

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Liporion 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Liporion 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Liporion 40 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Liporion 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Liporion 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää atorvastatiinikalsiumtrihydraattia määrän, joka vastaa 10 mg:aa atorvastatiinia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 33 mg laktoosimonohydraattia.

Liporion 20 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää atorvastatiinikalsiumtrihydraattia määrän, joka vastaa 20 mg:aa atorvastatiinia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 66 mg laktoosimonohydraattia.

Liporion 40 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää atorvastatiinikalsiumtrihydraattia määrän, joka vastaa 40 mg:aa atorvastatiinia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 131 mg laktoosimonohydraattia.

Liporion 80 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää atorvastatiinikalsiumtrihydraattia määrän, joka vastaa 80 mg:aa atorvastatiinia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 262 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Liporion 10 mg kalvopäällysteinen tabletti  
Valkoinen tai lähes valkoinen, kaksoiskupera, soikea, noin 9,8 x 5,1 mm kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”D” jakourteen molemmin puolin ja jonka toisella puolella on jakouurre.

Liporion 20 mg kalvopäällysteinen tabletti  
Valkoinen tai lähes valkoinen, kaksoiskupera, soikea, noin 12,4 x 6,5 mm kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”C” jakourteen molemmin puolin ja jonka toisella puolella on jakouurre.

Liporion 40 mg kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen tai lähes valkoinen, kaksoiskupera, soikea, noin 15,6 x 8,8 mm kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”B” jakourteen molemmin puolin ja jonka toisella puolella on jakouurre.

Liporion 80 mg kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen tai lähes valkoinen, kaksoiskupera, soikea, noin 19,4 x 10,3 mm kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”A” jakourteen molemmin puolin ja jonka toisella puolella on jakouurre.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Hyperkolesterolemia

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

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

#### Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Potilaan pitää aloittaa tavanomainen kolesterolipitoisuutta pienentävä ruokavalio ennen Liporion-hoidon aloittamista ja noudattaa ruokavaliota Liporion-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 Liporion-valmisteeseen 10 mg:n annos kerran vuorokaudessa on riittävä. Hoitovaikutus nähdään yleensä 2 viikon kuluessa ja enimmäisvaste saavutetaan tavallisesti 4 viikossa. Hoitovaste säilyy pitkäaikaishoidossa.

#### Heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

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

### Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

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

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

### Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

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

### Munuaisten vajaatoiminta

Annosmuutos ei ole tarpeen (ks. kohta 4.4).

### Maksan vajaatoiminta

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

### Samanaikainen anto muiden lääkkeiden kanssa

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

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

### Iäkkäät

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

### Pediatriset potilaat

#### Hyperkolesterolemia

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

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

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

Muut lääke muodot/vahvuudet voivat olla sopivampia tälle potilasryhmälle.

### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Liporion-valmiste on vasta-aiheista potilaalle

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

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

#### Maksan vajaatoiminta

Maksan toimintakokeet on tehtävä ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisesti. Jos potilaalle kehittyä maksavaurioiden 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 Liporion-hoidon lopettamista (ks. kohta 4.8).

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

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

Aivohalvauksen eri alatyypin *post hoc* -analyysissä havaittiin, että potilailla, joilla oli äskettäin ollut aivohalvaus tai TIA-kohtaus mutta joilla ei ollut sepelvaltimotautia, hemorragisten aivohalvausten ilmaantuvuus oli suurempi 80 mg atorvastatiinia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Riski on 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 raskomyolyyksiksi. Raskomyolyyysi on mahdollisesti hengenvaarallinen tila, jolle on tunnusomaista huomattavasti suurentunut seerumin kreatiinihappu- (yli 10 kertaa normaaliarvojen yläraja suurempi), myoglobinemiat ja myoglobinuria, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan.

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

#### Ennen hoitoa

Atorvastatiinin määräämisessä on noudatettava varovaisuutta potilaille, joilla on raskomyolyyksille altistavia tekijöitä. Potilaan kreatiinihappu- arvo on mitattava ennen statinihoidon 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 rbdomyolyysille altistavia tekijöitä
- tilanteet, joissa lääkeaineen pitoisuus plasmassa voi suurentua, kuten yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5) ja erityispotilasryhmät, geneettiset alaryhmät mukaan lukien (ks. kohta 5.2).

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

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

### Kreatiiniinaasin määrittäminen

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

### Hoidon aikana

- Potilasta pyydetään ilmoittamaan viipymättä, jos hänellä ilmenee lihaskipua, -kouristuksia tai -heikkoutta erityisesti, jos niihin liittyy huonovointisuutta tai kuumetta.
- Jos tällaisia oireita ilmenee atorvastatiinihoidon aikana, potilaan S-CK-arvo on mitattava. Jos arvo on merkittävästi suurentunut (yli 5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi), hoito on lopetettava.
- Jos lihasoireet ovat vaikeita ja aiheuttavat päivittäistä haittaa, on hoidon lopettamista harkittava, vaikka S-CK-arvo olisi enintään 5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi.
- Jos oireet häviävät ja S-CK-arvo palautuu normaaliksi, voidaan harkita atorvastatiinihoidon aloittamista uudelleen tai vaihtoehtoisen statiinihoidon aloittamista pienimmällä annoksella ja tarkassa seurannassa.
- Atorvastatiinihoito on lopetettava, jos S-CK-arvo suurenee kliinisesti merkittävästi (> 10 x normaaliarvojen ylärajaa suurempi) tai jos potilaalla todetaan tai epäillä olevan rbdomyolyysi.

### Hermosto

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

### Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö

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

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

Atorvastatiinia ei saa antaa samanaikaisesti fusidiinihapon systeemisesti annettavien lääkemuotojen kanssa tai 7 päivän sisällä fusidiinihappohoidon jälkeen. Potilailla, joilla systeemisen fusidiinihapon käyttöä pidetään välttämättömänä, statiinihoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Rabdomyolyyssia (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 lihasheikkouteen, lihaskipuun tai lihasten arkuuteen viittaavia oireita.

Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen seitsemän päivän kuluttua fusidiinihapon viimeisestä annoksesta.

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

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

#### 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). Ilmeneviä oireita voivat olla hengenahdistus, kuiva yskä ja yleistilan heikkeneminen (uupumus, painonlasku ja kuume). Jos potilaalla epäillään interstitiaalista keuhkosairautta, statiinihoito on lopetettava.

#### Diabetes mellitus

Jonkinasteinen näyttö viittaa siihen, että statiinit luokkavaikutuksenaan nostavat verensokeria ja saattavat aiheuttaa joillekin suuren diabetesriskin omaaville potilaille sentasoisen hyperglykemian, johon tarvitaan tavanomaista diabeteksen hoitoa. Statiinien suotuisat verisuonivaikutukset kuitenkin ylittävät diabetesriskin, eikä tämän vuoksi ole syytä lopettaa statiinihoitoa. Riskipotilaita (paastoverensokeri 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksin kansallisten hoitosuosituksen mukaan.

