

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atorvastatin Accord 10 mg kalvopäälysteiset tabletit
Atorvastatin Accord 20 mg kalvopäälysteiset tabletit
Atorvastatin Accord 40 mg kalvopäälysteiset tabletit
Atorvastatin Accord 80 mg kalvopäälysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi Atorvastatin Accord 10 mg kalvopäälysteinen tabletti sisältää 23,38 mg laktoosimonohydraattia.
Yksi Atorvastatin Accord 20 mg kalvopäälysteinen tabletti sisältää 46,76 mg laktoosimonohydraattia.
Yksi Atorvastatin Accord 40 mg kalvopäälysteinen tabletti sisältää 93,52 mg laktoosimonohydraattia.
Yksi Atorvastatin Accord 80 mg kalvopäälysteinen tabletti sisältää 187,04 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäälysteinen

Atorvastatin Accord 10 mg kalvopäälysteinen tabletti:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäälysteinen tabletti (läpimitta noin 5,6 mm), jonka toiselle puolelle on painettu "FUI" ja toisella puolella ei ole mitään merkintää.

Atorvastatin Accord 20 mg kalvopäälysteinen tabletti:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäälysteinen tabletti (läpimitta noin 7,1 mm), jonka toiselle puolelle on painettu "FU2" ja toisella puolella ei ole mitään merkintää.

Yksi Atorvastatin Accord 40 mg kalvopäälysteinen tabletti:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäälysteinen tabletti (läpimitta noin 9,6 mm), jonka toiselle puolelle on painettu "FU3" ja toisella puolella ei ole mitään merkintää.

Atorvastatin Accord 80 mg kalvopäälysteinen tabletti:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäälysteinen tabletti (läpimitta noin 12,1 mm), jonka toiselle puolelle on painettu "FU4" ja toisella puolella ei ole mitään merkintää.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemia

Atorvastatin Accord -valmiste on tarkoitettu plasman suurentuneiden kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli-, apolipoproteiini B- ja triglyceridipitoisuksien pienentämiseen ruokavaliohoitoon yhdistettynä aikuisille, nuorille ja vähintään 10-vuotiaalle lapsille, joilla on primaarinen hyperkolesterolemia mukaan lukien familiaalinen hyperkolesterolemia (heterotsygoottinen muoto) tai kombinoitunut (sekamuotoinen) hyperlipidemia (Fredriksonin luokitus, tyypit IIa ja IIb), kun ruokavalion muutoksilla tai muilla

lääkkeettömillä keinoilla ei ole saavutettu riittävää vastetta.

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

Sydän- ja verisuunisairauksien ehkäisy

Sydän- ja verisuonitautipahtumien ehkäisyyn sellaisille aikuisille potilaille, joilla on suureksi arvioitu riski saada jokin sydän- ja verisuonitautipahtuma 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 Accord -hoidon aloittamista ja noudattaa ruokavalioita Atorvastatin Accord -hoidon aikana.

Annostus on yksilöllinen ja määritetään hoitoa aloittaessa mitattujen LDL-kolesteroliarvojen, hoitotavoitteiden ja hoitovasteen mukaan.

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

Primaarinen hyperkolesterolemia ja kombinoitunut (sekamuotoinen) hyperlipidemia

Suurimmalle osalle potilaista Atorvastatin Accord -valmisten 10 mg:n annos kerran vuorokaudessa on riittävä. Hoitovaikutus nähdään yleensä 2 viikon kuluessa ja enimmäisvaste saavutetaan tavallisesti 4 viikossa. Hoitovaste säilyy pitkääikaishoidossa.

Heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

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

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Tietoja valmisten käytöstä on vähän (ks. kohta 5.1).

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

Sydän- ja verisuunisairauksien ehkäisy

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

Munuaisten vajaatoiminta

Annosmuutos ei ole tarpeen (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

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

Samanaikainen anto muiden lääkkeiden kanssa

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

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

Jäkkäät

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

Pediatriset potilaat

Hyperkolesterolemia

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

10 vuoden ikäisille ja sitä vanhemmille 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 hoitavoitteen 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 lääkemuodot/vahvuudet voivat olla sopivampia tälle potilasryhmälle.

Antotapa

Atorvastatin Accord -valmiste otetaan suun kautta. Päivittäinen atorvastatiiniannos otetaan kert-annoksesta. Annoksen voi ottaa mihiin aikaan tahansa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Atorvastatin Accord -valmiste on vasta-aiheista potilaalle:

- jolla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- jolla on aktiivinen maksasairaus tai selittämättömät, pysyvästi yli 3-kertaisiksi normaaliarvojen ylärajaan nähden suurentuneet seerumin transaminaasiarvot
- jota hoidetaan hepatiitti C:n viruslääkkeillä glekapreviirillä/pibrentasviirillä
- joka on raskaana tai imettää ja hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä asianmukaista raskaudenehkäisyä (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitusket ja käyttöön liittyvät varotoimet

Joissakin tapauksissa statiinien on ilmoitettu indusoivan ensimmäisen kerran tai pahentavan jo olemassa olevaa myasthenia gravista tai silmämyostenia (ks. kohta 4.8). Atorvastatin Accord -hoito on keskeytettävä, jos oireet pahenevat. Uusiutumistapauksista on ilmoitettu, kun käyttöön otettiin erilainen statiini tai sama statiini uudelleen.

Maksan vajaatoiminta

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

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

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

Aivohalvauksen eri alatyyppien *post hoc* -analyysissä havaittiin, että potilailla, joilla oli äskettäin ollut aivohalvaus tai TIA-kohtaus mutta joilla ei ollut sepelvaltimotautia, hemorragisten aivohalvausten määrä oli suurempi 80 mg atorvastatiinia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Riski oli erityisen suuri potilailla, joilla oli ollut aiempi hemorraginen aivohalvaus tai lakuunainfarkti tutkimuksen alkaessa. Jos potilaalla on aiemmin ollut hemorraginen aivohalvaus tai lakuunainfarkti, atorvastatiini 80 mg -hoidon riski-hyötytuhde on epäselvä ja hemorragisen aivohalvauksen riski on arvioitava huolellisesti ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 5.1).

Luustolihasvaikutukset

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

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

Ennen hoitoa

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

- munuaisten vajaatoiminta
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- potilaalla tai suvussa on ollut perinnöllisiä lihassairauksia
- potilaalla on ollut statiinin tai fibraatin aiheuttamaa lihastoksisuutta
- potilaalla on ollut maksasairaus ja/tai hän käyttää runsaasti alkoholia
- jos potilas on yli 70-vuotias, mittauksen tarpeellisuutta on arvioitava sen mukaan, onko hänen lähtöön muita rabdomyolyysille 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 nähdien ja potilaan klinistä seurantaa suositellaan.

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

Kreatiinikinaasin määritys

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 määritynksen tulosta. Jos S-CK-arvo on merkitsevästi suurentunut lähtötilanteessa (yli 5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi), arvo mitataan uudestaan 5-7 päivän kuluttua tulosten varmistamiseksi.

Hoidon aikana

- Potilasta pyydetään ilmoittamaan viipymättä, jos hänen lähtöön mukanaan on lihaskipua, -kouristuksia tai -heikkoutta erityisesti, jos niihin liittyy huonovointisuutta tai kuumetta.
- Jos tällaisia oireita ilmenee atorvastatiinihoidon aikana, potilaan S-CK-arvo on mitattava. Jos arvo on merkitsevästi suurentunut (yli 5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi), hoito on lopetettava.
- Jos lihasoireet ovat voimakkaita ja aiheuttavat päävittäästä haittaa, on hoidon lopettamista harkittava, vaikka S-CK-arvo olisi enintään 5 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempi.
- Jos oireet häviävät ja S-CK-arvo palautuu normaaliksi, voidaan harkita atorvastatiinihoidon aloittamista uudelleen tai vaihtoehtoisena statiinhoidon aloittamista pienimmällä annoksella ja

- tarkassa seurannassa.
- Atorvastatiinihoito on lopetettava, jos S-CK-arvo suurenee klinisesti merkitsevästi (yli 10 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi) tai jos potilaalla todetaan tai epäillään olevan rabdomyolyysi.

Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö

Rabdomyolyysisin riski suurenee, kun atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti sellaisen lääkityksen kanssa, joka saattaa suurentaa atorvastatiinipitoisuutta plasmassa. Tällaisia lääkeaineita ovat voimakkaat CYP3A4:n tai kuljettajaproteiinin estääjät (esim. siklosporiini, telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli tai letermoviiri ja HIV-proteaaasin estääjät, mukaan lukien ritonaviiri, lopinaviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, darunaviiri, tipranaviiri/ritonaviiri, jne.). Myopatian riski voi myös suurentua, jos atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti gemfibrotsiilin ja muiden fibriinihappojohdannaisten, 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 sellaisten lääkeaineiden käyttöä, joilla ei ole yhteisvaikutuksia.

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

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

Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen seitsemän päivän kuluttua fusidiinihapon viimeisestä annoksesta. Poikkeuksellisissa tapauksissa, jos tarvitaan pitkääikaista systeemistä fusidiinihappohoitoa, esimerkiksi vaikiden infektioiden hoitoon, atorvastatiiniin ja fusidiinihapon samanaikaisen annon tarvetta on harkittava vain tapauskohtaisesti ja tarkassa lääkärin valvonnassa.

Myopatian ja/tai rabdomyolyysisin riski voi olla suurentunut, kun HMG-CoA-redukttaasin estääjä (esim. atorvastatin) käytetään samanaikaisesti daptomysiinin kanssa (ks. kohta 4.5). Atorvastatin Accordin käytön väliaikaista keskeyttämistä on harkittava potilailla, jotka käyttävät daptomysiiniä, elleivät samanaikaisen lääkityksen hyödyt ole riskiä suuremmat. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, kreatiinikinaasipitoisuus on mitattava 2–3 kertaa viikossa ja potilaita on seurattava tiiviisti myopatiaan viittaavien merkkien tai oireiden varalta.

Interstitiaalinen keuhkosairaus

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

Diabetes Mellitus

On merkkejä siitä, että statiinit luokkavaikutuksenaan nostaisivat verensokeria ja joillekin riskiryhmään kuuluville potilaille aiheuttaisivat hyperglykemian, johon tarvitaan tavanomaista diabeteksen hoitoa. Suotuisat verisuonivaikutukset kuitenkin ylittevät diabetesriskin, eikä tämän vuoksi ole syytä lopettaa statiinihoitoa. Riskipotilaita (paastoverensokeri 5.6–6.9 mmol/l, BMI >30 kg/m², kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä klinisesti että laboratoritutkimuksin kansallisten hoitosuositusten mukaan.

Pediatriset potilaat

Mitään klinisesti 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).

Apuaineet

Atorvastatin Accord -valmiste sisältää laktoosia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Atorvastatin Accord sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annosyksikkö 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 efflukskuljettajien P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyövälle resistentin proteiinin (BCRP) substraatiksi, mikä saattaa rajoittaa atorvastatiinin imetyymistä suolistosta ja puhdistumaa sapen kautta (ks. kohta 5.2). CYP 3A4:n tai kuljettajaproteiinien estäjien samanaikainen anto voi suurentaa atorvastatiinipitoisuutta plasmassa ja lisätä myopatian riskiä. Riski voi suurentua myös, kun atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti muiden myopatiaa aiheuttavien lääkeaineiden, kuten fibraattien ja etsetimibin, kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

CYP 3A4:n estäjät

Voimakkaiden CYP 3A4:n estäjien on osoitettu johtavan merkitsevästi suurentuneisiin atorvastatiinipitoisuksiin (ks. Taulukko 1 ja yksityiskohtaiset tiedot seuraavassa). Voimakkaiden CYP 3A4:n estäjien (esim. siklosporiini, telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, jotkin HCV:n hoidossa käytettävät viruslääkkeet (esim. elbasviiri/gratsopreviiri) ja eräät HIV-proteaaasin estäjät, mukaan lukien ritonaviiri, lopinaviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, darunaviiri, jne.) samanaikaista antoa on mahdollisuksien 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).

Kohtaiset CYP 3A4:n estäjät (esim. erytromysiini, diltiatseemi, verapamiili ja flukonatsoli) voivat suurenna atorvastatiinipitoisuutta plasmassa (ks. Taulukko 1). Kun erytromysiiniä käytettiin samanaikaisesti statiinien kanssa, todettiin lisääntynyt myopatian riskiä. Yhteisvaikutustutkimuksia amiodaronin ja verapamilin vaikutuksista atorvastatiiniin ei ole tehty. Sekä amiodaronin että verapamilin tiedetään estävän CYP 3A4:n aktiivisuutta ja niiden samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa voi johtaa suurentuneeseen atorvastatiinialtistukseen. Siksi on harkittava atorvastatiinin enimmäisannoksen pienentämistä ja potilaan asianmukaista kliinistä seurantaa suositellaan, kun atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti kohtalaisten CYP 3A4:n estäjien kanssa. Asianmukaista kliinistä seurantaa suositellaan estäjähoidon aloittamisen tai annoksen muuttamisen jälkeen.

CYP 3A4:n indusoijat

Sytokromi P450 3A:n indusoijien (esim. efavirensi, rifampisiini, mäkkisima) ja atorvastatiinin samanaikainen anto voi pienentää atorvastatiinipitoisuksia plasmassa vaihtelevasti. Rifampisiinilla on kaksinainen yhteisvaikutusmekanismi (se toisaalta indusoii sytokromi P450 3A:ta, toisaalta estää hepatosyyttien OATP1B1-sisäänkuljettajaproteiinia). Tästä syystä on suositeltavaa antaa atorvastatiini ja rifampisiini samanaikaisesti, sillä kun atorvastatiini on annettu viivästyneesti rifampisiinin jälkeen, plasman atorvastatiinipitoisuus on pienentynyt merkittävästi. Rifampisiinin vaikutusta atorvastatiinipitoisuksiin hepatosyytteissä ei kuitenkaan tunneta ja jos samanaikainen käyttö on vältämätöntä, lääkityksen tehoa tulisi seurata huolellisesti.

Kuljettajien estäjät

Kuljettajaproteiinien estäjät voivat suurenna systeemistä atorvastatiinialtistusta. Sekä siklosporiini että

letermoviiri estäävät atorvastatiinin poistoon osallistuvia kuljettajaproteiineja, kuten OATP1B1/1B3:a, P-glykoproteiinia ja BCRP:tä, mikä johtaa suurentuneeseen systeemiseen atorvastatiinialtistukseen (ks. Taulukko 1). Maksan kuljettajaproteiinien estämisen vaikutuksia atorvastatiinialtistukseen hepatosyyteissä 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 käyttää letermoviiriä samanaikaisesti siklosporiinin kanssa (ks. kohta 4.4).

Gemfibrotsiili / fibriinihappojohdannaiset

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

Etsetimibi

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

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

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

Kolkisiini

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

Daptomysiini

Myopatia- ja/tai rabdomyolyysisitapauksia on raportoitu, kun HMG-CoA-reduktaasin estäjiä (esim. atorvastatiinia) on käytetty samanaikaisesti daptomysiinin kanssa. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, asianmukaista kliinistä seurantaa suositellaan (ks. kohta 4.4).

Atorvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettuihin lääkkeisiin

Digoksiini

Toistuvasti otettujen digoksiinianosten ja 10 mg atorvastatiinianosten samanaikainen anto suurensi plasman vakaan tilan digoksiinipitoisuksia hieman. Digoksiinilla hoidettuja potilaita on seurattava asianmukaisesti.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

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

Varfariini

Klinisessä tutkimuksessa, jossa potilaat saivat jatkuvaa varfariinilääkitystä, 80 mg:n atorvastatiiniannos

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimukset on tehty vain aikuispotilailla. Yhteisvaikutusten 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 farmakokinetiikkaan

Samanaikaisesti annettu lääke ja lääkeannos	Atorvastatiini		
	Annos (mg)	AUC-suhde ^{&}	# Kliininen suositus
Tipranaviiri 500 mg x 2/vrk / ritonaviiri 200 mg x 2, 8 vrk ajan (päivät 14–21)	40 mg päivänä 1, 10 mg päivänä 20	9,4	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välittämätöntä, atorvastatiiniannos ei saa ylittää 10 mg/vrk. Näille potilaille suositellaan kliinistä seurantaa.
Telapreviiri 750 mg 8 tunnin välein, 10 vrk ajan	20 mg kerta-annos	7,9	
Siklosporiini 5,2 mg/kg/vrk, vakaa annos	10 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	8,7	
Lopinaviiri 400 mg x 2/vrk / ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	20 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	5,9	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välittämätöntä, suositellaan pienempää atorvastatiinin ylläpitoannosta. Jos atorvastatiiniannos on suurempi kuin 20 mg, potilaille suositellaan kliinistä seurantaa.
Klaritromysiini 500 mg x 2/vrk, 9 vrk ajan	80 mg x 1/vrk, 8 vrk ajan	4,5	
Sakinaviiri 400 x 2/vrk / ritonaviiri (300 mg x 2/vrk päivästä 5–7 alkaen, lisättä 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 välittämätöntä, 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	
Nelfinaviiri 1 250 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	1,74	Ei erityistä suositusta.
Greippimehu, 240 ml x 1/vrk*	40 mg kerta-annos	1,37	Atorvastatiinin ja suurien greippimehumäärien samanaikaista nauttimista ei suositella.
Diltiatseeemi 240 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	40 mg kerta-annos	1,51	Diltiatseemihoidon aloittamisen tai annostusmuutosten jälkeen suositellaan potilaan asianmukaista kliinistä seurantaa.
Erytromysiini 500 mg x 4/vrk, 7 vrk ajan	10 mg kerta-annos	1,33	Näille potilaille suositellaan pienempää enimmäisannosta ja kliinistä seurantaa.
Amlodipiini 10 mg, kerta-annos	80 mg kerta-annos	1,18	Ei erityistä suositusta.
Simetidiini 300 mg x 4/vrk, 2 vkon ajan	10 mg x 1/vrk, 2 viikon ajan	1,00	Ei erityistä suositusta.
Kolestipoli 10 g x 2/vrk, 24 vkon 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 vrkajan	10 mg x 1/vrk, 15 vrk ajan	0,66	Ei erityistä suositusta.
Efavirentsi 600 mg x 1/vrk, 14 vrk ajan	10 mg 3 vrk ajan	0,59	Ei erityistä suositusta.

Rifampisiini 600 mg x 1/vrk, 7 vrk ajan (samanaikaisesti)	40 mg kerta-annos	1,12	Jos samanaikaista käyttöä ei voida välittää, atorvastatiinin samanaikaista antoa rifampisiinin kanssa ja potilaan kliinistä seurantaa suositellaan.
Rifampisiini 600 mg x 1/vrk, 5 vrk ajan (erikseen annettuna)	40 mg kerta-annos	0,20	
Gemfibrotsili 600 mg x 2/vrk, 7 vrk ajan	40 mg kerta-annos	1,35	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seurantaa.
Fenofibraatti 160 mg x 1/vrk, 7 vrk ajan	40 mg kerta-annos	1,03	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seurantaa.
Bosepreviiri 800 mg x 3/vrk, 7 vrk ajan	40 mg kerta-annos	2,3	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seurantaa. Atorvastatiinin päivittäinen annos ei saa ylittää 20 mg:aa samanaikaisen bosepreviirihoidon aikana.
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).
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.

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

Kliininen merkitys, ks. kohta 4.4 ja 4.5.

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

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

Taulukko 2. Atorvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettujen lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Atorvastatiini ja lääkeannos	Samanaikaisesti annettu lääke		
	Lääke/Annos (mg)	AUC- suhde&	Kliininen suositus

80 mg x 1/vrk, 10 vrk ajan	Digoksiini 0,25 mg x 1/vrk, 20 vrk ajan	1,15	Digoksiinia saavia potilaita on seurattava asianmukaisesti.
40 mg x 1/vrk, 22 vrk ajan	Suun kautta otettava ehkäisyvalmiste x 1/vrk, 2 kk ajan - noretisteroni 1 mg - etinyyliestradioli 35 mikrog	1,28 1,19	Ei erityistä suositusta.
80 mg x 1/vrk, 15 vrk ajan	*Fenatsoni 600 mg kerta- annos	1,03	Ei erityistä suositusta.
10 mg, kerta- annos	Tipranaviiri 500 mg x 2/vrk / ritonaviiri 200 mg x 2/vrk, 7 vrk ajan	1,08	Ei erityistä suositusta.
10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	Fosamprenaviiri 1400 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	0,73	Ei erityistä suositusta.
10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	Fosamprenaviiri 700 mg x 2/vrk / ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	0,99	Ei erityistä suositusta.

⁸Kuvaa hoitojen suhdetta (samaan aikaan annettu lääke sekä atorvastatiini vs. atorvastatiini yksin)

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetyys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

Raskaus

Atorvastatin Accord -valmiste on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Valmisten turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole osoitettu. Kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia atorvastatiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tehty. Harvinaisia ilmoituksia synnynnäisistä epämüodostumista on vastaanotettu, kun sikiö oli altistunut HMG-CoA-redukttaasin estäjille kohdussa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Äidin atorvastatiinihuuto saattaa pienentää sikiön mevalonaattitasoja. Mevalonaatti on kolesterolin biosynteesin esiaste. Ateroskleroosin kehittyminen on pitkäaikainen prosessi. Lipidihoidon keskeyttämisen raskauden ajaksi ei pitäisi normaalisti vaikuttaa juuri lainkaan primaariseen hyperkolesterolemiaan liittyvään pitkän aikavälin riskiin.

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

Imetyys

Ei tiedetä, erityvätkö atorvastatiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Rotilla atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa ovat samaa luokkaa kuin niiden pitoisuudet maidossa (ks. kohta 5.3). Vakavien haittavaikutusten riskin vuoksi Atorvastatin Accord -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 miehen tai naisen hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Atorvastatin Accord -valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Hattavaikutukset

Kliinisistä, lumelääkekontrolloiduista atorvastatiinitkumuksista kertyneiden 16 066 potilaan (8 755 atorvastatiinipotilasta vs. 7 311 lumelääkepotilasta) tietojen perusteella 5,2 % atorvastatinilla hoidetuista potilaista keskeytti hoidon hattavaikutusten vuoksi verrattuna 4,0 % lumelääkkeellä hoidetuista potilaista. Potilaiden keskimääräinen hoitoaika oli 53 viikkoa.

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

Hattavaikutukset on lueteltu tapausten esiintymistihyyden mukaan: yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$) ja tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot

Yleiset: nasofaryngiitti.

Veri ja imukudos

Harvinaiset: trombosytopenia.

Immuunijärjestelmä

Yleiset: allergiset reaktiot.

