händelse, specifik EKG-abnormalitet, proteinuri/albuminuri. Inte alla inkluderade patienter ansågs ha en hög risk för en första kardiovaskulär händelse.

Patienter 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 <sup>1</sup> (%)	p-värde
Fatal kranskärlssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt	36 %	100 vs. 154	1,1 %	0,0005
Totala kardiovaskulära händelser och revaskulariseringsprocedurer	20 %	389 vs. 483	1,9 %	0,0008
Totala kranskärlshändelser	29 %	178 vs. 247	1,4 %	0,0006

<sup>1</sup> 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 det var inte statistiskt signifikant. En signifikant behandlingsinteraktion sågs med antihypertensiv studiebehandling. 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 behandlade 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, dubbel-blind, 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: hypertoni, 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 <sup>1</sup> (%)	p-värde
Större kardiovaskulär händelse (fatal och icke-fatal akut hjärtinfarkt, tyst hjärtinfarkt, död i akut kranskärlssjukdom, instabil angina, CABG, PTCA, revaskularisering, stroke)	37 %	83 vs. 127	3,2 %	0,001
Hjärtinfarkt (fatal och icke-fatal akut hjärtinfarkt, tyst hjärtinfarkt)	42 %	38 vs. 64	1,9 %	0,007
Stroke (fatal och icke-fatal)	48 %	21 vs. 39	1,3 %	0,0163

<sup>1</sup> Baserat på skillnad i totala antalet händelser under en uppföljningsperiod på 3,9 år (medianvärde).

CABG = kranskärskirurgi; 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,  $p = 0,592$ ).

### 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 kranskärslsjukdom (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 initiering av behandling. 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  $\geq 4$  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  $\geq 2$ .

I Kohort A gavs initialt 5 mg av atorvastatin dagligen som tuggtablett och i Kohort B gavs 10 mg dagligen av en tablettberedning. Atorvastatin-dosen 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 dubblerades 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 dubblerats. 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  $\geq 4$  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 (tugtablett) 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 (dvs. 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 atorvastatin-gruppen, jämfört med 5,91 mmol/l (spännvidd 3,93–9,96 mmol/l) i placebogruppen 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 barmhärtighetsstudie på patienter med svår hyperkolesterolemi (inklusive homozygot hyperkolesterolemi) fick 46 barn behandling med atorvastatin som titrerats med hänsyn till

behandlingsvaret (vissa patienter fick 80 mg atorvastatin dagligen). Studien varade i 3 år och LDL-kolesterolvärdet sjönk med 36 %.

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

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för atorvastatin för barn yngre än 6 år för behandling av heterozygot hyperkolesterolemi och för barn yngre än 18 år för behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi, kombinerad (blandad) hyperkolesterolemi, primär hyperkolesterolemi samt för förebyggande av kardiovaskulära händelser (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

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

### Distribution

Distributionsvolymen är ca 381 liter och plasmaproteinbindningsgraden för atorvastatin är  $\geq 98$  %.

### 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 reductas motsvarande den för atorvastatin. Cirka 70 % av cirkulerande HMG-CoA reductashämmande 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 reductashämning 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.

## Särskilda patientgrupper

Äldre: 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  $\geq 2$  (n = 24), med heterozygot familjär hyperkolesterolemi och ett LDL-C-värde vid baseline om  $\geq 4$  mmol/l, fick patienterna atorvastatin i form av tuggtabletter 5 mg eller 10 mg respektive filmdragerade tabletter 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 från den hos män (kvinnor:  $C_{\max}$  ca 20 % högre, AUC ca 10 % lägre). 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 (Childs-Pugh B).

**SLCO1B1-polymorfism:** Leverns upptag av alla HMG-CoA reductashämmare 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 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 reductashämmare 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 rättans 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 dem i mjölk. Det är inte känt om atorvastatin eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

*Tablettkärna:*

Cellulosa, mikrokristallin

Laktosmonohydrat

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Kroskarmellosnatrium

Natriumvätekarbonat

Natriumkarbonat, vattenfri

Hydroxipropylcellulosa

Magnesiumstearat

Butylhydroxianisol

Butylhydroxitoluen

*Tablettdragering:*  
Opadry YS-1-7040 white  
Hypromellos  
Makrogol 8000  
Titandioxid (E171)  
Talk

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

24 månader

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Laminerad blisterförpackning: (orienterad polyamid/aluminiumfolie/PVC) med bakstycke bestående av aluminiumfolie täckt av värmeförslutet lack på insidan.

Förpackningsstorlekar: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

10 mg: 30060  
20 mg: 30061  
40 mg: 30062  
80 mg: 30063

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 7.11.2012

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

15.02.2022