#### Apuaineet

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

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

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

#### Samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden vaikutus atorvastatiiniin

Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) vaikutuksesta ja on maksan kuljettajien, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi 1B1:n (OATP1B1) ja 1B3:n (OATP1B3), substraatti. Atorvastatiinin metaboliitit ovat OATP1B1:n substraatteja. Atorvastatiini on tunnistettu myös

effluksikuljettajien P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyöväälle resistentin proteiinin (BCRP) substraatiksi, mikä saattaa rajoittaa atorvastatiinin imeytymistä suolistosta ja puhdistumaa sapen kautta (ks. kohta 5.2). CYP3A4:n tai kuljettajaproteiinien estäjien samanaikainen anto voi suurentaa atorvastatiinipitoisuutta plasmassa ja lisätä myopatian riskiä. Riski voi suurentua myös, kun atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti muiden myopatiaa mahdollisesti aiheuttavien lääkeaineiden, kuten fibriinihappojohdannaisien ja etsetimibin, kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### CYP3A4:n estäjät

Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien on osoitettu johtavan merkitsevästi suurentuneisiin atorvastatiinipitoisuuksiin (ks. taulukko 1 ja yksityiskohtaiset tiedot seuraavassa). Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. siklosporiini, telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, jotkin HCV:n hoidossa käytettävät viruslääkkeet (esim. elbasviiri/gratsopreviiri) ja eräät HIV-proteaasin estäjät, mukaan lukien ritonaviiri, lopinaviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, darunaviiri, jne.) samanaikaista antoa on mahdollisuuksien mukaan vältettävä. Jos näiden lääkkeiden ja atorvastatiinin samanaikaista antoa ei voida välttää, on harkittava atorvastatiinin aloitusannoksen ja enimmäisannoksen pienentämistä, ja potilaan asianmukaista kliinistä 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 tai 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 P450 3A:ta, toisaalta estää hepatosyyttien OATP1B1-sisäänkuljettajaproteiinia). Tästä syystä on suositeltavaa antaa atorvastatiini ja rifampisiini samanaikaisesti, sillä kun atorvastatiini on annettu viiveellä rifampisiinin jälkeen, plasman atorvastatiinipitoisuus on pienentynyt merkittävästi. Rifampisiinin vaikutusta atorvastatiinipitoisuuksiin hepatosyyteissä ei kuitenkaan tunneta ja jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, lääkityksen tehoa tulisi seurata huolellisesti.

#### Kuljettajien estäjät

Kuljettajaproteiinien estäjät voivat suurentaa systeemistä atorvastatiinialtistusta. Sekä siklosporiini että letermoviiri estävät atorvastatiinin poistoon osallistuvia kuljettajaproteiineja, kuten OATP1B1/1B3:a, P-glykoproteiinia ja BCRP:tä, mikä johtaa suurentuneeseen systeemiseen atorvastatiinialtistukseen (ks. taulukko 1). Maksan kuljettajaproteiinien estämisen vaikutuksia atorvastatiinialtistukseen hepatosyyteissä ei tunneta. Jos samanaikaista antoa ei voida välttää, annoksen pienentämistä ja potilaan kliinistä seurantaa vaikutuksen havaitsemiseksi suositellaan (ks. taulukko 1).

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

#### Gemfibrotsiili/fibriinihappojohdannaiset

Pelkkien fibraattien käytön yhteydessä esiintyy toisinaan lihaksiin liittyviä tapahtumia, mukaan lukien raskomyolyyseja. Tällaisten 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 käytön yhteydessä esiintyy lihaksiin liittyviä tapahtumia, mukaan lukien rabdomyolyysiä. Siksi tällaisten tapahtumien riski voi suurentua, jos etsetimibiä ja atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti. Näille potilaille suositellaan asianmukaista kliinistä seuranta.

### 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 mekanismeja (onko se farmakodynaaminen vai farmakokineettinen, vai sekä että) ei vielä tunneta. Rabdomyolyysiä (mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia) on raportoitu tätä yhdistelmää saaneilla potilailla.

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

### Kolkisiini

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

### Daptomysiini

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

### Atorvastatiinin vaikutus samanaikaisesti käytettyihin lääkkeisiin

#### Digoksiini

Toistuvasti otettujen digoksiiniannosten ja 10 mg:n atorvastatiiniannosten samanaikainen anto suurensi 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 pitkäaikaista 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 hyytymistä estäviä, kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia on ilmoitettu vain hyvin harvinaisissa tapauksissa, protrombiiniaika on määritettävä kumariinantikoagulanttilääkitystä 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 kumariinantikoagulanttilääkitystä saaville potilaille yleensä suositellaan. Jos atorvastatiiniannosta muutetaan tai hoito lopetetaan, on sama käytäntö toistettava. Atorvastatiinihoitoon ei ole liittynyt verenvuotoa eikä muutoksia protrombiiniajassa sellaisilla potilailla, jotka eivät saa antikoagulanttilääkitystä.



### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa. Yhteisvaikutusten ilmaantuvuutta pediatrisilla 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 ja lääkeannos	Atorvastatiini		
	Annos (mg)	AUC-suhde <sup>&amp;</sup>	Kliininen suositus <sup>#</sup>
Glekapreviiri 400 mg x 1/vrk / pibrentasviiri 120 mg x 1/vrk, 7 vrk ajan	10 mg x 1/vrk 7 vrk ajan	8,3	Ei saa antaa samanaikaisesti glekapreviiriä tai pibrentasviiriä sisältävän hoidon kanssa (ks. kohta 4.3).
Tipranaviiri 500 mg x 2/vrk / ritonaviiri 200 mg x 2/vrk, 8 vrk ajan (päivät 14–21)	40 mg päivänä 1, 10 mg päivänä 20	9,4	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, atorvastatiiniannos ei saa olla yli 10 mg/vrk. Näille potilaille suositellaan kliinistä seurantaa.
Telapreviiri 750 mg 8 tunnin välein, 10 vrk ajan	20 mg kerta-annoksena	7,9	
Siklosporiini 5,2 mg/kg/vrk, vakaa annos	10 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	8,7	
Lopinaviiri 400 mg x 2/vrk / ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	20 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	5,9	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, suositellaan pienempää atorvastatiinin ylläpitoannosta. Jos atorvastatiiniannos on suurempi kuin 20 mg, potilaille suositellaan kliinistä seurantaa.
Klaritromysiini 500 mg x 2/vrk, 9 vrk ajan	80 mg x 1/vrk, 8 vrk ajan	4,5	
Sakinaviiri 400 x 2/vrk / ritonaviiri (300 mg x 2/vrk päivästä 5–7 alkaen, lisätty 400 mg:aan x 2/vrk päivänä 8), päivinä 4–18, 30 minuuttia atorvastatiinin annon jälkeen	40 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	3,9	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, suositellaan pienempää atorvastatiinin ylläpitoannosta. Jos atorvastatiiniannos on suurempi kuin 40 mg, potilaille suositellaan kliinistä seurantaa.
Darunaviiri 300 mg x 2/vrk / ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 9 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	3,4	
Itrakonatsoli 200 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	40 mg kerta-annos	3,3	

