

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atorbir 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Atorbir 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Atorbir 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg atorvastatiinia (kalsiumtrihydraattina).

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25,9 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg atorvastatiinia (kalsiumtrihydraattina).

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 51,8 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg atorvastatiinia (kalsiumtrihydraattina).

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 103,6 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

### *10 mg kalvopäällysteinen tabletti:*

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella kaiverrus ”A10” ja toisella puolella ei mitään merkintöjä.

### *20 mg kalvopäällysteinen tabletti:*

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella kaiverrus ”A20” ja toisella puolella jakouurre.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### *40 mg kalvopäällysteinen tabletti:*

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella kaiverrus ”A40” ja toisella puolella ristiurre.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Hyperkolesterolemia

Atorbir on tarkoitettu plasman suurentuneiden kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli-, apolipoproteiini B- ja triglyseridipitoisuuksien pienentämiseen ruokavaliohoitoon yhdistettynä aikuisille, nuorille sekä

10 –vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille, joilla on primaarinen hyperkolesterolemia, mukaan lukien familiaalinen hyperkolesterolemia (heterotsygoottinen muoto) tai kombinoitunut (sekamuotoinen) hyperlipidemia (Fredricksonin luokitus, tyypit IIa ja IIb), kun ruokavalion muutoksilla ja muilla lääkkeettömillä keinoilla ei ole saavutettu riittävää vastetta.

Atorbir on tarkoitettu myös kokonaiskolesteroli- ja LDL-kolesteroliarvojen alentamiseen aikuisille, joilla on homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia, muiden lipidiarvoja alentavien hoitojen (kuten LDL-afereesin) liitännäishoitona tai kun tällaiset hoidot eivät ole mahdollisia.

#### Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

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

## **4.2 Annostus ja antotapa**

### Annostus

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

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

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

### Primaarinen hyperkolesterolemia ja kombinoitunut (sekamuotoinen) hyperlipidemia

Suurimmalle osalle potilaista Atorbirin 10 mg:n annos kerran vuorokaudessa on riittävä. Hoitovaste nähdään yleensä 2 viikon kuluessa ja enimmäisvaste saavutetaan tavallisesti 4 viikossa. Hoitovaste säilyy pitkäaikaishoidossa.

### Heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

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

### Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Tietoja valmisteen käytöstä on vähän (ks. kohta 5.1)

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

### Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

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

### Samanaikainen anto muiden lääkkeiden kanssa

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

Annosmuutos ei ole tarpeen (ks. kohta 4.4).

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### lääkkäät potilaat

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

#### Pediatriset potilaat

##### *Hyperkolesterolemia*

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

10 vuoden ikäisille ja sitä vanhemmille heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastaville potilaille suositeltu aloitusannos on 10 mg vuorokaudessa (ks. kohta 5.1). Annosta voidaan nostaa 80 mg:aan vuorokaudessa, vasteen ja siedettävyyden mukaan. Annokset tulee säätää yksilöllisesti suositellun hoitotavoitteen mukaisesti.

Annostusmuutokset on tehtävä 4 viikon tai sitä pitemmin välein. Aikuisilla tehdyistä tutkimuksista saadut tutkimustulokset sekä heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavilla lapsilla tehdyistä tutkimuksista saadut vähäiset kliiniset tulokset tukevat annoksen nostamista 80 mg:aan päivässä (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

6–10-vuotiailla heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavilla lapsilla tehdyistä avoimista tutkimuksista on saatu vain vähän turvallisuutta ja tehoa koskevia tietoja. Atorvastatiinia ei ole tarkoitettu alle 10-vuotiaiden potilaiden hoitoon. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Muut valmistemuodot / vahvuudet voivat soveltua paremmin tälle potilasryhmälle.

#### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Atorbir on vasta-aiheista potilaalle:

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

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

### Maksavaikutukset

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

Atorbirin käytössä on noudatettava varovaisuutta potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia ja/tai joilla on aiemmin todettu maksasairaus.

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

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

### Luustolihasvaikutukset

Kuten muutkin HMG-CoA-reduktaasin estäjät, atorvastatiini saattaa joissakin harvinaisissa tapauksissa vaikuttaa luustolihasiin ja aiheuttaa lihaskipua, lihastulehduksen ja lihassairauden, joka saattaa edetä rhabdomyolyyksiksi. Rhabdomyolyyksi on mahdollisesti hengenvaarallinen tila, jolle on tunnusomaista huomattavasti suurentunut kreatiini-kinaasiarvo (yli 10 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi), myoglobinemia ja myoglobinuria, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan.

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

### Ennen hoitoa

Atorvastatiinin määräämisessä on noudatettava varovaisuutta potilaille, joilla on rhabdomyolyyksille altistavia tekijöitä. Potilaan kreatiini-kinaasiarvo on mitattava ennen statiinihoidon aloittamista seuraavissa tapauksissa:

- munuaisten vajaatoiminta
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- potilaalla tai suvussa on ollut perinnöllisiä lihassairauksia
- potilaalla on ollut statiinin tai fibraatin aiheuttamaa lihastoksisuutta
- potilaalla on ollut maksasairaus ja/tai hän käyttää runsaasti alkoholia
- jos potilas on yli 70-vuotias, mittauksen tarpeellisuutta on arvioitava sen mukaan, onko hänellä muita rhabdomyolyyksille altistavia tekijöitä
- tilanteet, joissa lääkeaineen pitoisuus plasmassa voi suurentua kuten yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5) ja erityispotilasryhmät, genettiset alaryhmät mukaan lukien (ks. kohta 5.2).

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

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

### Kreatiinikinaasin määrittäminen

Kreatiinikinaasia (S-CK) ei pidä mitata heti raskaan fyysisen rasituksen jälkeen eikä myöskään, jos suurentuneelle S-CK-arvolle on jokin muu selitys, koska tällöin on vaikea arvioida määrittämyksen tulosta. Jos S-CK-arvo on 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 hänelle ilmenee lihaskipua, -kouristuksia tai -heikkoutta erityisesti, jos niihin liittyy huonovointisuutta tai kuumetta
- Jos tällaisia oireita ilmenee atorvastatiinihoidon aikana, potilaan S-CK-arvo on mitattava. Jos arvo on merkitsevästi suurentunut (yli 5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi), hoito on lopetettava.
- Jos lihasoireet ovat voimakkaita ja aiheuttavat päivittäistä haittaa, on hoidon lopettamista harkittava, vaikka S-CK-arvo olisi enintään 5 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempi.
- Jos oireet häviävät ja S-CK-arvo palautuu normaaliksi, voidaan harkita atorvastatiinihoidon aloittamista uudelleen tai vaihtoehdoisen statiinihoidon aloittamista pienimmällä annoksella ja tarkassa seurannassa.
- Atorvastatiinihoito on lopetettava, jos S-CK-arvo suurenee kliinisesti merkitsevästi (yli 10 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi) tai jos potilaalla todetaan tai epäillään olevan rhabdomyolyyysi.

### Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

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

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

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

Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen seitsemän päivän kuluttua fusidiinihapon viimeisestä annoksesta.

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

#### Pediatriset potilaat

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

#### Interstitiaalinen keuhkosairaus

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

#### Diabetes mellitus

On merkkejä siitä, että statiinit luokkavaikutuksenaan nostaisivat verensokeria ja joillekin riskiryhmään kuuluville potilaille aiheuttaisivat hyperglykemian, johon tarvitaan tavanomaista diabeteksen hoitoa. Suotuisat verisuonivaikutukset kuitenkin ylittävät diabetesriskin, eikä tämän vuoksi ole syytä lopettaa statiinihoitoa. Riskipotilaita (paastoverensokeri 5.6 – 6.9 mmol/l, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että laboratoritutkimuksin kansallisten hoitosuosituksen mukaan.

#### Apuaineet

Atorbir-valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Atorbir-valmiste sisältää natriumia. Se sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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

#### Samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden vaikutus atorvastatiiniin

Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) vaikutuksesta ja on maksan kuljettajien, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi 1B1:n (OATP1B1) ja 1B3:n (OATP1B3), substraatti. Atorvastatiinin metaboliitit ovat OATP1B1:n substraatteja. Atorvastatiini on tunnistettu myös monilääkeresistenssiin liittyvän proteiini 1:n (MDR1) ja rintasyöväälle resistentin proteiinin (BCRP) substraatiksi, mikä saattaa rajoittaa atorvastatiinin imeytymistä suolistosta ja puhdistumaa sapen kautta (ks. kohta 5.2). CYP 3A4:n tai kuljettajaproteiinien estäjien samanaikainen anto voi suurentaa atorvastatiinipitoisuutta plasmassa ja lisätä myopatian riskiä. Riski voi suurentua myös, kun atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti muiden myopatiaa aiheuttavien lääkeaineiden, kuten fibraattien ja etsetimibin, kanssa (ks. kohta 4.4).

#### CYP3A4:n estäjät

Voimakkaiden CYP 3A4:n estäjien on osoitettu johtavan merkitsevästi suurentuneisiin atorvastatiinipitoisuuksiin (ks. Taulukko 1 ja yksityiskohtaiset tiedot seuraavassa). Voimakkaiden CYP 3A4:n estäjien (esim. siklosporiini, telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, joskin HCV:n hoidossa käytettävät viruslääkkeet (esim. elbasviiri/gratsopreviiri) ja eräät HIV-proteaasin estäjät, mukaan lukien ritonaviiri, lopinaviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, darunaviiri, jne.) samanaikaista antoa on mahdollisuuksien mukaan vältettävä. Jos näiden lääkkeiden ja atorvastatiinin samanaikaista antoa ei

voida välttää, on harkittava atorvastatiinin aloitusannoksen ja enimmäisannoksen pienentämistä ja potilaan asianmukaista kliinistä seurantaa suositellaan (ks. Taulukko 1).

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

#### CYP3A4:n indusoijat

Sytokromi P450 3A:n indusoijien (esim. efavirensi, rifampisiini, mäkikuisma) ja atorvastatiinin samanaikainen anto voi pienentää atorvastatiinipitoisuuksia plasmassa vaihtelevasti. Rifampisiinilla on kaksinainen yhteisvaikutusmekanismi (se toisaalta indusoi sytokromi P4503A4:ää, toisaalta estää heptosyyttien OATP1B1-sisäänkuljettajaproteiinia). Tästä syystä on suositeltavaa antaa atorvastatiini ja rifampisiini samanaikaisesti, sillä kun atorvastatiini on annettu viivästyneesti rifampisiinin jälkeen, plasman atorvastatiinipitoisuus on pienentynyt merkittävästi. Rifampisiinin vaikutusta atorvastatiinipitoisuuksiin heptosyyteissä ei kuitenkaan tunneta ja jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, lääkityksen tehoa tulisi seurata huolellisesti.

#### Kuljettajien estäjät

Kuljettajaproteiinien estäjät (esim. siklosporiini, letermoviiri) voivat suurentaa systeemistä atorvastatiinialtistusta (ks. Taulukko 1). Maksan kuljettajaproteiinien estämisen vaikutuksia atorvastatiinipitoisuuksiin heptosyyteissä ei tunneta. Jos samanaikaista antoa ei voida välttää, annoksen pienentämistä ja potilaan kliinistä seurantaa vaikutuksen havaitsemiseksi suositellaan (ks. Taulukko 1).

Atorvastatiinin käyttöä ei suositella potilaille, jotka käyttävät letermoviiria samanaikaisesti siklosporiinin kanssa.

#### Gemfibrotsiili/fibriinihappojohdannaiset

Pelkkien fibraattien käyttöön on toisinaan liittynyt lihastapahtumia, mukaan lukien rbdomyolyysia. 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 rbdomyolyysi. 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 farmakodynaaminen vai farmakokineettinen, vai sekä että) ei vielä tunneta. Rabdomyolyysia (mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia) on raportoitu tätä yhdistelmää saaneilla potilailla.

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

### Kolkisiini

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

### Atorvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettuihin lääkkeisiin

#### Digoksiini

Toistuvasti otettujen digoksiiniannosten ja 10 mg atorvastatiiniannosten samanaikainen anto suurensi plasman vakaan tilan digoksiinipitoisuuksia hieman. Digoksiinilla hoidettuja potilaita on seurattava asianmukaisesti.

#### Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

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

#### Varfariini

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilaat saivat jatkuvaa varfariinilääkitystä, 80 mg:n atorvastatiiniannos kerran vuorokaudessa varfariinin kanssa aiheutti protrombiiniajan pienen, noin 1,7 sekunnin, lyhentymisen hoidon 4 ensimmäisen päivän aikana. Arvot palautuivat normaalitasolle 15 päivän kuluessa atorvastatiinihoidon aloittamisesta. Vaikka veren hyytymiseen liittyviä, kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia on ilmoitettu vain hyvin harvinaisissa tapauksissa, protrombiiniaika on määritettävä kumariiniantikoagulanttilääkitystä saavalle potilaalle ennen atorvastatiinihoidon aloittamista ja riittävän usein hoidon alkuaikana, jotta voidaan varmistua ettei protrombiiniajassa tapahdu merkitseviä muutoksia. Kun stabiili protrombiiniaika on saavutettu, voidaan protrombiiniajan määrittämisessä siirtyä samanlaisiin määritysväleihin 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 pediatriisilla potilailla ei tiedetä. Yllä mainitut aikuisilla havaitut yhteisvaikutukset ja kohdassa 4.4 mainitut varoitukset on huomioitava pediatria potilaita hoidettaessa.

#### Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Taulukko 1: Samanaikaisesti annettujen lääkkeiden vaikutus atorvastatiinin farmakokinetiikkaan

Samanaikaisesti annettu lääke	Atorvastatiini
-------------------------------	----------------



ja lääkeannos	Annos (mg)	AUC-suhde <sup>&amp;</sup>	Kliininen suositus <sup>#</sup>
Tipranaviiri 500 mg x 2/vrk / ritonaviiri 200 mg x 2/vrk, 8 vrk ajan (päivät 14–21)	40 mg päivänä 1, 10 mg päivänä 20	9,4	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, atorvastatiiniannos ei saa ylittää 10 mg/vrk. Näille potilaille suositellaan kliinistä seurantaa.
Telapreviiri 750 mg 8 tunnin välein, 10 vrk	20 mg, kerta- annos	7,9	
Siklosporiini 5,2 mg/kg/vrk, vakaa annos	10 mg x 1, 28 päivän ajan	8,7	
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).
Lopinaviiri 400 mg x 2/vrk / ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	20 mg x 1, 4 vrk ajan	5,9	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, suositellaan pienempää atorvastatiinin ylläpitoannosta. Jos atorvastatiiniannos on suurempi kuin 20 mg, potilaille suositellaan kliinistä seurantaa.
Klaritromysiini 500 mg x 2/vrk, 9 vrk ajan	80 mg x 1, 8 vrk ajan	4,5	
Sakinaviiri 400 mg x 2/vrk /ritonaviiri (300 mg x 2/vrk päivästä 5–7 alkaen, lisätty 400 mg:aan x 2/vrk päivänä 8), päivinä 4–18, 30 minuuttia atorvastatiinin annon jälkeen	40 mg x 1, 4 vrk ajan	3,9	
Darunaviiri 300 mg x 2/vrk/ ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 9 vrk ajan	10 mg x 1, 4 vrk ajan	3,4	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, suositellaan pienempää atorvastatiinin ylläpitoannosta. Jos atorvastatiiniannos on suurempi kuin 40 mg, potilaille suositellaan kliinistä seurantaa.
Itrakonatsoli 200 mg x 1, 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, 4 vrk ajan	2,5	
Fosamprenaviiri 1 400 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	10 mg x 1, 4 vrk ajan	2,3	
Nelfinaviiri 1 250 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	10 mg x 1, 28 vrk ajan	1,74	Ei erityistä suositusta.
Greippimehu, 240 ml x 1/vrk *	40 mg, kerta- annos	1,37	Atorvastatiinin ja suurien greippimehumäärien samanaikaista nauttimista ei suositella.
Diltiatseemi 240 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	40 mg, kerta- annos	1,51	Diltiatseemihoidon aloittamisen tai annostusmuutosten jälkeen suositellaan potilaan asianmukaista kliinistä seurantaa.
Erytromysiini 500 mg x 4, 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, 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.
Magnesium- ja alumiinihydroksideja sisältävät antasidususpensiot, 30 ml x 4, 17 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 15 vrk ajan	0,66	Ei erityistä suositusta.
Efavirentsi 600 mg x 1/vrk, 14 vrk	10 mg 3 vrk ajan	0,59	Ei erityistä suositusta.
Rifampisiini 600 mg x 1/vrk, 7 vrk (samanaikaisesti)	40 mg kerta-annos	1,12	Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, atorvastatiinin samanaikaista antoa rifampisiinin kanssa ja potilaan kliinistä seurantaa suositellaan.
Rifampisiini 600 mg x 1/vrk, 5 vrk (eri aikoina)	40 mg kerta-annos	0,20	
Gemfibrotsiili 600 mg x 2/vrk, 7 vrk	40 mg kerta-annos	1,35	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seurantaa.
Fenofibraatti 160 mg x 1/vrk, 7 vrk	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.
Elbasviiri 50 mg x 1/vrk / gratsopreviiri 200 mg x 1/vrk, 13 vrk ajan	10 mg kertaannos	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 samanaikaisessa käytössä letermoviiriä sisältävien valmisteiden kanssa.

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

# Kliininen merkitys, ks. kohdat 4.4 ja 4.5.

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

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

Taulukko 2: Atorvastatiinin vaikutus samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Atorvastatiini ja lääkeannos	Samanaikaisesti annettu lääke		
	Lääke/annos (mg)	AUC-suhde <sup>&amp;</sup>	Kliininen suositus
80 mg x 1/vrk, 10 vrk ajan	Digoksiini 0,25 mg x 1/vrk, 20 vrk	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 - noretisteroni 1 mg - etinyyliestradioli 35 µg	1,28 1,19	Ei erityissuosituksia.
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.

<sup>&</sup> Kuvaa hoitojen suhdetta (samaa aikaan annettu lääke sekä atorvastatiini vs. atorvastatiini yksin).

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

#### 4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

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

##### Raskaus

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

Äidin atorvastatiinihoito saattaa 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 Atorbiria ei pidä käyttää raskaana oleville tai raskaaksi tuloa yrittäville naisille tai jos nainen epäilee olevansa raskaana. Atorbir -hoito on keskeytettävä raskauden ajaksi tai kunnes on varmistettu, ettei nainen ole raskaana (ks. kohta 4.3).

##### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa atorvastatiinilla ei todettu vaikutuksia miehen tai naisen hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

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

Atorbirilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

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

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

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

#### Infektiot

Yleinen: nasofaryngiitti.

#### Veri ja imukudos

Harvinainen: trombosytopenia.

#### Immuunijärjestelmä

Yleinen: allergiset reaktiot.

Hyvin harvinainen: anafylaksia.

#### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: hyperglykemia.

Melko harvinainen: hypoglykemia, painonnousu, ruokahaluttomuus.

#### Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: painajaiset, unettomuus.

#### Hermosto

Yleinen: päänsärky.

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

Harvinainen: perifeerinen neuropatia.

#### Silmät

Melko harvinainen: hämärtynyt näkö.

Harvinainen: näköhäiriöt.

### Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinainen: korvien soiminen.

Hyvin harvinainen: kuulonmenetys.

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: nielun ja kurkunpään kipu, nenäverenvuoto.

### Ruoansulatuselimistö

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

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

### Maksa ja sappi

Melko harvinainen: maksatulehdus.

Harvinainen: kolestaasi.

Hyvin harvinainen: maksan vajaatoiminta.

### Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen: nokkosihottuma, ihottuma, kutina, alopesia.

Harvinainen: angioedeema, rakkulaiset ihottumat erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi mukaan lukien.

### Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: lihaskipu, nivelkipu, raajakipu, lihaskouristukset, nivelten turvotus, selkäkipu.