Hyvin harvinaiset: anafylaksi.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: hyperglykemia.

Melko harvinaiset: hypoglykemia, painonnousu, ruokahaluttomuus.

Psykkiset häiriöt

Melko harvinaiset: painajaisunet, unettomuus.

Hermosto

Yleiset: päänsärky.

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

Harvinaiset: perifeerinen neuropatia.

Tuntematon: myasthenia gravis.

Silmät

Melko harvinaiset: hämärtynyt näkö.

Harvinaiset: näköhäiriö.

Tuntematon: silmämyastenia.

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, pahoinvoiointi, ripuli.

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

Maksa ja sappi

Melko harvinaiset: maksatulehdus. Harvinaiset: kolestaasi.

Hyvin harvinaiset: maksan vajaatoiminta.

Verisuonisto

Harvinaiset: vaskuliitti.

Iho ja ihonalainen kudos

Melko harvinaiset: nokkosihottuma, ihottuma, kutina, alopecia.

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

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleiset: lihaskipu, nivelsärky, raajakipu, lihaskouristukset, nivelten turpoaminen, selkäkipu. Melko harvinaiset: niskakipu, lihasten väsyminen.

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

Hyvin harvinaiset: lupustyypinen oireyhtymä

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

Sukkuolielimet ja rinnat

Hyvin harvinaiset: gynekomastia.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

Tutkimukset

Yleiset: maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset, suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus.

Melko harvinaiset: positiivinen tulos virtsan valkosolutestissä.

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

Klinisissä tutkimuksissa seerumin kreatiinikinaasiarvot (S-CK) yli kolminkertaistuvat normaalilta vaihteluvälin ylärajasta 2,5 %:lla atorvastatiinilla hoidetuista potilaista. Muutos oli samaa luokkaa kuin muilla klinisissä tutkimuksissa käytettyillä HMG-CoA-reduktasaasin estäjillä. Atorvastatiinilla hoidetuista potilaista 0,4 %:lla seerumin kreatiinikinaasiarvot yli 10-kertaistuvat normaaliarvojen ylärajasta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

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

Lääketurvatietokannassa 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 esiintymistäheys, 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: Esiintyyvyys riippuu riskitekijöistä (paastoverensokeri $\geq 5,6 \text{ mmol/l}$, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Atorvastatiinin yliannostukseen ei ole erityistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilaasta on hoidettava oireenmukaisesti ja aloitettava tarvittaessa peruselintoimintoja tukeva hoito. Potilaalle on tehtävä maksan toimintakokeet ja seurattava hänen seerumin kreatiinikinaasiarvojaan. Atorvastatiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin eikä hemodialyysin saksi odoteta merkitsevästi suurentavan atorvastatiinin puhdistumaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeutinen ryhmä: Lipidejä muuntavat lääkkeet, HMG-CoA-reduktasin estää, ATC-koodi: C10AA05

Atorvastatiini on selektiivinen, kilpaileva HMG-CoA-reduktasin estää. HMG-CoA-reduktasi on entsyymi, joka vastaa 3-hydroksi-3-metyylglutaryylikoentsyymi A:n konversiosta mevalonaatiksi (sterolien, mm. kolesterolin, esiaste) ja sätelee konversion nopeutta. Triglyseridit ja kolesteroli liittyvät maksassa VLDL:ään (very low density lipoprotein) ja vapautuvat edelleen plasmaan perifeerisiin kudoksiin vietäviksi. Low density -lipoproteiini (LDL) muodostuu VLDL:stä ja hajoaa pääasiassa reseptoreissa, joilla on suuri affinitetti LDL:ään (LDL-reseptori).

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

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

Annosvastetutkimuksessa atorvastatiinin on todettu pienentävän kokonaiskolesterolipitoisuutta (30–46 %), LDL-kolesterolipitoisuutta (41–61 %), apolipoproteiini B -pitoisuutta (34–50 %) ja triglyseridipitoisuutta (14–33 %) sekä suurentavan HDL-kolesteroli- ja apolipoproteiini A-I-pitoisuksia vaihtelevassa määrin. Nämä tulokset ovat yhteneväiset tulosten kanssa, jotka on saatu heterotsygoottisessa familiaalisessa hyperkolesterolemiassa, non-familiaarisessa

hyperkolesteroliemiassa ja kombinoituneessa hyperlipidemiassa (myös aikuistyyppin diabetesta sairastavilla).

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

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

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

Ateroskleroosi

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

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

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

Tutkimustulokset saattiin 80 mg:n annosvahvuudella. Siksi tulokset eivät ole ekstrapoloitavissa pienempiin annosvahvuksiin.

Näiden kahden hoitoryhmän turvallisuus- ja siedettävyysprofiilit olivat toisiinsa verrattavat. Tässä tutkimuksessa ei selvitetty, miten intensiivinen lipidiarvoja alentava hoito vaikuttaa tärkeimpiin sydän- ja verisuoniperäisiin päätetapahtumiin. Siksi näiden kuvantamistutkimusten tulosten klinistä merkitystä sydän- ja verisuoniperäisten tapahtumien primaariseen ja sekundaarisseen estoon ei tiedetä.

Sepelvaltimotautikohtaus

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

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

Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

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

Potilaat saivat verenpainetta alentavaa lääkitystä (joko amlodipiini- tai atenololihoitoa) ja joko 10 mg atorvastatiinia päivittäin ($n = 5\,168$) tai lumelääkettä ($n = 5\,137$).

Atorvastatiinin vaikutus absoluuttisen ja suhteellisen riskin vähenemiseen:

Tapahtuma	Suhtellisen riskin vähenemä (%)	Tapahtumien lukumäärä (atorvastiini vs lumelääke)	Absoluuttisen riskin vähenemä (%)	p-arvo
Kuolemaan johtava sepelvaltimotauti + kuolemaan johtamaton sydäninfarkti	36 %	100 vs. 154	1,1 %	0,0005
Sydän- ja verisuonititapahtumia ja revaskularisaatio-toimenpiteitä yhteenä	20 %	389 vs. 483	1,9 %	0,0008
Sepelvaltimotitapahtumia yhteenä	29 %	178 vs 247	1,4 %	0,0006

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

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

Atorvastatiinin vaikutusta kuolemaan johtavaan ja kuolemaan johtamattomaan sydän- ja verisuonitautiin arvioitiin myös satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Tutkimukseen osallistuneilla 40–75-vuotiailla tyypin II diabeetikoilla ei ollut esitiedoissaan sydän- ja verisuonitautia.

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

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

Atorvastatiinin vaikutus absoluuttisen ja suhteellisen riskin vähenemiseen:

Tapahtuma	Suhtellisen riskin vähenemä (%)	Tapahtumien lukumäärä (atorvastiini vs lumelääke)	Absoluuttisen riskin vähenemä (%)	p-arvo
Merkittävät sydän- ja verisuonitautipahtumat (kuolemaan johtava ja kuolemaan johtamaton akuutti sydäninfarkti, oireeton sydäninfarkti, akuutti sepelvaltimotautikuolema, epästabili angina pectoris, CABG*, PTCA*, revaskularisaatio, aivohalvaus)	37 %	83 vs. 127	3,2 %	0,0010
Sydäninfarkti (kuolemaan johtava ja kuolemaan johtamaton akuutti sydäninfarkti, oireeton sydäninfarkti)	42 %	38 vs. 64	1,9 %	0,0070
Aivohalvaukset (kuolemaan johtavat ja kuolemaan johtamattomat)	48 %	21 vs. 39	1,3 %	0,0163

*CABG = sepelvaltimon ohitusleikkaus; PTCA = sepelvaltimoiden pallolaajennus.