Fosamprenaviiri 700 mg x 2/vrk / ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	2,5	
Fosamprenaviiri 1 400 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	2,3	
Elbasviiri 50 mg x 1/vrk / gratsopreviiri 200 mg x 1/vrk, 13 vrk ajan	10 mg kerta-annos	1,95	Atorvastatiinin päivittäinen annos ei saa ylittää 20 mg:aa samanaikaisen elbasviiriä tai gratsopreviiriä sisältävän hoidon aikana.
Letermoviiri 480 mg x 1/vrk, 10 vrk ajan	20 mg kerta-annos	3,29	Atorvastatiinin päivittäinen annos ei saa ylittää 20 mg:aa samanaikaisen letermoviiriä sisältävän hoidon aikana.
Nelfinaviiri 1 250 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	1,74	Ei erityistä suositusta.
Greippimehu, 240 ml x 1/vrk*	40 mg kerta-annoksena	1,37	Atorvastatiinin ja suurien greippimehumäärien samanaikaista nauttimista ei suositella.
Diltiatseemi 240 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	40 mg kerta-annoksena	1,51	Diltiatseemihoidon aloittamisen tai annostusmuutosten jälkeen suositellaan potilaan asianmukaista kliinistä seurantaa.
Erytromysiini 500 mg x 4/vrk, 7 vrk ajan	10 mg kerta-annoksena	1,33	Näille potilaille suositellaan pienempää enimmäisannosta ja kliinistä seurantaa.
Amlodipiini 10 mg kerta-annoksena	80 mg kerta-annoksena	1,18	Ei erityistä suositusta.
Simetidiini 300 mg x 4/vrk, 2 viikon ajan	10 mg x 1/vrk, 2 viikon ajan	1,00	Ei erityistä suositusta.
Kolestipoli 10 g x 2/vrk, 24 viikon ajan	40 mg x 1/vrk, 8 viikon ajan	0,74**	Ei erityistä suositusta.
Magnesiumia ja aluminiumhydroksidia sisältävä antasidisuspensio, 30 ml x 4/vrk, 17 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 15 vrk ajan	0,66	Ei erityistä suositusta.
Efavirensi 600 mg x 1/vrk, 14 vrk ajan	10 mg 3 vrk ajan	0,59	Ei erityistä suositusta.
Rifampisiini 600 mg x 1/vrk, 7 vrk ajan (samanaikaisesti)	40 mg kerta-annoksena	1,12	Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, atorvastatiinin samanaikaista antoa rifampisiinin kanssa ja potilaan kliinistä seurantaa suositellaan.
Rifampisiini 600 mg x 1/vrk, 5 vrk ajan (erikseen annettuna)	40 mg kerta-annoksena	0,20	
Gemfibrotsiili 600 mg x 2/vrk, 7 vrk ajan	40 mg kerta-annoksena	1,35	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seurantaa.

Fenofibraatti 160 mg x 1/vrk, 7 vrk ajan	40 mg kerta- annoksena	1,03	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seurantaa.
Bosepreviiri 800 mg x 3/vrk, 7 vrk ajan	40 mg kerta- annoksena	2,3	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seurantaa. Atorvastatiinin päivittäinen annos ei saa olla yli 20 mg samanaikaisen bosepreviirihoidon aikana.

& 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:n suuruisen greippimehulasillisen nauttiminen pienensi myös aktiivisen ortohydroksimetaboliitin AUC-arvoa 20,4 %. Suuret greippimehumäärät (yli 1,2 l/vrk 5 päivän ajan) suurensivat atorvastatiinin AUC-arvon 2,5-kertaiseksi ja aktiivisen HMG-CoA-reduktaasin estäjien (atorvastatiinin ja sen metaboliittien) AUC-arvon 1,3-kertaiseksi.

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

Taulukko 2. Atorvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettujen lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Atorvastatiini ja lääkeannos	Samanaikaisesti annettu lääke		
	Lääke/annos (mg)	AUC-suhde <sup>&amp;</sup>	Kliininen suositus
80 mg x 1/vrk, 10 vrk ajan	Digoksiini 0,25 mg x 1/vrk, 20 vrk ajan	1,15	Digoksiinia saavia potilaita on seurattava asianmukaisesti.
40 mg x 1/vrk, 22 vrk ajan	Suun kautta otettava ehkäisyvalmiste x 1/vrk, 2 kk ajan noretisteroni 1 mg etinyyliestradioli 35 mikrog	1,28 1,19	Ei erityistä suositusta.
80 mg x 1/vrk, 15 vrk ajan	*Fenatsoni 600 mg kerta-annos	1,03	Ei erityistä suositusta.
10 mg, kerta-annos	Tipranaviiri 500 mg x 2/vrk / ritonaviiri 200 mg x 2/vrk, 7 vrk ajan	1,08	Ei erityistä suositusta.
10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	Fosamprenaviiri 1 400 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	0,73	Ei erityistä suositusta.
10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	Fosamprenaviiri 700 mg x 2/vrk / ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	0,99	Ei erityistä suositusta.

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

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

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

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

### Raskaus

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

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

Näistä syistä Liporion-valmistetta ei pidä käyttää raskaana oleville tai raskaaksi tuloa yrittäville naisille tai jos nainen epäilee olevansa raskaana. Liporion-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 ihmisen rintamaitoon. Rotilla atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa ovat samaa luokkaa kuin niiden pitoisuudet maidossa (ks. kohta 5.3). Vakavien haittavaikutusten riskin vuoksi Liporion-valmistetta käyttävät naiset eivät saa imettää (ks. kohta 4.3). Atorvastatiinin käyttö on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

### Hedelmällisyys

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Liporion-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

Kliinisistä, lumelääkekontrolloidusta atorvastatiinitutkimuksista kertyneiden 16 066 potilaan (8 755 atorvastatiinipotilasta 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.

Reaktioiden arvioidut esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavan käytännön mukaan: yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ); tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

### Infektiot

Yleiset: nasofaryngiitti.

### Veri ja imukudos

Harvinaiset: trombosytopenia.

### Immuunijärjestelmä

Yleiset: allergiset reaktiot.

Hyvin harvinaiset: anafylaksia.

### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: hyperglykemia.

Melko harvinaiset: hypoglykemia, painonnousu, ruokahaluttomuus.

### Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset: painajaisunet, unettomuus.

### Hermosto

Yleiset: päänsärky.

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

Harvinaiset: perifeerinen neuropatia.

Esiintyvyys tuntematon: myasthenia gravis.

### Silmät

Melko harvinaiset: hämärtynyt näkö.

Harvinaiset: näköhäiriö.

Esiintyvyys tuntematon: silmämyastenia.

### Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset: korvien soiminen.

Hyvin harvinaiset: kuulonmenetys.

### Verisuonisto

Harvinaiset: vaskuliitti.

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleiset: nielun ja kurkunpään kipu, nenäverenvuoto.

### Ruoansulatuselimistö

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

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

### Maksa ja sappi

Melko harvinaiset: maksatulehdus.

Harvinaiset: kolestaasi.

Hyvin harvinaiset: maksan vajaatoiminta.

### Iho ja ihonalainen kudus

Melko harvinaiset: nokkosihottuma, ihottuma, kutina, hiustenlähtö.

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

### Luusto, lihakset ja sidekudos

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

Melko harvinaiset: niskakipu, lihasten väsyminen.

Harvinaiset: lihassairaus, lihastulehdus, rabdomyolyysi, lihasrepeämä; jännesaairaus, jonka komplikaationa joskus jänteen repeämä.

Hyvin harvinaiset: lupus-tyyppinen oireyhtymä.

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

### Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin harvinaiset: gynekomastia.

### Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

### Tutkimukset

Yleiset: maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset, suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus.

Melko harvinaiset: positiivinen tulos virtsan valkosolutestissä.

Muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin atorvastatiinin on ilmoitettu suurentavan seerumin transaminaasiarvoja. Muutokset olivat tavallisesti vähäisiä ja ohimeneviä eivätkä vaatineet hoidon keskeyttämistä. Kliinisesti huomattavaa seerumin transaminaasiarvojen suurenemista (arvo yli 3 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempi) ilmeni 0,8 %:lla atorvastatiinipotilaista. 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 pediatriassa potilailla haittavaikutusprofiili oli yleisesti samankaltainen kuin lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla. Yleisimmät molemmissa ryhmissä havaitut haittavaikutukset, riippumatta syyseuraussuhteen arvioinnista, olivat infektioita. Mitään kliinisesti merkittävää vaikutusta kasvuun ja seksuaaliseen kypsymiseen ei havaittu kolmen vuoden pituisessa tutkimuksessa yleisen kypsymisen ja kehityksen arvioinnin, Tannerin luokituksen arvioinnin ja pituuden ja painon mittaamisen perusteella. Turvallisuus- ja siedettävyysofiili oli pediatriassa potilailla samanlainen kuin atorvastatiinin tunnettu turvallisuusprofiili aikuisilla potilailla.

Lääketurvatiotokannassa on turvallisuustiedot 520 pediatriasta 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 haittatapahtumia:

- seksuaalinen toimintahäiriö
- masennus
- poikkeustapauksissa 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, esitiedoissa kohonnut verenpaine).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Atorvastatiinin yliannostukseen ei ole erityistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilasta on hoidettava oireenmukaisesti ja aloitettava tarvittaessa peruselintoimintoja tukeva hoito. Potilaalle on tehtävä maksan toimintakokeet ja seurattava hänen seerumin kreatiinikinaasiarvojaan. Atorvastatiini sitoutuu suuressa määrin 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 viettäviksi. Low density -lipoproteiini (LDL) muodostuu VLDL:stä ja hajoaa pääasiassa reseptoreissa, joilla on suuri affiniteetti LDL:ään (LDL-reseptori).

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

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

Annos-vastetutkimuksessa 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 A1 -pitoisuuksia vaihtelevassa määrin.

Nämä tulokset ovat yhteneväiset tulosten kanssa, jotka on saatu heterotsygoottisessa familiaalisessa hyperkolesterolemiassa, non-familiaarisessa hyperkolesterolemiassa ja kombinoituneessa hyperlipidemiassa (myös aikuistyyppin diabetesta sairastavilla).

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

#### Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Avoimeen 8 viikon compassionate-use, monikeskustutkimukseen, johon liittyi vapaaehtoinen vaihtelevan pituinen jatkovaihe, osallistui 335 potilasta, joista 89:llä todettiin homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia. Näillä 89 potilaalla LDL-kolesterolipitoisuus pieni 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 kokonaiskoon mediaanimuutos (%) lähtötilanteesta (ensisijainen tutkimuskriteeri) oli atorvastatiiniryhmässä -0,4 % (p = 0,98) ja pravastatiiniryhmässä (n = 249) +2,7 % (p = 0,001). Pravastatiiniin verrattuna atorvastatiinin vaikutukset olivat tilastollisesti merkitseviä (p = 0,02). Tässä tutkimuksessa ei selvitetty, miten intensiivinen lipidiarvoja alentava hoito vaikuttaa sydän- ja verisuoniperäisiin päätetapahtumiin (esim. revaskularisaation tarve, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, sepelvaltimotautikuolema).

LDL-kolesteroli pieneni atorvastatiiniryhmässä keskimäärin arvoon 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) lähtötason arvosta 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) ja pravastatiiniryhmässä keskimäärin arvoon 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) lähtötason arvosta 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p < 0,0001). Atorvastatiini pienensi myös keskimääräistä kokonaiskolesteroliarvoa merkitsevästi 34,1 % (pravastatiini: -18,4 %, p < 0,0001), keskimääräisiä 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 annosvavuudella. Siksi tulokset eivät ole ekstrapoloitavissa pienempiin annosvavuuksiin.

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 primaarisessa ja sekundaarisessa estossa ei tiedetä.

#### Sepelvaltimotautikohtaus

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

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

#### Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

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



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

Atorvastatiinin vaikutus absoluuttisen ja suhteellisen riskin vähenemiseen:

Tapahtuma	Suhteellisen riskin vähenemä (%)	Tapahtumien lukumäärä (atorvastatiini vs. lumelääke)	Absoluuttisen riskin vähenemä <sup>1</sup> (%)	p-arvo
Kuolemaan johtava sepelvaltimotauti + kuolemaan johtamaton sydäninfarkti	36 %	100 vs. 154	1,1 %	0,0005
Sydän- ja verisuonitautitapahtumia ja revaskularisaatiotoimenpiteitä 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 oli lukumääräisesti suurempaa (38 vs. 30 ja 17 vs. 12), mutta erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Tutkimuksessa oli havaittavissa merkitsevä 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 amlodipiinipotilaissa (riskisuhde 0,47 (0,32–0,69), p = 0,00008, mutta ei atenololipotilaissa (riskisuhde 0,83 (0,59–1,17), p = 0,287).

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

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

Atorvastatiinin vaikutus absoluuttisen ja suhteellisen riskin vähenemiseen:

Tapahtuma	Suhteellisen riskin vähenemä (%)	Tapahtumien lukumäärä (atorvastatiini vs. lumelääke)	Absoluuttisen riskin vähenemä <sup>1</sup> (%)	p-arvo
Merkittävät sydän- ja verisuonitautitapahtumat (kuolemaan johtava ja kuolemaan johtamaton akuutti sydäninfarkti, oireeton sydäninfarkti, akuutti sepelvaltimotautikuolema, epästabili angina pectoris, CABG*, PTCA*, revaskularisaatio, aivohalvaus)	37 %	83 vs. 127	3,2 %	0,0010
Sydäninfarkti (kuolemaan johtava ja kuolemaan johtamaton akuutti sydäninfarkti, oireeton sydäninfarkti)	42 %	38 vs. 64	1,9 %	0,0070
Aivohalvaukset (kuolemaan johtavat ja 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 aivohalvukseen. 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 keskimäärin 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 päätapahtuman (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 (218/2 365, 9,2 % vs. 274/2 366, 11,6 %,  $p = 0,01$ ) ja lisäsi hemorragisen aivohalvauksen ilmaantuvuutta (55/2 365, 2,3 % vs. 33/2 366, 1,4 %,  $p = 0,02$ ).

- Hemorragisen aivohalvauksen riski oli suurentunut, jos potilaalla oli ollut ennen tutkimukseen ottamista hemorraginen aivohalvaus (7/45 atorvastatiiniryhmässä vs. 2/48 lumelääkeryhmässä; riskisuhde 4,06; 95 % CI, 0,84–19,57). Iskeemisen aivohalvauksen riski oli ryhmien välillä samaa luokkaa (3/45 atorvastatiiniryhmässä vs. 2/48 lumelääkeryhmässä; riskisuhde 1,64; 95 % CI, 0,27–9,82).
- Hemorragisen aivohalvauksen riski oli suurentunut, jos potilaalla oli ollut ennen tutkimukseen ottamista lukuunainfarkti (20/708 atorvastatiiniryhmässä vs. 4/701 lumelääkeryhmässä; riskisuhde 4,99; 95 % CI, 1,71–14,61), mutta toisaalta iskeemisen aivohalvauksen riski näillä potilailla pieneni (79/708 atorvastatiiniryhmässä vs. 102/701 lumelääkeryhmässä; riskisuhde

0,76; 95 % CI, 0,57–1,02). On mahdollista, että aivohalvauksen kokonaisriski on suurentunut niillä potilailla, joilla on ollut ennen hoitoa lukuunainfarkti ja jotka saavat atorvastatiinia 80 mg/vrk.