Melko harvinainen: niskakipu, lihasheikkous.

Harvinainen: lihassairaus, lihastulehdus, rhabdomyolyyysi, lihasrepeämä, jännessairaus, jonka komplikaationa joskus jänteen repeämä.

Hyvin harvinainen: lupustyyppinen oireyhtymä.

Tuntematon: Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (ks. kohta 4.4)

### Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin harvinainen: gynekomastia.

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

### Tutkimukset

Yleinen: maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset, suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus.

Melko harvinainen: positiivinen tulos virtsan valkosoluestestissä.

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

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

### Pediatriset potilaat

Atorvastatiinilla hoidetuilla 10–17-vuotiailla pediatrisilla potilailla hättäväikutusprofiili oli yleisesti samankaltainen kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. Yleisimmät molemmissa ryhmissä havaitut

haittavaikutukset, riippumatta syy-seuraussuhteen arvioinnista, olivat infektiota. Mitään kliinisesti merkittävää vaikutusta kasvuun ja seksuaaliseen kypsyymiseen ei havaittu kolmen vuoden pituisessa tutkimuksessa yleisen kypsyymisen ja kehityksen arvioinnin, Tannerin luokituksen arvioinnin ja pituuden ja painon mittaamisen perusteella. Turvallisuus- ja siedettävyysofiofiili oli pediatriisilla potilailla samanlainen kuin atorvastatiinin tunnettu turvallisuusofiofiili aikuisilla potilailla.

Lääketurvatietokannassa on tiedot 520 pediatriisesta potilaasta, jotka saivat atorvastatiinia. Näistä 7 potilasta oli alle 6 –vuotiaita, 121 potilasta oli 6-9 –vuotiaita ja 392 potilasta oli 10-17 –vuotiaita.

Saatavilla olevan tiedon perusteella haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste lapsilla on samanlainen kuin aikuisilla.

Joidenkin statiinien on ilmoitettu aiheuttaneen seuraavia haittavaikutuksia:

- seksuaaliset toimintahäiriöt
- masennus
- harvoissa tapauksissa interstitiaalinen keuhkosairaus varsinkin pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.4).
- Diabetes mellitus: Esiintyvyys riippuu riskitekijöistä (paastoverensokeri  $\geq 5.6$  mmol/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Atorbirin yliannostukseen ei ole olemassa erityistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilasta on hoidettava oireenmukaisesti ja aloitettava tarvittaessa peruselintoimintoja tukeva hoito. Potilaalle on tehtävä maksan toimintakokeet ja seurattava hänen serumien kreatiinihinaasiarvojaan. Atorvastatiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin eikä hemodialyysin siksi odoteta merkitsevästi suurentavan atorvastatiinin puhdistumaa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

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

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

Atorvastatiini vähentää LDL:n tuotantoa ja LDL-partikkeleiden lukumäärää. Atorvastatiini lisää LDL-reseptoriaktiivisuutta voimakkaasti ja pitkäkestoisesti, mikä parantaa kiertävien LDL-partikkeleiden laatua.

Atorvastatiini pienentää LDL-kolesterolipitoisuutta tehokkaasti homotsygoottisessa familiaalisessa hyperkolesterolemiassa sellaisessa potilasryhmässä, jossa ei tavallisesti saada vastetta lipidejä alentavilla lääkevalmisteilla.

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

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

#### Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

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

#### Ateroskleroosi

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

Aterooman kokonaiseen mediaanimuutoksen (%) 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 päätapahtumiin (esim. revaskularisaation tarve, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, sepelvaltimotautikuolema).

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

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

Näiden kahden hoitoryhmän turvallisuus- ja siedettävyysprofiilit olivat toisiinsa verrattavat.

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

### Sepelvaltimotautikohtaus

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

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

### Sydän- ja verisuonitautien 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 rasisrintakipuun. Potilaiden kokonaiskolesteroliarvot olivat  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Kaikilla potilailla oli vähintään kolme seuraavista ennalta määritellyistä sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöistä: miessukupuoli, ikä  $\geq 55$  vuotta, tupakointi, diabetes, sepelvaltimotauti ensimmäisen asteen sukulaisella, kokonaiskolesteroli/HDL-kolesteroliarvo  $> 6$ , perifeerinen valtimosairaus, vasemman kammion hypertrofia, aiempi aivoverisuonitapahtuma, spesifinen EKG-poikkeavuus, proteinuria/albuminuria. Vain osalla tutkimukseen otetuista potilaista riski saada sydän- ja verisuonitautitapahtuma ensimmäisen kerran oli arvion mukaan suuri.

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

Atorvastatiinin vaikutus absoluuttisen ja suhteellisen riskin vähenemiseen:

Tapahtuma	Suhteellisen riskin vähenemä (%)	Tapahtumien määrä (atorvastatiini vs. lume)	Absoluuttisen riskin vähenemä <sup>1</sup> (%)	p-arvo
Kuolemaan johtava sepelvaltimotauti + kuolemaan johtamaton sydäninfarkti	36 %	100 vs. 154	1,1 %	0,0005



Sydän- ja verisuonitautitapahtumia ja revaskularisaatio-toimenpiteitä yhteensä	20 %	389 vs. 483	1,9 %	0,0008
Sepelvaltimotautitapahtumia yhteensä	29 %	178 vs. 247	1,4 %	0,0006

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

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

Atorvastatiinin vaikutusta kuolemaan johtavaan ja kuolemaan johtamattomaan sydän- ja verisuonitautiin arvioitiin myös satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Tutkimukseen osallistuneilla 40–75-vuotiailla 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	Suhteellisen riskin pieneneminen (%)	Tapahtumien määrä (atorvastatiini vs. lume)	Absoluuttisen riskin pieneneminen <sup>1</sup> (%)	p-arvo
Merkittävät sydän- ja verisuonitautitapahtumat (kuolemaan johtava ja kuolemaan johtamaton akuutti sydäninfarkti, oireeton sydäninfarkti, akuutti sepelvaltimotautikuolema, epästabili angina pectoris, CABG*, PTCA*, revaskularisaatio, aivohalvaus)	37 %	83 vs. 127	3,2 %	0,0010
Sydäninfarkti (kuolemaan johtava ja kuolemaan johtamaton akuutti sydäninfarkti, oireeton sydäninfarkti)	42 %	38 vs. 64	1,9 %	0,0070

Aivohalvaukset (kuolemaan johtavat ja kuolemaan johtamattomat)	48 %	21 vs. 39	1,3 %	0,0163
--	------	-----------	-------	--------

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

\*CABG = sepelvaltimon ohitusleikkaus; PTCA = sepelvaltimoiden pallolaajennus.