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

Uusiutuva aivohalvaus

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

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

Post hoc -analyysin mukaan lumelääkkeeseen verrattuna 80 mg atorvastatiinia vähensi iskeemisen

aivohalvauksen ilmaantuvuutta (218/2365, 9,2 % vs 274/2366, 11,6 %, p = 0,01) ja lisäsi hemorragisen aivohalvauksen ilmaantuvuutta (55/2365, 2,3 % vs 33/2366, 1,4 %, p = 0,02).

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

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

Pediatriset potilaat

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

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

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

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

Lähtötilanteen LDL-C-arvon keskiarvo (+/- keskijajonta) 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 arviontutkijan arvion mukaan) pediatrisilla ja nuorilla HeFH-potilailla, jotka saivat atorvastatiinihoidoa kolmen vuoden pituisessa tutkimuksessa. Tutkijan arvion mukaan lääkkeellä ei havaittu olevan vaikutusta iän tai sukupuolen mukaiseen pituuteen, painoon tai painoindeksiin käynneittäin.

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

TC=kokonaiskolesteroli; LDL-C=LDL-kolesteroli-C; HDL-C=HDL-kolesteroli-C; TG=triglyseridit; Apo B=apolipoproteiini B. "Kuukausi 36/ET" sisälsi lopulliset käytintiedot 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 pediatrisilla potilailla

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

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

Eriyislupatutkimukseen, joka tehtiin vaikeaa hyperkolesteroleemiaa (homotsygoottinen hyperkolesterolemia mukaan lukien) sairastavilla potilailla, osallistui 46 pediatrista 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 aikuisän sairastavuuden ja kuolleisuuden väähentämisessä ei ole osoitettu.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Atoorvastatiinin keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 381 litraa. Atoorvastatiinista $\geq 98\%$ sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Atoorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) vaikutuksesta ja on maksan kuljettajien, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi 1B1:n (OATP1B1) ja 1B3:n (OATP1B3), substraatti. Atoorvastatiinin metaboliitit ovat OATP1B1:n substraatteja. Atoorvastatiini on tunnistettu myös effluktsikuljettajien P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyövälle resistentin proteiinin (BCRP) substraatiksi, mikä saattaa rajoittaa atorvastatiinin imetyymistä suolistosta ja puhdistumaa sapen kautta.

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

Eriityispotilaasryhmät

Jäkkääät

Atoorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa ovat suuremmat terveillä jäkkääillä henkilöillä kuin nuorilla aikuisilla, kun taas lipidivaikutukset olivat heillä verrattavissa vaikutuksiin nuoremmassa potilaasryhmässä.

Pediatriset potilaat

8 viikkoa kestääneessä, avoimessa tutkimuksessa oli mukana 6–17-vuotiaita pediatrisia 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 ≥ 4 mmol/l. Tannerin luokituksen I mukaiset potilaat saivat joko 5 mg tai 10 mg atorvastatiinia kerran vuorokaudessa pureskeltavana tabletina, kun taas Tannerin luokituksen $\geq II$ mukaiset potilaat saivat joko 10 mg tai 20 mg atorvastatiinia kerran vuorokaudessa kalvopäällysteisenä tabletina. Atoorvastatiinin populaatiofarmakokinettisessä mallissa paino oli ainoa merkitsevä kovariaatti. Suun kautta annetun atorvastatiinin näennäinen puhdistuma allometrisesti painoon suhteutettuna vaikitti pediatrisilla potilailla samanlaiselta kuin aikuisilla. LDL-kolesteroli- ja kokonaiskolesterolipitoisuksien havaittiin pienenevän yhdenmukaisesti kaikilla atorvastatiini- ja o-hydroksiatorvastatiinialtistuksilla.

Sukupuoli

Naisten elimistössä atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa eroavat miesten elimistössä mitatuista pitoisuksista: naisilla C_{max} on noin 20 % suurempi ja AUC noin 10 % pienempi kuin miehillä. Näillä eroilla ei ollut kliinistä merkitystä, eivätkä ne aiheuttaneet klinisesti

merkittäviä eroja lipidivaikutuksissa miesten ja naisten välillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaissairaus ei vaikuta atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuksiin 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).

SLOC1B1 polymorfismi

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Neljässä in vitro -tutkimuksessa ja yhdessä in vivo -tutkimuksessa atorvastatiinilla ei osoitettu mutageenisä eikä klastogeenisä ominaisuuksia. Atorvastatiini ei ollut karsinogeeninen rotille, mutta hiirille annetut suuret annokset (jotka johtivat 6–11-kertaiseen altistukseen verrattuna ihmisellä todettuun altistukseen AUC 0–24 h, kun käytetään suurinta suositeltua annosta) aiheuttivat hepatosellulaarisia adenoomia uroksille ja hepatosellulaarisia karsinoomia naaraille.

Eläimillä tehdyt tutkimukset osoittivat, että HMG-CoA-reduktasaan estääjät saattavat vaikuttaa alkioiden tai sikiöiden kehitykseen. Rotilla, kaneilla ja koirilla atorvastatiini ei vaikuttanut niiden hedelmällisyteen eikä se ollut teratogeninen, mutta emolle toksisilla annoksilla todettiin sikiötoksisuutta rotilla ja kaneilla. Rotan jälkeläisten kehitys oli viivästyntä ja syntymän jälkeinen eloonjääminen pieneni, kun jälkeläiset altistuivat suurille atorvastatiinianannokksille. Rotilla on todettu, että atorvastatiini läpäise istukan. Rotilla atorvastatiinin pitoisuudet plasmassa ovat samaa luokkaa kuin sen pitoisuudet maidossa. Ei tiedetä, erityvätkö atorvastatiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin

Kalsiumkarbonaatti
Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Hydroksipropyyliselluloosa
Polysorbaatti 80
Magnesiumstearaatti

Kalvopäälyste

Hypromelloosi 2910, makrogoli 8000, titaanidioksidi (E171) ja talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

36 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

OPA/Al/PVC-Al-läpipainopakkaukset: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 kalvopäälysteistä tablettia.

Sairaalaopakkaukset: 50, 84, 100, 200 (10 x 20) tai 500 kalvopäälysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei vältämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10 mg: 33946
20 mg: 33947
40 mg: 33948
80 mg: 33949

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.11.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.10.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atorvastatin Accord 10 mg filmdragerade tablett
Atorvastatin Accord 20 mg filmdragerade tablett
Atorvastatin Accord 40 mg filmdragerade tablett
Atorvastatin Accord 80 mg filmdragerade tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen med känd effekt

Atorvastatin Accord 10 mg filmdragerad tablett innehåller 23,38 mg laktosmonohydrat.
Atorvastatin Accord 20 mg filmdragerad tablett innehåller 46,76 mg laktosmonohydrat.
Atorvastatin Accord 40 mg filmdragerad tablett innehåller 93,52 mg laktosmonohydrat.
Atorvastatin Accord 80 mg filmdragerad tablett innehåller 187,04 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Atorvastatin Accord 10 mg filmdragerad tablett: Vita till benvita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter som är cirka 5,6 mm i diameter, präglade FUI på ena sidan och släta på den andra.

Atorvastatin Accord 20 mg filmdragerad tablett: Vita till benvita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter som är cirka 7,1 mm i diameter, präglade FU2 på ena sidan och slät på den andra.

Atorvastatin Accord 40 mg filmdragerad tablett: Vita till benvita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter som är cirka 9,6 mm i diameter, präglade FU3 på ena sidan och släta på den andra.