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

#### Pediatriset potilaat

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

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

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

Keskimääräiset LDL-kolesteroli-, kokonaiskolesteroli-, VLDL-kolesteroli- ja apolipoproteiini B -pitoisuudet pienenivät kaikilla tutkimukseen osallistuneilla viikkoon 2 mennessä. Niillä potilailla, joiden annos kaksinkertaistettiin, arvojen havaittiin pienentyneen edelleen seuraavalla mittauksella 2 viikon jälkeen annoksen nostamisesta. Lipidiarvot pienenivät prosentuaalisesti keskimäärin samalla tavalla molemmissa kohorteissa riippumatta siitä, pysyivätkö tutkimukseen osallistuneet aloitusannoksessa vai kaksinkertaistettiin heidän aloitusannoksensa. Viikolla 8 LDL-kolesterolipitoisuus oli pienentynyt keskimäärin 40 % ja kokonaiskolesteroli keskimäärin 30 % lähtötilanteesta koko annosalueella.

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

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

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

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

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

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

Kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun tutkimukseen, jota seurasi avoin vaihe, osallistui 187 heterosygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata (FH) tai vaikeaa hyperkolesterolemiata sairastavaa 10–17-vuotiaasta (keski-ikä 14,1 vuotta) poikaa ja tyttöä, joiden kuukautiset olivat alkaneet. Potilaat satunnaistettiin saamaan atorvastatiinia (n = 140) tai lumelääkettä (n = 47) 26 viikon ajan, minkä jälkeen kaikki osallistujat saivat atorvastatiinia 26 viikon ajan. Atorvastatiiniannos 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) ja lumelääkeryhmässä 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 oli pienentynyt merkitsevästi atorvastatiiniryhmässä (n = 25) viikolla 26 (p < 0,05) verrattuna kolestipoliryhmään (n = 31).

Erityislupatutkimukseen, joka tehtiin vaikeaa hyperkolesterolemiata (homosygoottinen hyperkolesterolemia mukaan lukien) sairastavilla potilailla, osallistui 46 pediatriasta 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 sairastuvuuden ja kuolleisuuden vähentämisessä ei ole osoitettu.

Euroopan lääkevirasto (EMA) on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset atorvastatiinin käytöstä alle 6 vuoden ikäisille lapsille heterosygoottisen hyperkolesterolemiata hoidossa tai alle 18 vuoden ikäisille lapsille homosygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemiata, kombinoitun (sekamuotoisen) hyperkolesterolemiata ja primaarisen hyperkolesterolemiata hoidossa sekä sydän- ja verisuonitautitapahtumien ehkäisyssä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta annettu atorvastatiini imeytyy nopeasti. Enimmäispitoisuudet plasmassa (C<sub>max</sub>) 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 sappien 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 effluksikuljettajien P-glykoproteiinin ja rintasyövälle resistentin proteiinin (BCRP) substraatiksi, mikä saattaa rajoittaa atorvastatiinin imeytymistä suolistosta ja puhdistumaa sapsen kautta.

#### Erityispotilasryhmät

##### Iäkkäät

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

##### Pediatriiset potilaat

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

##### Sukupuoli

Naisten elimistössä atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet 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).

### SLCO1B1-polymorfismi

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Neljässä *in vitro* -tutkimuksessa ja yhdessä *in vivo* -tutkimuksessa atorvastatiinilla ei osoitettu 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 naarailla.

Eläimillä tehdyt tutkimukset osoittivat, että HMG-CoA-reduktaasin estäjät saattavat vaikuttaa alkioiden tai sikiöiden kehitykseen. Rotilla, kaneilla ja koirilla atorvastatiini ei vaikuttanut niiden hedelmällisyyteen eikä se ollut teratogeeninen, mutta emolle toksisilla annoksilla todettiin sikiötoksisuutta rotilla ja kaneilla. Rotan jälkeläisten kehitys oli viivästynyttä ja syntymän jälkeinen eloonjääminen pieneni emojen altistuessa 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:

Laktoosimonohydraatti  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Kalsiumkarbonaatti  
Kroskarmelloosinatrium  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Polysorbaatti 80  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste:

Hypromelloosi  
Makrogoli 6000  
Titaanidioksidi (E171)  
Talkki

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

Pakkauksen avaamisen jälkeen:  
HDPE-purkit: 100 päivää.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

OPA/alumiini/PVC-alumiiniläpipo inopakkaukset: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkki, jossa on PP-suljin ja sinettisuojaus: 10, 30, 50, 100 tai 500 (sairaalapakkaus) kalvopäällysteistä tablettia. Purkissa on myös kuivausainekapseli (piidioksidigeeliä).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

10 mg: 32288  
20 mg: 32289  
40 mg: 32290  
80 mg: 32291

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.10.2015  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.8.2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.9.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Liporion 10 mg filmdragerade tabletter  
Liporion 20 mg filmdragerade tabletter  
Liporion 40 mg filmdragerade tabletter  
Liporion 80 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Liporion 10 mg filmdragerad tablett  
En filmdragerad tablett innehåller en mängd atorvastatinkalciumtrihydrat, motsvarande 10 mg atorvastatin.

Hjälpämne med känd effekt: En filmdragerad tablett innehåller 33 mg laktosmonohydrat.

Liporion 20 mg filmdragerad tablett  
En filmdragerad tablett innehåller en mängd atorvastatinkalciumtrihydrat, motsvarande 20 mg atorvastatin.

Hjälpämne med känd effekt: En filmdragerad tablett innehåller 66 mg laktosmonohydrat.

Liporion 40 mg filmdragerad tablett  
En filmdragerad tablett innehåller en mängd atorvastatinkalciumtrihydrat, motsvarande 40 mg atorvastatin.

Hjälpämne med känd effekt: En filmdragerad tablett innehåller 131 mg laktosmonohydrat.

Liporion 80 mg filmdragerad tablett  
En filmdragerad tablett innehåller en mängd atorvastatinkalciumtrihydrat, motsvarande 80 mg atorvastatin.

Hjälpämne med känd effekt: En filmdragerad tablett innehåller 262 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Liporion 10 mg filmdragerade tabletter  
Vita eller benvita, bikonvexa, ovala, ca 9,8 x 5,1 mm filmdragerade tabletter präglade med "D" på båda sidor om brytskåran på ena sidan och brytskåra på andra sidan.

Liporion 20 mg filmdragerade tabletter  
Vita eller benvita, bikonvexa, ovala, ca 12,4 x 6,5 mm filmdragerade tabletter präglade med "C" på båda sidor om brytskåran på ena sidan och brytskåra på den andra sidan.

Liporion 40 mg filmdragerade tabletter  
Vita eller benvita, bikonvexa, ovala, ca 15,6 x 8,8 mm filmdragerade tabletter präglade med "B" på båda sidor om brytskåran på ena sidan och brytskåra på den andra sidan.

Liporion 80 mg filmdragerade tabletter  
Vita eller benvita, bikonvexa, ovala, ca 19,4 x 10,3 mm filmdragerade tabletter präglade med "A" på båda sidor om brytskåran på ena sidan och brytskåra på den andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.



## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Hyperkolesterolemi

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

Liporion är även indicerat för sänkning av förhöjda plasmakoncentrationer av total kolesterol och LDL-kolesterol hos vuxna med homozygot familjär hyperkolesterolemi som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t.ex. LDL-afeses) eller om annan behandling inte finns tillgänglig.

#### Prevention av kardiovaskulära sjukdomar

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Innan behandling med Liporion inleds, ska patienten inleda en kolesterolsänkande diet, som ska fortsättas under Liporion-behandlingen.

Doseringen är individuell och ska vid behandlingsstart anpassas enligt uppmätta LDL-kolesterolvärden, behandlingsmål och behandlings svar.

En vanlig inledningsdos är 10 mg per dygn som engångsdos. Dosjusteringar görs med 4 veckors mellanrum eller mer sällan. Maximal dos är 80 mg per dygn som engångsdos.

#### Primär hyperkolesterolemi och kombinerad (blandtillstånd) hyperlipidemi

För de flesta patienter är en dos på 10 mg en gång per dygn av Liporion tillräcklig. Terapeutisk effekt ses vanligtvis inom 2 veckor och maximalt svar uppnås vanligen inom 4 veckor. Behandlingssvaret kvarstår vid fortsatt behandling.

#### Heterozygot familjär hyperkolesterolemi

Behandlingen inleds med Liporion 10 mg en gång per dygn. Dosen är individuell och justeras med 4 veckors mellanrum upp till dosen 40 mg en gång per dygn. Därefter kan dosen antingen höjas till högst 80 mg per dygn eller så kan atorvastatindosen på 40 mg en gång per dygn kombineras med ett gallsyrabindande medel.

#### Homozygot familjär hyperkolesterolemi

Endast begränsade data finns kring preparatets användning (se avsnitt 5.1).

Dosen är 10–80 mg per dygn för patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi (se avsnitt 5.1). Till dessa patienter ges atorvastatin som tillägg till annan lipidsänkande behandling (t.ex. LDL-afeses) eller om andra behandlingar inte är tillgängliga.

#### Prevention av kardiovaskulära sjukdomar

I primärpreventionsstudierna var dosen 10 mg per dygn. Högre doser kan behövas för att nå (LDL-) kolesterolnivåer enligt gällande rekommendationer.

### Njursvikt

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 4.4).

### Leversvikt

Liporion ska användas med försiktighet hos patienter med leversvikt (se avsnitt 4.4 och 5.2). Liporion är kontraindicerat för patienter med aktiv leversjukdom (se avsnitt 4.3).

### Administrering samtidigt med andra läkemedel

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

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

### Äldre

Hos patienter äldre än 70 år, som använder rekommenderade doser, är effekt och säkerhet av atorvastatin densamma som i den allmänna populationen.

### Pediatrik population

#### Hyperkolesterolemi

Pediatrik användning ska endast ske efter beslut av läkare med erfarenhet av hyperlipidemi hos barn, och patienternas tillstånd ska omvärderas regelbundet.

För patienter på 10 år och äldre med heterozygot familjär hyperkolesterolemi är den rekommenderade inledningsdosen av atorvastatin 10 mg per dygn (se avsnitt 5.1). Dosen kan höjas upp till 80 mg per dygn enligt terapivar och tolerans. Doserna ska justeras individuellt enligt rekommenderat behandlingsmål. Dosjusteringar ska göras med 4 veckors mellanrum eller mer sällan. Begränsande kliniska data från studier med vuxna och från studier med barn med heterozygot familjär hyperkolesterolemi stöder en doshöjning upp till 80 mg per dag (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Endast begränsade data gällande effekt och säkerhet har erhållits från öppna studier med barn i ålder 6–10 år med heterozygot familjär hyperkolesterolemi. Atorvastatin är inte indicerat för behandling av patienter 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 mer lämpliga för denna patientgrupp.

#### Administreringssätt

Liporion intas oralt. Den dagliga atorvastatindosen intas som engångsdos. Dosen kan tas vid vilken tidpunkt som helst antingen i samband med mat eller på tom mage.

## **4.3 Kontraindikationer**

Liporion är kontraindicerat hos patienter

- med överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- med aktiv leversjukdom eller oförklarliga, bestående förhöjningar av transaminasvärden i serum till mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet
- som är gravida eller ammar och hos fertila kvinnor som inte använder adekvat preventivmetod (se avsnitt 4.6)
- som behandlas med det antivirala medlen glekaprevir/pibrentasvir mot hepatit C.

## 4.4 Varningar och försiktighet

### Nedsatt leverfunktion

Leverfunktionstester ska tas innan behandlingen inleds och därefter regelbundet. Om patienten utvecklar tecken eller symtom som tyder på leverskada ska leverfunktionstester utföras. Om patienten har förhöjda transaminasvärden i levern ska levervärdena följas noggrant tills de återgått till det normala. Om förhöjda transaminasvärden över 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet inte återgår, rekommenderas dosminskning eller utsättning av Liporion behandlingen (se avsnitt 4.8).

Liporion ska användas med försiktighet hos patienter med riklig alkoholkonsumtion 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 TIA-anfall, sågs en högre incidens av hemorragisk stroke hos patienter behandlade med 80 mg atorvastatin jämfört med placebo. Risken är särskilt stor hos patienter med hemorragisk stroke eller lakunär infarkt i anamnesen vid studiestart. Om patienten tidigare haft hemorragisk stroke eller lakunär infarkt är nytta-riskförhållande för atorvastatin 80 mg oklart och risken för hemorragisk stroke ska utvärderas noggrant innan behandlingen inleds (se avsnitt 5.1).

### Påverkan på skelettmuskulatur

Liksom andra HMG-CoA-reduktashämmare, kan atorvastatin i sällsynta fall påverka skelettmuskulaturen och orsaka myalgi, myosit och myopati som kan framskrida till rabdomyolys. Rabdomyolys är ett potentiellt livshotande tillstånd som kännetecknas av markant förhöjd kreatinkinasnivå i serum (över 10 gånger högre än övre gränsen för normalvärden), 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. Kliniska tecken på IMNM av kvarstående proximal muskelsvaghet och förhöjd koncentration av kreatinkinas i serum, som kvarstår trots utsatt statinbehandling, förekomst av antikroppar mot HMG CoA-reduktas och förbättring av immunsuppressiva läkemedel.

### Före behandlingen

Atorvastatin ska förskrivas med försiktighet till patienter med predisponerande faktorer för rabdomyolys. Patientens kreatinkinasvärde ska mätas innan statinbehandlingen inleds vid följande tillfällen:

- njursvikt
- hypotyroidism
- vid muskelsjukdom eller ärftlig disposition för sådan
- tidigare muskulär toxicitet orsakad av statiner eller fibrater
- tidigare leversjukdom och/eller patienten har hög alkoholkonsumtion
- om patienten är äldre än 70 år ska behovet av mätningar övervägas på basis av andra förekommande predisponerande faktorer för rabdomyolys
- situationer när ökad plasmakoncentration av läkemedlet kan uppstå, såsom interaktioner (se avsnitt 4.5) och särskilda patientgrupper, inklusive genetiska subpopulationer (se avsnitt 5.2).

I dessa situationer ska risken vägas mot den eventuella nyttan av behandlingen och klinisk uppföljning av patienten rekommenderas.