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

### Uusiutuva aivohalvaus

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

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

Post hoc -analyysin mukaan lumelääkkeeseen verrattuna 80 mg atorvastatiinia vähensi iskeemisen aivohalvauksen ilmaantuvuutta (218/2365, 9,2 % vs 274/2366, 11,6 %,  $p = 0,01$ ) ja lisäksi 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 lukuunainfarkti (20/708 atorvastatiiniryhmässä vs 4/701 lumelääkeryhmässä; riskisuhde 4,99; 95 % CI, 1,71–14,61), mutta toisaalta iskeemisen aivohalvauksen riski näillä potilailla pieneni (79/708 atorvastatiiniryhmässä vs 102/701 lumelääkeryhmässä; riskisuhde 0,76; 95 % CI, 0,57–1,02). On mahdollista, että aivohalvauksen kokonaisriski on suurentunut niillä potilailla, joilla on ollut ennen hoitoa lukuunainfarkti ja jotka saavat atorvastatiinia 80 mg/vrk.

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

### Pediatriset potilaat

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

8 viikkoa kestäneessä, avoimessa tutkimuksessa selvitettiin atorvastatiinin farmakokinetiikkaa, farmakodynamiikkaa, turvallisuutta ja siedettävyyttä lapsilla ja nuorilla, joilla oli geneettisesti varmistettu heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia ja joiden LDLkolesterolipitoisuus oli lähtötilanteessa  $\geq 4$  mmol/l. Tutkimukseen osallistui 39 lasta ja nuorta, jotka olivat iältään 6-17 vuotta.

Kohortti A:han kuului 15 lasta, jotka olivat 6-12 –vuotiaita ja joiden puberteettikehityksen aste oli I Tannerin luokituksen mukaan. Kohortti B:hen kuului 24 lasta, jotka olivat 10-17 –vuotiaita ja joiden puberteettikehityksen aste oli vähintään II Tannerin luokituksen mukaan.

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

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

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

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

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

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

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

*Heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia 10-17 -vuotiailla pediatriisilla potilailla*

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

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

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

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

Euroopan lääkevirasto (EMA) on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset atorvastatiinin käytöstä alle 6 vuoden ikäisille lapsille heterosygoottisen hyperkolesterolemian hoidossa tai alle 18 vuoden ikäisille lapsille homosygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian, kombinoituneen hyperkolesterolemian ja primaarisen hyperkolesterolemian hoidossa sekä sydän- ja verisuonitautitapahtumien 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 atorvastatiiniannokseen. Kalvopäällysteisen atorvastatiinitabletin biologinen hyötyosuus on 95–99 % oraaliliuokseen verrattuna. Atorvastatiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 12 %, ja HMG-CoA-reduktaasin estoaktiivisuuden systeeminen hyötyosuus on noin 30 %. Pienen systeemisen hyötyosuuden katsotaan johtuvan ruoansulatuskanavan limakalvolla tapahtuvasta presysteemisestä puhdistumasta ja/tai maksan ensikierron metaboliasta.

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

## Eliminaatio

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

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

## Erityisryhmät

### Iäkkäät potilaat

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

### Pediatriset potilaat

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

### Sukupuoli

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

### Munuaisten vajaatoiminta

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

### Maksan vajaatoiminta

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

### SLC1B1 polymorfismi

OATP1B1-sisäänkuljettajaproteiini osallistuu kaikkien HMG-CoA-reduktaasinestäjien, myös atorvastatiinin, soluunottoon hepatosyytteihin. Potilailla, joilla on SLC1B1 polymorfismi, on suurentunut atorvastatiinialtistuksen riski, mikä voi johtaa suurentuneeseen raskauden riskiin (ks. kohta 4.4). Polymorfisimi OATP1B1:tä koodaavassa geenissä (SLC1B1 c.521CC) liittyy 2,4-kertaiseen atorvastatiinialtistukseen (AUC) verrattuna henkilöihin, joilla ei ole tätä 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 mutageenisia eikä klastogeenisiä ominaisuuksia. Atorvastatiini ei ollut karsinogeeninen rotille, mutta hiirille annetut suuret annokset (jotka johtivat 6–11-kertaiseen altistukseen verrattuna ihmisellä todettuun altistukseen  $AUC_{0-24\text{ h}}$ , kun käytetään suurinta suositeltua annosta) aiheuttivat hepatosellulaarisia adenoomia uroksille ja hepatosellulaarisia karsinoomia naaraille. Eläimillä tehdyt tutkimukset osoittivat, että HMG-CoA-reduktaasin estäjät saattavat vaikuttaa alkioiden tai sikiöiden kehitykseen. Rotilla, kaneilla ja koirilla atorvastatiini ei vaikuttanut niiden hedelmällisyyteen eikä se ollut teratogeeninen, mutta emolle toksisilla annoksilla todettiin sikiötoksisuutta rotilla ja kaneilla. Rotan jälkeläisten kehitys oli viivästynyt ja syntymän jälkeinen eloonjääminen pieni, kun jälkeläiset altistuivat suurille atorvastatiiniannoksille. Rotilla on todettu, että atorvastatiini läpäisee istukan. Rotilla atorvastatiinin pitoisuudet plasmassa ovat samaa luokkaa kuin sen pitoisuudet maidossa. Ei tiedetä, erittyvätkö atorvastatiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

*Tabletin ydin:*

Mikrokiteinen selluloosa  
Kalsiumkarbonaatti  
Laktoosi (monohydraattina)  
Kroskarmelloosinatrium  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Polysorbaatti 80  
Magnesiumstearaatti

*Kalvopäällyste:*

Hypromelloosi  
Makrogoli 6 000  
Titaanioksidi (E 171)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kestoaika

Läpipainopakkaus: 2 vuotta.  
HDPE-purkit: 2 vuotta.

Avatun purkin kesto aika: 6 kuukautta

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu alumiini/alumiini-läpipainopakkauksiin tai PVC/PE/PVDC/alumiini-läpipainopakkauksiin ja pahvikoteloon tai HDPE-purkkeihin, joissa on korkki ja siinä kuivausainetta.

10 mg ja 20 mg:

Pakkauskoot:

*Alumiini-alumiini-läpipainopakkaus:*

7, 10, 15, 20, 28, 30, 50, 90, 98, 100 kalvopäällysteistä tablettia

*PVC/PE/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus:*

7, 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 kalvopäällysteistä tablettia

*Purkki:*

100, 250 kalvopäällysteistä tablettia

40 mg:

Pakkauskoot:

*Alumiini-alumiini-läpipainopakkaus:*

10, 15, 20, 28, 30, 50, 90, 98, 100 kalvopäällysteistä tablettia

*PVC/PE/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus:*

10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 kalvopäällysteistä tablettia

*Purkki:*

100, 250 kalvopäällysteistä tablettia

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

10 mg: 28278

20 mg: 28279

40 mg: 28281

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.01.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.06.2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.11.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Atorbir 10 mg filmdragerade tabletter

Atorbir 20 mg filmdragerade tabletter

Atorbir 40 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg atorvastatin (som kalciumtrihydrat).