Atorvastatin Accord 80 mg filmdragerad tablett: Vita till benvita, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter som är cirka 12,1 mm i diameter, präglade FU4 på ena sidan och slät på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hyperkolesterolemia

Atorvastatin Accord 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 hyperkolesterolemia inkluderande familjär hyperkolesterolemia (heterozygot) eller kombinerad hyperlipidemi (motsvarande typ IIa och IIb i Fredricksons klassifikationssystem) när effekten av diet eller annan icke-farmakologisk behandling är otillräcklig.

Atorvastatin Accord är även indicerat för sänkning av total-C och LDL-C hos vuxna med homozygot familjär hyperkolesterolemia 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 korrigering av andra riskfaktorer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Innan behandling med Atorvastatin Accord inleds, skall patienten erhålla kolesterolssänkande 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 hyperkolesterolemia och kombinerad hyperlipidemi

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

Heterozygot familjär hyperkolesterolemia

Patienter bör starta med Atorvastatin Accord 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 gallsyrbindande medel kombineras med 40 mg atorvastatin en gång dagligen.

Homozygot familjär hyperkolesterolemia

Endast begränsade data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1).

Dosen atorvastatin till patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemia är 10-80 mg dagligen (se avsnitt 5.1). Atorvastatin ges som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t ex LDL-aferes) 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 Accord bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Atorvastatin Accord 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 hepatitis C eller letermovir som profylax mot cytomegalovirusinfektion samtidigt med atorvastatin ska dosen atorvastatin inte överstiga 20 mg/dag (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Användning av atorvastatin rekommenderas inte till patienter som tar letermovir samtidigt som

ciklosporin (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Äldre

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

Pediatrisk population

Hyperkolesterolemia

Ska 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 hyperkolesterolemia 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 hyperkolesterolemia (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 hyperkolesterolemia 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 Accord 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 Accord är kontraindicerat:

- vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpmämne 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.
- till patienter som behandlas med de antivirala läkemedlen glecaprevir/pibrentasvir mot hepatitis C.
- vid graviditet och amning samt hos kvinnor i fertil ålder som inte använder pålitligt preventivmedel (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

I ett fåtal fall har statiner rapporterats inducera eller förvärra redan befintlig myasthenia gravis eller okulär myasteni (se avsnitt 4.8). Atorvastatin Accord ska sättas ut om symtomen förvärras. Återkomst av besvären har rapporterats när samma eller en annan statin (åter)insattes.

Nedsatt leverfunktion

Leverfunktionsprover skall tas innan behandling inleds och därefter med regelbundna intervall. Patienter som utvecklar symptom som tyder på leverskada skall undersökas med avseende på leverfunktionen. Patienter som utvecklar förhöjda transaminasvärdet 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 Accord (se avsnitt 4.8).

Atorvastatin Accord bör användas med försiktighet hos patienter med betydande alkoholintag och/eller

leversjukdom i anamnesen.

Stroke-prevention genom aggressiv reduktion av kolesterolnivåer (SPARCL)

Vid en post-hoc-analys av subtyper av stroke hos patienter utan kranskärlssjukdom 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 förhöjd 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
- Hypothyroidism
- 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 nytt 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 symptom vilka orsakar dagliga besvär bör avbrytande av behandlingen övervägas, även om CK-förhöjningen är \leq 5 gånger ULN.
- Om symptomet försinner 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 rhabdomyolys diagnostiseras eller misstänks.

Samtidig behandling med andra läkemedel

Risken för rhabdomyolys 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, posaconazol, 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 hepatitis 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 får inte ges samtidigt med systemiska formuleringar av fusidinsyra eller inom 7 dagar efter avslutad behandling med fusidinsyra. Hos patienter för vilka användning av systemisk fusidinsyra bedöms vara nödvändig, ska statinbehandling sättas ut under hela behandlingstiden med fusidinsyra. Rhabdomyolys (inklusive några dödsfall) har rapporterats hos patienter som fått fusidinsyra i kombination med statiner (se avsnitt 4.5). Patienterna ska uppmanas att omedelbart uppsöka läkare om de får symptom på svaghet, smärta eller ömhet i muskler.

Behandlingen med statiner kan återupptas sju dagar efter den sista dosen fusidinsyra. I undantagsfall, då långvarig behandling med fusidinsyra krävs, t.ex. för behandling av svåra infektioner, ska behovet av samtidig behandling med Atorvastatin Accord och fusidinsyra endast övervägas från fall till fall och under noggrann medicinsk övervakning.

Risken för myopati och/eller rhabdomyolys kan öka vid samtidig administrering av HMG-CoA-reduktashämmare (t.ex. atorvastatin) och daptomycin (se avsnitt 4.5). Det bör övervägas att tillfälligt avbryta behandlingen med Atorvastatin Accord hos patienter som tar daptomycin om inte nyttan med samtidig administrering överväger riskerna. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska kreatinkinasvärdet mätas 2–3 gånger per vecka och patienterna ska övervakas noga med avseende på tecken och symptom som kan motsvara myopati.

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, viktminskning 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/m²; förhöjda triglycerider; hypertension) ska övervakas kliniskt och biokemiskt enligt gällande föreskrifter.

Pediatrisk 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).

Hjälpmännen

Atorvastatin Accord innehåller laktos.

Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör ej använda detta läkemedel.

Atorvastatin Accord innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenhet, 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 bröstdäckercancerresistensprotein (BCRP), vilket kan begränsa atorvastatins absorption i tarmen och utsöndring via gallan (se avsnitt 5.2).

Samtidig administrering av läkemedel som hämmar CYP3A4 eller transportproteiner kan leda till ökad plasmakoncentration av atorvastatin och en ökad risk för myopati. Risken kan också öka vid samtidig administrering av atorvastatin och andra läkemedel med potential att orsaka myopati, såsom fibrinsyraderivat och ezetimib (se avsnitt 4.3 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, itrakonazol, posaconazol, vissa antivirala läkemedel för behandling av HCV (t.ex. elbasvir/grazoprevir) och hiv-proteashämmare där ibland ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) bör om möjligt undvikas. I fall då samtidig administrering av dessa läkemedel och atorvastatin inte kan undvikas, bör en lägre start- och maximaldos av atorvastatin övervägas och lämplig klinisk uppföljning av patienten rekommenderas (se tabell 1).

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

CYP3A4-inducerare

Samtidig behandling med atorvastatin och inducerare av cytokrom P450 3A (t ex efavirenz, rifampicin, Johannesört) kan leda till en varierande minskning av plasmakoncentrationerna av

atorvastatin. På grund av den dubbla interaktionsmekanismen hos rifampicin (cytokerom P450 3A-induktion samt hämning av transportproteinet OATP1B1 i hepatocyterna), rekommenderas att atorvastatin och rifampicin intas vid ett och samma tillfälle, eftersom intag av atorvastatin efter administrering av rifampicin har associerats med en signifikant minskning av plasmakoncentrationerna av atorvastatin. Effekten av rifampicin på 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. Ciklosporin 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 behandling med systemisk fusidinsyra och statiner. Mekanismen för denna interaktion (huruvida den är farmakodynamisk eller farmakokinetisk eller bådadera) är ännu okänd. Rabdomyolys (inklusive några dödsfall) har rapporterats hos patienter som fått denna kombination.

Om behandling med systemisk fusidinsyra är nödvändig, ska behandlingen med atorvastatin sättas ut under hela behandlingstiden med fusidinsyra (se avsnitt 4.4).

Kolkicin

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

Daptomycin

Fall av myopati och/eller rabdomyolys har rapporterats vid samtidig administrering av HMG-CoA-

reduktashämmare (t.ex. atorvastatin) och daptomycin. Om samtidig administrering inte kan undvikas rekommenderas lämplig klinisk övervakning (se avsnitt 4.4).

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 förvarande 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 barn är inte känd. Ovanstående interaktioner hos vuxna samt varningarna i avsnitt 4.4 skall beaktas hos barn.