Om kreatinkinasvärdet vid startpunkten är signifikant förhöjt (över 5 gånger högre än övre gränsen för normalvärdet), ska behandlingen inte inledas.

### Kreatinkinas-mätningar

Kreatinkinas (S-CK) ska inte mätas direkt efter fysisk ansträngning och inte heller om någon annan möjlig förklaring till förhöjt S-CK föreligger, eftersom utvärderingen av värdet då försvåras. Om S-

CK-nivån är signifikant förhöjd vid startpunkten (över 5 gånger högre än övre gränsen för normalvärdet) ska nivån bestämmas på nytt efter 5–7 dagar för att bekräfta resultaten.

#### Under behandlingen

- Patienten ska rådas att omedelbart rapportera om muskelsmärta, -kramper eller -svaghet uppkommer, speciellt vid samtidig sjukdomskänsla eller feber
- Om dessa symtom uppträder under behandling med atorvastatin ska patientens S-CK-nivå mätas. Om värdet är signifikant förhöjt (över 5 gånger högre än övre gränser för normalvärdet), ska behandlingen avslutas
- Vid svåra muskulära symtom vilka orsakar dagliga besvär ska avbrytning av behandlingen övervägas, även om S-CK-förhöjningen är högst 5 gånger övre gränsen för normalvärdet
- Om symtomen försvinner och S-CK-nivån återgår till det normala kan återinsättning av atorvastatinbehandlingen eller insättning av en alternativ statinbehandling med den lägsta dosen och under noggrann övervakning övervägas
- Atorvastatinbehandlingen ska avbrytas om kliniskt signifikant ökning av S-CK-nivån (> 10 gånger högre än övre gränsen för normalvärdet) uppträder eller om rabdomyolys diagnostiseras eller misstänks hos patienten.

#### Centrala och perifera nervsystemet

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

#### Samtidig användning med andra läkemedel

Risken för rabdomyolys ökar när atorvastatin används samtidigt med sådana läkemedel som kan öka plasmakoncentrationen av atorvastatin. Dessa läkemedel är 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 om atorvastatin används samtidigt med gemfibrozil och andra fibrinsyraderivat, antivirala läkemedel för behandling av hepatit C (HCV) (t.ex. boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir) erytromycin, niacin eller ezetimib. Om möjligt, ska användning av läkemedel utan interaktioner övervägas istället för dessa mediciner.

Ifall samtidig administrering av dessa läkemedel och atorvastatin är nödvändig, ska nyttorna och riskerna med den samtidiga behandlingen övervägas noggrant. En lägre maximal dos av atorvastatin rekommenderas, om patienten använder läkemedel som höjer plasmakoncentrationen av atorvastatin. Dessutom ska 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 administreras samtidigt med systemiska formuleringar av fusidinsyra eller inom 7 dagar efter behandling med fusidinsyra. För patienter där användningen av systemisk fusidinsyra anses vara absolut nödvändigt ska statinbehandlingen avbrytas för hela fusidinsyrabehandlingen. Fall av rabdomyolys (inklusive några fatala fall) hos patienter som använt kombinationen fusidinsyra och statiner har rapporterats (se avsnitt 4.5). Patienten ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare om några symtom som tyder på muskelsvaghet, muskelsmärta eller muskelömheter uppkommer.

Statinbehandlingen kan inledas igen 7 dagar efter den sista dosen av fusidinsyra.

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

Risken för myopati och/eller rabdomyolys kan öka vid samtidig administrering av HMG-CoA-reduktashämmare (t.ex. atorvastatin) och daptomycin (se avsnitt 4.5). Det bör övervägas att tillfälligt avbryta behandlingen med Liporion hos patienter som tar daptomycin om inte nyttan med samtidig administrering överväger riskerna. Om samtidig administrering inte kan undvikas ska

kreatinkinasvärden mätas 2–3 gånger per vecka och patienterna ska övervakas noga med avseende på tecken och symtom som kan motsvara myopati.

#### Pediatrik population

Ingen kliniskt signifikant effekt på tillväxt och sexuell mognad har observerats i en treårig studie på basis av bedömning av allmän mognad och utveckling, utvärdering enligt Tanner-klassificering samt mätning av längd och vikt (se avsnitt 4.8).

#### Interstitiell lungsjukdom

Enstaka fall av interstitiell lungsjukdom har rapporterats med vissa statiner, särskilt vid långvarig behandling (se avsnitt 4.8). Symtomen som uppkommer kan vara dyspné, torrhosta och försämring av allmäntillståndet (utmattning, viktminskning och feber). Om interstitiell lungsjukdom misstänks hos patienten, ska statinbehandlingen avslutas.

#### Diabetes mellitus

Vissa uppgifter tyder på att statiner som klass höjer blodsockret och kan hos vissa patienter, med hög risk för att drabbas av diabetes, orsaka hyperglykemi som kräver vanlig diabetesbehandling. Risken för diabetes uppvägs ändå av de fördelaktiga effekterna hos statiner på blodkärlen och är därför inte ett skäl för att avbryta statinbehandlingen. Patienter i riskgruppen (fastglukos 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, förhöjd koncentration av triglycerider, hypertension) ska övervakas kliniskt och med laboratorieundersökningar enligt nationella behandlingsrekommendationer.

#### Hjälpämnen

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

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

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

#### Effekt på atorvastatin av samtidigt använda läkemedel

Atorvastatin metaboliseras av effekten av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) och är substrat till de hepatiska transportörerna, organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 (OATP1B1) och 1B3 (OATP1B3). Metaboliter av atorvastatin är substrat till OATP1B1. Atorvastatin är också ett substrat till effluxtransportörerna P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP), vilket kan begränsa absorptionen av atorvastatin i tarmen och clearance 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 användning av atorvastatin med andra läkemedel som potentiellt kan orsaka myopati, såsom fribrinsyraderivat och ezetimib (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### CYP3A4-hämmare

Potenta CYP3A4-hämmare har visats leda till signifikant ökade koncentrationer av atorvastatin (se tabell 1 och detaljerad 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 vissa HIV-proteashämmare, inklusive ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) ska, om möjligt, undvikas. Ifall samtidig administrering av dessa läkemedel och atorvastatin inte kan undvikas, ska 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 samtidig användning av erytromycin och 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. Därför ska en reducerad maximaldos av atorvastatin övervägas och lämplig klinisk uppföljning av patienten rekommenderas vid samtidig användning av atorvastatin och måttliga CYP3A4-hämmare. Efter inledning av hämmande behandling eller efter dosjustering rekommenderas lämplig klinisk uppföljning.

#### CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av 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 administrera atorvastatin och rifampicin samtidigt, eftersom vid intag av atorvastatin med fördröjning efter rifampicin har plasmakoncentrationen av atorvastatin minskat signifikant. Effekten av rifampicin på atorvastatinkoncentrationer i hepatocyter är dock okänd och om samtidig användning inte kan undvikas, bör behandlingens effekt övervakas noggrant.

#### Transporthämmare

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

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

#### Gemfibrozil/fibrinsyraderivat

Användning av fibrater i monoterapi är associerat med muskelrelaterade händelser, inklusive rabdomyolys. Risken för dessa händelser kan öka vid samtidig användning av fibrinsyraderivat och atorvastatin. Om samtidig administrering inte kan undvikas, ska lägsta effektiva dos av atorvastatin användas och lämplig uppföljning av patienten genomföras (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 användning av ezetimib och atorvastatin. Lämplig klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.