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 25,9 mg laktos (som monohydrat).

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg atorvastatin (som kalciumtrihydrat).

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 51,8 mg laktos (som monohydrat).

Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg atorvastatin (som kalciumtrihydrat).

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 103,6 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

#### *10 mg filmdragerade tabletter:*

Vit till benvit, rund, bikonvex filmdragerad tablett med "A10"präglat på ena sidan, andra sidan slät.

#### *20 mg filmdragerade tabletter:*

Vit till benvit, rund, bikonvex filmdragerad tablett med "A20"präglat på ena sidan och brytskåra på andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

#### *40 mg filmdragerade tabletter:*

Vit till benvit, rund, bikonvex filmdragerad tablett med "A40"präglat på ena sidan och krysskåra på andra sidan.

Tabletten kan delas i fyra lika stora doser.



## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

#### Hyperkolesterolemi

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

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

#### Prevention av kardiovaskulär sjukdom

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

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

#### Dosering

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

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

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

#### Primär hyperkolesterolemi och kombinerad hyperlipidemi

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

#### Heterozygot familjär hyperkolesterolemi

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

#### Homozygot familjär hyperkolesterolemi

Endast begränsade data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1).

Dosen atorvastatin till patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi är 10-80 mg dagligen (se avsnitt 5.1). Atorvastatin ges som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t ex LDL-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.

## Administrering samtidigt med andra läkemedel

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

## Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 4.4).

## Nedsatt leverfunktion

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

## Äldre

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

## Pediatrisk population

### *Hyperkolesterolemi:*

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

För patienter i åldern 10 år eller äldre med heterozygot familjär hyperkolesterolemi är den rekommenderade startdosen av atorvastatin 10 mg dagligen (se avsnitt 5.1). Dosen kan ökas till 80 mg dagligen i enlighet med behandlingssvar och tolerabilitet. Dosen ska anpassas individuellt beroende på det rekommenderade behandlingsmålet. Dosjusteringar ska göras med minst 4 veckors mellanrum. Dostitreringen till 80 mg dagligen stöds av data från studier på vuxna och av begränsade kliniska data från studier på barn med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (se avsnitt 4.8 och 5.1).

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

Andra beredningsformer/styrkor kan vara lämpliga för denna population.

## Administreringsätt

Atorbir är för oralt bruk. Hela dygnsdosen av atorvastatin ges vid samma tillfälle och kan ges vid valfri tidpunkt på dagen med eller utan mat.

## **4.3 Kontraindikationer**

Atorbir är kontraindicerat:

- vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- vid aktiv leversjukdom eller oförklarade kvarstående förhöjningar av serumtransaminaser till mer än tre gånger den övre gränsen för normalvärdet.

- vid graviditet och amning samt hos kvinnor i fertil ålder som inte använder pålitligt preventivmedel (se avsnitt 4.6).
- till patienter som behandlas med de antivirala läkemedlen glekaprevir/pibrentasvir mot hepatit C.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Leverpåverkan

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

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

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

Vid en post-hoc-analys av subtyper av stroke hos patienter utan 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. Nyttarisk balansen för atorvastatin 80 mg är inte fastställd för patienter med hemorragisk stroke eller lakunär infarkt i anamnesen. Den potentiella risken för hemorragisk stroke ska noga övervägas före behandlingsstart (se avsnitt 5.1).

##### Påverkan på skelettmuskulatur

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

Immunmedierad nekrotiserande myopati (IMNM) under eller efter behandling med vissa statiner har rapporterats i mycket sällsynta fall. Kliniskt kännetecknas IMNM av kvarstående proximal muskelsvaghet och förhöjt kreatinkinas i serum, som kvarstår trots utsatt statinbehandling.

##### Före behandling

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

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

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

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

### Kreatinkinas-mätningar

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

### Under behandling

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

### Samtidig behandling med andra läkemedel

Risken för rabdomyolys ökar när atorvastatin ges tillsammans med vissa läkemedel som kan öka plasmakoncentrationen av atorvastatin, såsom potenta hämmare av CYP3A4 eller transportproteiner (t ex ciklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, letermovir och HIV-proteashämmare inklusive ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir etc). Risken för myopati kan också öka när atorvastatin ges tillsammans med gemfibrozil och andra fribrinsyraderivat, antivirala läkemedel för behandling av hepatit C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), 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, 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. Rabdomyolys (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 symtom på svaghet, smärta eller ömhet i muskler.

Behandlingen med statiner kan återupptas sju dagar efter den sista dosen av fusidinsyra.

I undantagsfall, då långvarig behandling med fusidinsyra krävs, t.ex. för behandling av svåra infektioner, ska behovet av samtidig behandling med Atorbir och fusidinsyra endast övervägas från fall till fall och under noggrann medicinsk övervakning.

### 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).

### Interstitiell lungsjukdom

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

### Diabetes mellitus

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

### Hjälpämnen

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

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Effekt på atorvastatin av samtidigt administrerade läkemedel

Atorvastatin metaboliseras av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) och är 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 *multi-drug resistance protein 1* (MDR1) och bröstcancerresistensprotein (BCRP), vilket kan begränsa atorvastatins absorption i tarmen och utsöndring via gallan (se avsnitt 5.2). Samtidig administrering av läkemedel som hämmar CYP3A4 eller transportproteiner kan leda till ökad plasmakoncentration av atorvastatin och en ökad risk för myopati. Risken kan också öka vid samtidig administrering av atorvastatin och andra läkemedel med potential att orsaka myopati, såsom fibrinsyraderivat och ezetimib (se avsnitt 4.4).

### CYP3A4-hämmare

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

Måttliga CYP3A4-hämmare (t.ex. erytromycin, diltiazem, verapamil och flukonazol) kan öka plasmakoncentrationen av atorvastatin (se tabell 1). En ökad risk för myopati har observerats vid användning av erytromycin i kombination med statiner. Interaktionsstudier avseende effekterna av

amiodaron eller verapamil på atorvastatin har inte utförts. Både amiodaron och verapamil är kända för att hämma CYP3A4-aktivitet och samtidig administrering med atorvastatin kan resultera i ökad exponering för atorvastatin. Vid samtidig användning av måttliga CYP3A4-hämmare bör därför en lägre maximaldos av atorvastatin övervägas och lämplig klinisk uppföljning av patienten rekommenderas. Efter behandlingsstart eller efter dosjusteringar av en hämmare rekommenderas lämplig klinisk uppföljning.