Läkemedelsinteraktioner

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

Samtidigt administrerade läkemedel och dosering	Atorvastatin		
	Dos (mg)	AUC-kvot ^{&}	Klinisk rekommendation [#]
Tipranavir 500 BID / Ritonavir 200 mg BID, 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. Klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Telaprevir 750 mg q8h, 10 dagar	20 mg, SD	7,9	
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dag, stabil dos	10 mg OD i 28 dagar	8,7	
Lopinavir 400 mg BID / Ritonavir 100 mg BID, 14 dagar	20 mg OD i 4 dagar	5,9	I fall då samtidig administrering med atorvastatin är nödvändig, rekommenderas lägre underhållsdoser av atorvastatin. Vid atorvastatin-doser som överstiger 20 mg,
Klaritromycin 500 mg BID, 9 dagar	80 mg OD i 8 dagar	4,5	

			rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Saquinavir 400 mg BID / Ritonavir (300 mg BID från dag 5-7, ökas till 400 mg BID på dag 8), dag 4-18, 30 minuter efter dosering med atorvastatin	40 mg OD i 4 dagar	3,9	I 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 BID / Ritonavir 100 mg BID, 9 dagar	10 mg OD i 4 dagar	3,4	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dagar	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID / Ritonavir 100 mg BID, 14 dagar	10 mg OD i 4 dagar	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dagar	10 mg OD i 4 dagar	2,3	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dagar	10 mg OD i 28 dagar	1,74	Ingen särskild rekommendation
Grapefruktjuice, 240 ml OD *	40 mg, SD	1,37	Samtidigt intag av stora mängder grapefruktjuice och atorvastatin rekommenderas inte.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dagar	40 mg, SD	1,51	Efter behandlingsstart eller efter dosjusteringar av diltiazem, rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Erytromycin 500 mg QID, 7 dagar	10 mg, SD	1,33	Lägre maximaldos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Amlodipin 10 mg, singeldos	80 mg, SD	1,18	Ingen särskild rekommendation.
Cimetidin 300 mg QID, 2 veckor	10 mg OD i 2 veckor	1,00	Ingen särskild rekommendation.

Kolestipol 10 g BID, 24 veckor	40 mg OD i 8 veckor	0,74**	Ingen särskild rekommendation.
Antacida-suspension med magnesium och aluminiumhydroxid, 30 ml QID, 17 dagar	10 mg OD i 15 dagar	0,66	Ingen särskild rekommendation.
Efavirenz 600 mg OD, 14 dagar	10 mg i 3 dagar	0,59	Ingen särskild rekommendation.
Rifampicin 600 mg OD, 7 dagar (samtidig administrering)	40 mg SD	1,12	Om samtidig administrering inte kan undvikas, rekommenderas klinisk uppföljning samt att atorvastatin och rifampicin intas vid ett och samma tillfälle.
Rifampicin 600 mg OD, 5 dagar (separerade doser)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dagar	40 mg SD	1,35	Lägre startdos och klinisk uppföljning av dessa

			patienter rekommenderas.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dagar	40 mg SD	1,03	Lägre startdos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Boceprevir 800 mg TID, 7 dagar	40 mg SD	2,3	Lägre startdos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas. Dygnsdosen av atorvastatin ska inte överstiga 20 mg vid samtidig administrering av boceprevir.
Glecaprevir 400 mg OD/ pibrentasvir 120 mg OD, 7 dagar	10 mg OD i 7 dagar	8,3	Administrering samtidigt med produkter som innehåller glecaprevir eller pibrentasvir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Elbasvir 50 mg OD/ grazoprevir 200 mg OD, 13 dagar	10 mg SD	1,95	Dosen atorvastatin ska inte överstiga 20 mg dagligen vid administrering samtidigt med produkter som innehåller elbasvir eller grazoprevir.
Letermovir 480 mg OD, 10 dagar	20 mg SD	3,29	Dosen atorvastatin ska inte överstiga 20 mg dagligen vid administrering samtidigt med produkter som innehåller letermovir.

& 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 reduktashämmare 1,3-faldigt.

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

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

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

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

dagar	BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dagar		rekommendation
-------	---------------------------------------	--	----------------

- & Representerar kvoten för behandlingar (samtidigt administrerat läkemedel plus atorvastatin kontra enbart atorvastatin).
 * Samtidig administrering av flera doser av atorvastatin och fenazon visade låg eller ingen påvisbar effekt på clearance av fenazon.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör använda preventivmedel under behandlingen (se avsnitt 4.3).

Graviditet

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

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

Av dessa skäl bör Atorvastatin Accord inte användas av kvinnor som är gravida, försöker att bli gravida eller misstänker att de är gravida. Behandling med Atorvastatin Accord 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 Accord 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 Accord har försumbar påverkan på förmågan att framföra motorfordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I databasen för den kliniska placebo-kontrollerade atorvastatin-studien med 16 066 (8755 atorvastatin vs 7311 placebo) patienter som behandlades under i genomsnitt på 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer

Vanliga: nasofaryngit.

Blod och lymfssystemet

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, smakrubbningar, amnesi.

Sällsynta: perifer neuropati.

Ingen känd frekvens: myasthenia gravis.

Ögon

Mindre vanliga: dimsyn.

Sällsynta: synrubbningar.

Ingen känd frekvens: okulär myasteni.

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: tinnitus.

Mycket sällsynta: hörselnedsättning.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Vanliga: faryngolaryngeal smärta, epitaxis.

Magtarmkanalen

Vanliga: förstopning, 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.

Blodkärl

Sällsynt: vaskulit.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: nässelutslag, hudutslag, klåda, alopeci.

Sällsynta: angioneurotiskt ödem, vesikulära utslag inklusive erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk hudnekroly, likenoid läkemedelsreaktion.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: myalgi, ledvärk, smärta i armar och ben, muskelryckningar, ledsvullnad, ryggvärk.

Mindre vanliga: nacksmärta, muskelsvaghet.

Sällsynta: myopati, myosit, rhabdomyolys, muskelruptur, tendonopati, ibland med ruptur som komplikation.

Mycket sällsynta: lupusliknande syndrom.

Ingen känd frekvens: immunmedierad nekrotiserande myopati (se avsnitt 4.4).

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket sällsynta: gynekomasti.

Allmänna symtom

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 reduktashämmare har förhöjda serumtransaminasvärdet 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 reduktashämmare. Nivåer över 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet sågs hos 0,4 % av de patienter som behandlats med atorvastatin (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk 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 pediatriska 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/m²; förhöjda triglycerider; hypertension i anamnesen).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdosering

Specifik behandling vid överdosering av atorvastatin saknas. I händelse av överdos bör patienten behandlas symptomatiskt 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 reduktashämmare, ATC-kod: C10AA05

Atorvastatin är en selektiv, kompetitiv hämmare av HMG-CoA reduktas, det hastighetsbegränsande enzym som omvandlar 3-hydroxi-3-metyl-glutaryl-CoA till mevalonat, en prekursor till olika steroler, däribland kolesterol. Triglycerider och kolesterol i levern inkorporeras i Very Low Density Lipoprotein (VLDL), utsöndras i plasma och transporteras till perifer vävnad. Low Density Lipoprotein (LDL) bildas från VLDL och kataboliseras primärt via receptorer med hög affinitet för LDL.

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

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 hyperkolesterolemji, 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 A1. Likartad effekt uppnås hos patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemji, icke-familjära former av hyperkolesterolemji, 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 hyperkolesterolemji

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 hyperkolesterolemji-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, dubbeldobra, jämförande multicenterstudie, utfördes IVUS vid baseline och efter 18 månader hos 502 patienter. I atorvastatingruppen (n=253) förekom ingen progress av ateroskleros.

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

I atorvastatingruppen reducerades LDL-C till ett medelvärde av $2,04 \text{ mmol/l} \pm 0,8$ ($78,9 \text{ mg/dl} \pm 30$) från baseline-värdet $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 28$). I pravastatingruppen reducerades LDL-C till ett medelvärde av $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($110 \text{ mg/dl} \pm 26$) från baselinevärdet $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 26$) (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 extrapolas 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 3086 patienter (atorvastatin n=1538, placebo n=1548) med akut koronart syndrom (inkluderande hjärtinfarkt utan Q-våg eller instabil angina). Behandlingen initierades under den akuta fasen 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 överensstämmende 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, dubbeldobra, 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 $\leq 6,5 \text{ mmol/l}$ (251 mg/dl). Alla patienter hade åtminstone 3 av de predefinierade kardiovaskulära riskfaktorerna; manligt kön, ≥ 55 års ålder, rökning, diabetes,

kranskärlssjukdom hos en släkting i första ledet, TC:HDL-C > 6, perifer vaskulär sjukdom, vänsterkammarhypertrofi, tidigare cerebrovaskulär händelse, specifik EKG-abnormalitet, proteinuri/albuminuri. Inte alla inkluderade patienter ansågs ha en hög risk för en första kardiovaskulär händelse.

Patienter behandlades med antihypertensiv terapi (antingen amlodipin eller atenololbaserad behandling) och antingen atorvastatin 10 mg dagligen (n=5168) eller placebo (n=5137).

Den absoluta och relativa riskreduktionen med atorvastatin var enligt följande:

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

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

Total mortalitet och kardiovaskulär mortalitet reducerades inte signifikant (185/212 händelser, p=0,17 och 74/82 händelser, p=0,51). I subgruppsanalys av kön (81 % män, 19 % kvinnor) sågs en fördelaktig effekt av atorvastatin hos män men kunde inte bekräftas hos kvinnor, möjligen på grund av det låga antalet händelser i gruppen kvinnor. Den totala och kardiovaskulära mortaliteten var numeriskt högre hos kvinnliga patienter (38/30 och 17/12), men 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 ≤ 4,14 mmol/l (160 mg/dl) och TG ≤ 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=1428) eller placebo (n=1410) under 3,9 år (medianvärde).

Den absoluta och relativa riskreduktionen med atorvastatin var enligt följande:

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

Stroke (Fatal och icke-fatal)	48 %	21/39	1,3 %	0,0163
-------------------------------	------	-------	-------	--------

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

CABG = kranskärlskirurgi

PTCA = perkutan transluminal kranskärlsangioplastik.

Ingen skillnad sågs i behandlingseffekt avseende patientens kön, ålder eller baselinevärdet av LDL-C. En fördelaktig trend sågs avseende mortalitetsförekomsten (82 dödsfall i placebogruppen/61 dödsfall i atorvastatingruppen, p=0,592).

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 4731 patienter utan kranskärlssjukdom (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 % (216/2365) för atorvastatin jämfört med 8,9 % (211/2366) för placebo.

Vid en post-hoc analys reducerade atorvastatin 80 mg incidensen av ischemisk stroke (218/2365, 9,2 % vs 274/2366, 11,6 %, p=0,01) och ökade incidensen av hemorragisk stroke (55/2365, 2,3 % vs 33/2366, 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 hyperkolesterolemia 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 hyperkolesterolemia och ett LDL-C-värde om ≥ 4 mmol/l vid baseline. Totalt 39 barn och ungdomar i åldrarna 6-17 år inkluderades i studien. Kohort A omfattade 15 barn i åldrarna 6-12 år i Tannerstadium 1. Kohort B omfattade 24 barn i åldrarna 10-17 år i Tannerstadium ≥ 2 .

I Kohort A gavs initialt 5 mg av atorvastatin dagligen som tugitablett och i Kohort B gavs 10 mg dagligen av en tabletteredning. 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 (tuggtablett) hos barn under 10 år. Barn från 10 år och uppåt började med 10 mg atorvastatin (en gång dagligen). Alla barn kunde titreras till högre doser för att nå ett mål på < 3,35 mmol/l LDL-C. Den genomsnittliga, viktade dosen för barn i åldern 6-9 år var 19,6 mg och den genomsnittliga, viktade dosen för barn från 10 år och uppåt var 23,9 mg.

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

Data var förenliga med ingen läkemedelseffekt på någon av parametrarna för tillväxt och utveckling (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 hyperkolesterolem (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 cholesterol-C; HDL-C = high density lipoprotein cholesterol-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 hyperkolesterolem hos barn i åldrarna 10-17 år

I en dubbelblind, placebokontrollerad studie, följt av en öppen fas, randomiseras 187 pojkar och postmenarkeala flickor i åldrarna 10-17 år (medelålder 14,1 år) med heterozygot familjär hyperkolesterolem eller svår hyperkolesterolem 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 (spänvidd 1,81-6,26 mmol/l) uppnåddes i atorvastatin-gruppen, jämfört med 5,91 mmol/l (spänvidd 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 hyperkolesterolem 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 hyperkolesterolem (inklusive homozygot hyperkolesterolem) fick 46 barn behandling med atorvastatin som titreras med hänsyn till

behandlingssvaret (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.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

Distributionsvolymen är 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 reduktion motsvarande den för atorvastatin. Cirka 70 % av cirkulerande HMG-CoA reduktashämmande aktivitet kan tillskrivas aktiva metaboliter.

Eliminering

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 bröstdäckare resistensprotein (BCRP), vilket kan begränsa atorvastatins absorption i tarmen och utsöndring via gallan.

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

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.

Pediatrisk population

I en öppen 8-veckorsstudie på barn i åldrarna 6-17 år, i Tannerstadium 1 (n=15) och Tannerstadium ≥2 (n=24), med heterozygot familjär hyperkolesterolemia och ett LDL-C-värde vid baseline om ≥ 4 mmol/L, fick patienterna atorvastatin i form av tuggtablett 5 mg eller 10 mg respektive filmdragerade tablett 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).

SLOC1B1-polymorfism

Levern upptag av alla HMG-CoA reduktashämmare inklusive atorvastatin, involverar OATP1B1-transportören. Hos patienter med SLC01B1-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 karcinogen hos råtta, men höga doser hos mus (vilket resulterade i 6-11 faldig ökning av AUC 0-24 timmar som nåddes hos mänsklig vid den högsta rekommenderade dosen) visade hepatocellulära adenom hos herrar och hepatocellulära carcinom hos honor.

Det finns belägg från djurexperimentella studier att HMG-CoA reduktashämmare kan påverka utvecklingen hos embryon och foster. Atorvastatin visade ingen effekt på fertiliteten och var inte teratogen hos råtta, kanin och hund, ändå sågs fetal toxicitet vid maternellt toxiska doser hos råtta och kanin. Utvecklingen av råttans avkomma försenades och den post-natala överlevnaden minskade då mödrarna exponerats för höga doser av atorvastatin. Det finns belägg för placentapassage hos råtta. Hos råtta 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 hjälpmännen

Tablettkärna

Kalciumkarbonat
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Hydroxipropylcellulosa
Polysorbat 80
Magnesiumstearat

Dragéhölje

Hypromellos 2910
Makrogol 8000
Titandioxid (E 171)
Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/Al/PVC-Al blisterförpackningen om 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, och 100 filmdragerade tablettter.
Sjukhusförpackningar om 50, 84, 100, 200 (10 x 20) eller 500 filmdragerade tablettter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Ingå särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederlanderna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 33946
20 mg: 33947
40 mg: 33948

80 mg: 33949

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10.11.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.10.2024