#### CYP3A4-inducerare

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

#### Transporthämmare

Hämmare av transportproteiner (t ex ciklosporin, letermovir) kan öka den systemiska exponeringen av atorvastatin (se tabell 1). Effekten på atorvastatin-koncentrationer 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 hos patienter som tar letermovir kombinerat med ciklosporin rekommenderas inte.

#### 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 iaktas när atorvastatin förskrivs samtidigt med kolkicin.

### Effekter av atorvastatin på samtidigt administrerade läkemedel

#### Digoxin

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

#### Orala antikonceptionella medel

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

#### Warfarin

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

#### Barn

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 <sup>&amp;</sup>	Klinisk rekommendation <sup>#</sup>
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	

Glekaprevir 400 mg OD/ pibrentasvir 120 mg OD, 7 dagar	10 mg OD i 7 dagar	8,3	Administrering samtidigt med produkter som innehåller glekaprevir eller pibrentasvir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
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, rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Klaritromycin 500 mg BID, 9 dagar	80 mg OD i 8 dagar	4,5	
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	
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 atorvastatin och stora mängder grapefruktjuice rekommenderas inte.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dagar	40 mg, SD	1,51	Efter behandlingsstart eller efter dosjusteringar av diltiazem, rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Erytromycin 500 mg QID, 7 dagar	10 mg, SD	1,33	Lägre maximaldos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Amlodipin 10 mg, SD	80 mg, SD	1,18	Ingen särskild rekommendation.
Cimetidin 300 mg QID, 2 veckor	10 mg OD i 2 veckor	1,00	Ingen särskild rekommendation.
Kolestipol 10 g BID, 24 veckor	40 mg OD i 8 veckor	0,74**	Ingen särskild rekommendation.



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.
Elbasvir 50 mg OD/ grazoprevir 200 mg OD, 13 dagar	10 mg SD	1,95	Dosen atorvastatin ska inte överstiga 20 mg dagligen vid administrering samtidigt med produkter som innehåller elbasvir eller grazoprevir.
Letemovir 480 mg OD, 10 dagar	20 mg SD	3,29	Vid samtidig användning av preparat som innehåller letermovir bör den dagliga dosen atorvastatin inte överskrida 20 mg.

& 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 dosering	Samtidigt administrerade läkemedel		
	Läkemedel/dos (mg)	AUC-kvot <sup>&amp;</sup>	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 dagar	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dagar	0,99	Ingen särskild rekommendation

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

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

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

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Kvinnor i fertil ålder

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

##### Graviditet

Atorbir 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. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

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

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

##### Amning

Det är inte känt 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 Atorbir 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**

Atorbir 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 (8 755 atorvastatin vs 7 311 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 lymfsystemet

Sällsynta: trombocytopeni.

### Immunsystemet

Vanliga: allergiska reaktioner.

Mycket sällsynta: anafylaktisk reaktion.

### Metabolism och nutrition

Vanliga: hyperglykemi.

Mindre vanliga: hypoglykemi, viktökning, anorexi.

### Psykiska störningar

Mindre vanliga: mardrömmar, sömnlöshet

### Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk.

Mindre vanliga: yrsel, parestesi, hypoestesi, smakrubbningar, amnesi.

Sällsynta: perifer neuropati.

### Ögon

Mindre vanliga: dimsyn.

Sällsynta: synrubbningar.

### Öron och balansorgan

Mindre vanliga: tinnitus.

Mycket sällsynta: hörselnedsättning.

### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: faryngolaryngeal smärta, epistaxis.

### Magtarmkanalen

Vanliga: förstoppning, flatulens, dyspepsi, illamående, diarré.

Mindre vanliga: kräkningar, smärta i övre och nedre buken, rapningar, pankreatit.

### Lever och gallvägar

Mindre vanliga: hepatit.

Sällsynta: kolestas.

Mycket sällsynta: leversvikt.

### Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: nässelutslag, hudutslag, klåda, alopeci.

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

### Muskuloskeletala systemet och bindväv

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

Mindre vanliga: nacksmärta, muskelsvaghet.

Sällsynta: myopati, myosit, rabdomyolys, muskelruptur, tendinopati, ibland med ruptur som komplikation.

Mycket sällsynta: lupusliknande sjukdomsbild.

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 kreatininas i blodet.

Mindre vanliga: vita blodkroppar i urinen.

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

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

### Pediatrik population

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

Den kliniska säkerhetsdatabasen omfattar säkerhetsdata för 520 barnpatienter som behandlats med atorvastatin; 7 av dem var yngre än 6 år, 121 i åldrarna 6–9 år och 392 i åldrarna 10–17 år.

Baserat på tillgängliga data är biverkningarna hos barn lika frekventa och av samma typ och svårighetsgrad som hos vuxna.

Följande biverkningar har rapporterats med vissa statiner:

- Sexuell dysfunktion.
- Depression.
- Sällsynta fall av interstitiell lungsjukdom, speciellt vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.4).
- Diabetes Mellitus: Frekvensen är beroende av förekomst eller avsaknad av riskfaktorer (fasteglukos  $\geq 5,6$  mmol/l; BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>; förhöjda triglycerider; hypertension i anamnesen).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Atorvastatin är en selektiv, kompetitiv hämmare av HMG-CoA-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 reductas och kolesterolsyntes i levern. Samtidigt ökar antalet hepatiska LDL-receptorer på cellytan, vilket resulterar i ökat upptag och nedbrytning av LDL.

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

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

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

### Homozygot familjär hyperkolesterolemi

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

### Ateroskleros

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

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

I atorvastatingruppen reducerades LDL-C till ett medelvärde av 2,04 mmol/l  $\pm$  0,8 (78,9 mg/dl  $\pm$  30) från baseline-värdet 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  28). I pravastatingruppen reducerades LDL-C till ett medelvärde av 2,85 mmol/l  $\pm$  0,7 (110 mg/dl  $\pm$  26) från baselinevärdet 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 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 extrapoleras till lägre doser.

Säkerhet och tolerabilitet i de två behandlingsgrupperna var jämförbara.

Effekten av intensiv lipidsänkare på kardiovaskulära endpoints undersöktes inte i denna studie. Därför är den kliniska betydelsen av dessa resultat med avseende på primär och sekundär prevention av kardiovaskulära händelser okänd.

### Akut koronart syndrom

I studien MIRACL har atorvastatin 80 mg utvärderats hos 3086 patienter (Atorbir 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 överensstämmande med vad som beskrivs i avsnitt 4.8.

#### Prevention av kardiovaskulär sjukdom

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

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

Den absoluta och relativa riskreduktionen med atorvastatin var enligt följande:

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

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

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

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

Patienterna behandlades med antingen atorvastatin 10 mg dagligen (n=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 <sup>1</sup> (%)	p-värde
Större kardiovaskulär händelse (fatal och icke-fatal akut hjärtinfarkt, tyst hjärtinfarkt, död i akut kranskärlssjukdom, instabil angina pectoris, CABG*, PTCA*, revaskularisering, stroke)	37 %	83 vs 127	3,2 %	0,0010
Hjärtinfarkt (fatal och icke-fatal akut hjärtinfarkt, tyst hjärtinfarkt)	42 %	38 vs 64	1,9 %	0,0070
Stroke (fatal och icke-fatal)	48 %	21 vs 39	1,3 %	0,0163

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

CABG = 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.

## Barn

### Heterozygot familjär hyperkolesterolemi hos barn i åldrarna 6–17 år

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

I Kohort A gavs initialt 5 mg av atorvastatin dagligen som tuggtablett och i Kohort B gavs 10 mg dagligen av en tablettberedning. Atorvastatin-dosen fick dubblas om en patient inte hade uppnått målvärdet för LDL-C om  $< 3,35$  mmol/l efter 4 veckor och om atorvastatin tolererades väl. Medelvärdena för LDL-C, TC, VLDL-C och Apo B sjönk efter 2 veckor hos alla patienterna. För patienter vars dos dubblades observerades ytterligare sänkningar redan vid den första bedömningen 2 veckor efter dosupptrappningen. De genomsnittliga procentuella sänkningarna av lipidparametrarna var likartade för båda kohorterna, oavsett om huruvida patienterna kvarstod på den initiala dosen eller om den initiala dosen hade dubblats. Vid vecka 8, i genomsnitt, var den procentuella förändringen från baseline för LDL-C och TC cirka 40 % respektive 30 %, över exponeringsområdet.

I en andra öppen, enarmad studie rekryterades 271 pojkar och flickor med HeFH i åldern 6–15 år och behandlades med atorvastatin i upp till tre år. För att delta i studien krävdes bekräftad HeFH och ett LDL-C-värde vid baseline om  $\geq 4$  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.

<b>Tabell 3 Lipidsänkande effekter av atorvastatin hos ungdomar (flickor och pojkar) med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (mmol/l)</b>						
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 cholesterol-C; HDL-C = high density 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 hyperkolesterolemi hos barn i åldrarna 10–17 år

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

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

I en barmhärtighetsstudie på patienter med svår hyperkolesterolemi (inklusive homozygot hyperkolesterolemi) fick 46 barn behandling med atorvastatin som titrerats med hänsyn till 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 hyperkolesterolemi och på barn yngre än 18 år vid behandling av homozygot familjär hyperkolesterolemi, kombinerad (blandad) hyperkolesterolemi, primär hyperkolesterolemi samt för förebyggande av kardiovaskulära händelser (se avsnitt 4.2 för information om användningen på barn).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Atorvastatin absorberas snabbt efter peroral administrering. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 1-2 timmar. Absorptionsgraden ökar proportionellt med given dos. Den relativa biotillgängligheten för atorvastatintabletter jämfört med (oral) lösning är 95-99 %. Den absoluta biotillgängligheten av atorvastatin är ca 12 % medan den systemiska tillgängligheten av HMG-CoA-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-reduktas motsvarande den för atorvastatin. Cirka 70 % av cirkulerande HMG-CoA-reduktashämmande aktivitet kan tillskrivas aktiva metaboliter.

### Eliminering

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

Atorvastatin är substrat till de hepatiska transportproteinerna, organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1 och 1B3 (OATP1B3)). Metaboliter av atorvastatin är substrat till OATP1B1. Atorvastatin är också ett substrat till *multi-drug resistance protein 1* (MDR1) och bröstcancerresistensprotein (BCRP), vilket kan begränsa atorvastatins absorption i tarmen och utsöndring via gallan.

### Särskilda patientgrupper

#### Äldre

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

#### Pediatrik population

I en öppen 8-veckorsstudie på barn i åldrarna 6–17 år, i Tannerstadium 1 (n=15) och Tannerstadium  $\geq 2$  (n=24), med heterozygot familjär hyperkolesterolemi och ett LDL-C-värde vid baseline om  $\geq 4$  mmol/L, fick patienterna atorvastatin i form av 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).

#### SLCO1B1-polymorfism

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

genetiskt nedsatt upptag i levern av atorvastatin också tänkbart. Möjliga konsekvenser avseende effekten är okänd.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I fyra *in vitro*-studier samt i en *in vivo*-studie har inga mutagena eller klastogena egenskaper hos atorvastatin kunnat påvisas.

Atorvastatin är ej karcinogent hos råtta, men höga doser hos mus (vilket resulterade i 6-11-faldig ökning av AUC 0-24 timmar som nåddes hos människor vid den högsta rekommenderade dosen) visade hepatocellulära adenom hos hannar och hepatocellulära karcinom hos honor. Det finns belägg från djurexperimentella studier att HMG-CoA-reduktashämmare kan påverka utvecklingen hos embryon och foster. Atorvastatin visade ingen effekt på fertiliteten och var inte teratogent hos råtta, kanin och hund, däremot sågs fetal toxicitet vid maternellt toxiska doser hos råtta och kanin.

Utvecklingen av rättans avkomma försenades och den post-natala överlevnaden minskade då mödrarna exponerats för höga doser av atorvastatin. Det finns belägg för placentapassage hos 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 hjälpämnen**

#### *Tablettkärna:*

Mikrokristallin cellulosa  
Kalciumkarbonat  
Laktos (som monohydrat)  
Kroskarmellosnatrium  
Hydroxipropylcellulosa  
Polysorbat 80  
Magnesiumstearat

#### *Filmdragering:*

Hypromellos  
Makrogol 6000  
Titandioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Blisterförpackning: 2 år.  
HDPE-burk: 2 år.

Hållbarhet efter första öppnande av burken: 6 månader.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

De filmdragerade tablettorna är förpackade i aluminium-aluminiumblister eller PVC/PE/PVDC/aluminiumblister i en kartong, eller i HDPE-burkar med lock med torkmedel.

*10 mg och 20 mg:*

Förpackningsstorlekar:

*Aluminium/aluminiumblister:*

7, 10, 15, 20, 28, 30, 50, 90, 98, 100 filmdragerade tabletter

*PVC/PE/PVDC/aluminiumblister:*

7, 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 filmdragerade tabletter

*Burkar:*

100, 250 filmdragerade tabletter

*40 mg:*

Förpackningsstorlekar:

*Aluminium/aluminiumblister:*

10, 15, 20, 28, 30, 50, 90, 98, 100 filmdragerade tabletter

*PVC/PE/PVDC/aluminiumblister:*

10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 filmdragerade tabletter

*Burkar:*

100, 250 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

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

10 mg: 28278

20 mg: 28279

40 mg: 28281

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

Datum för det första godkännandet: 18.01.2011

Datum för den senaste förnyelsen: 10.06.2014

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

30.11.2020