#### Kolestipol

När kolestipol administrerades samtidigt med atorvastatin var plasmakoncentrationerna av atorvastatin och dess aktiva metaboliter lägre (koncentrationsförhållande för atorvastatin: 0,74). Effekterna på lipider var dock större då atorvastatin och kolestipol gavs tillsammans än då respektive läkemedel gavs enskilt.

#### Fusidinsyra

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

Om behandling med systemisk fusidinsyra är absolut nödvändig, ska atorvastatinbehandlingen avbrytas för hela fusidinsyrabehandlingen (se avsnitt 4.4).

#### Kolkicin

Även om det inte utförts några interaktionsstudier med atorvastatin och kolkicin, har fall av myopati rapporterats när atorvastatin administrerats tillsammans med kolkicin. Försiktighet ska därför iakttas när atorvastatin förskrivs tillsammans med kolkicin.

### Daptomycin

Fall av myopati och/eller rabdomyolys har rapporterats vid samtidig administrering av HMG-CoA-reduktashämmare (t.ex. atorvastatin) och daptomycin. Om samtidig administrering inte kan undvikas rekommenderas lämplig klinisk övervakning (se avsnitt 4.4).

### Effekter av atorvastatin på samtidigt administrerade läkemedel

#### Digoxin

Vid samtidig administrering av upprepade doser av digoxin och atorvastatindoser på 10 mg ökade koncentrationerna av digoxin vid steady-state något. Patienter som behandlats med digoxin ska uppföljas lämpligt.

#### Orala preventivmedel

Samtidig användning av atorvastatin och orala preventivmedel resulterade i ökade koncentrationer av noretisteron och etinylestradiol i plasma.

#### Warfarin

I en klinisk studie med patienter som fick långvarig warfarinmedicinering, orsakade atorvastatin 80 mg per dygn tillsammans med warfarin en liten minskning på ca 1,7 sekunder i protrombintid under de första 4 behandlingsdagarna. Värdena återgick till normalnivån inom 15 dagar efter påbörjad atorvastatinbehandling. Även om endast mycket sällsynta fall av kliniskt signifikanta interaktioner med antikoagulantia har rapporterats, ska protrombintiden bestämmas innan behandling med atorvastatin inleds hos patienter som tar antikoagulantia av kumarintyp och tillräckligt ofta under tidig behandling för att säkerställa att inga signifikanta förändringar i protrombintiden inträffar. När en stabil protrombintid har uppnåtts, kan protrombintiden kontrolleras vid de intervall som vanligen rekommenderas för patienter med antikoagulantibehandling av kumarintyp. Om dosen av atorvastatin ändras eller behandlingen avslutas, ska samma förfarande upprepas. Atorvastatinbehandling har inte förknippats med blödning eller med förändringar i protrombintid hos patienter som inte använder antikoagulantia.

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna. Förekomsten av interaktioner hos pediatrik population är inte känd. Ovanstående interaktioner som observerats hos vuxna samt varningarna i avsnitt 4.4 ska beaktas vid behandling av pediatrik population.

### Läkemedelsinteraktioner

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

Samtidigt administrerade läkemedel och dosering	Atorvastatin		
	Dos (mg)	AUC-kvot <sup>§</sup>	Klinisk rekommendation <sup>#</sup>
Glekaprevir 400 mg x 1/dygn / pibrentasvir 120 mg x 1/dygn, i 7 dygn	10 mg/dygn, i 7 dygn	8,3	Administrering samtidigt med produkter som innehåller glekaprevir eller pibrentasvir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Tipranavir 500 mg x 2/dygn / ritonavir 200 mg x 2/dygn, i 8 dygn (dag 14–21)	40 mg på dag 1, 10 mg på dag 20	9,4	Om samtidig administrering med atorvastatin är absolut nödvändig ska atorvastatindosen inte överstiga 10 mg/dygn. Klinisk uppföljning rekommenderas för dessa patienter.
Telaprevir 750 mg, med 8 timmars mellanrum, i 10 dygn	20 mg engångsdos	7,9	

Ciklosporin 5,2 mg/kg/dygn, stabil dos	10 mg x 1/dygn, i 28 dygn	8,7	
Lopinavir 400 mg x 2/dygn / ritonavir 100 mg x 2/dygn, i 14 dygn	20 mg x 1/dygn, i 4 dygn	5,9	Om samtidig administrering med atorvastatin är absolut nödvändig rekommenderas en lägre underhållsdos av atorvastatin. Om atorvastatindosen överstiger 20 mg, rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Klaritromycin 500 mg x 2/dygn, i 9 dygn	80 mg x 1/dygn, i 8 dygn	4,5	
Sakvinavir 400 mg x 2/dygn / ritonavir (300 mg x 2/dygn från dag 5–7, ökas till 400 mg x 2/dygn på dag 8), dag 4–18, 30 minuter efter administrering av atorvastatin	40 mg x 1/dygn, i 4 dygn	3,9	Om samtidig administrering med atorvastatin är absolut nödvändig rekommenderas en lägre underhållsdos av atorvastatin. Om atorvastatindosen överstiger 40 mg, rekommenderas klinisk uppföljning av patienterna.
Darunavir 300 mg x 2/dygn / ritonavir 100 mg x 2/dygn, i 9 dygn	10 mg x 1/dygn, i 4 dygn	3,4	
Itrakonazol 200 mg x 1/dygn, i 4 dygn	40 mg engångsdos	3,3	
Fosamprenavir 700 mg x 2/dygn / ritonavir 100 mg x 2/dygn, i 14 dygn	10 mg x 1/dygn, i 4 dygn	2,5	
Fosamprenavir 1 400 mg x 2/dygn, i 14 dygn	10 mg x 1/dygn, i 4 dygn	2,3	
Elbasvir 50 mg x 1/dygn / grazoprevir 200 mg x 1/dygn, i 13 dygn	10 mg engångsdos	1,95	Dosen atorvastatin ska inte överstiga 20 mg dagligen vid administrering samtidigt med produkter som innehåller elbasvir eller grazoprevir.
Letemovir 480 mg x 1/dygn, i 10 dygn	20 mg engångsdos	3,29	Dosen atorvastatin ska inte överstiga 20 mg dagligen vid administrering samtidigt med produkter som innehåller letermovir.
Nelfinavir 1 250 mg x 2/dygn, i 14 dygn	10 mg x 1/dygn, i 28 dygn	1,74	Ingen särskild rekommendation.
Grapefruktjuice, 240 ml x 1/dygn*	40 mg engångsdos	1,37	Samtidigt intag av atorvastatin och stora mängder grapefruktjuice rekommenderas inte.
Diltiazem 240 mg x 1/dygn, i 28 dygn	40 mg engångsdos	1,51	Efter behandlingsstart eller dosjustering av diltiazem rekommenderas lämplig klinisk uppföljning av patienterna.



Erytromycin 500 mg x 4/dygn, i 7 dygn	10 mg engångsdos	1,33	Lägre maximaldos och klinisk uppföljning av dessa patienter rekommenderas.
Amlodipin 10 mg engångsdos	80 mg engångsdos	1,18	Ingen särskild rekommendation.
Cimetidin 300 mg x 4/dygn, i 2 veckor	10 mg x 1/dygn, i 2 veckor	1,00	Ingen särskild rekommendation.
Kolestipol 10 g x 2/dygn, i 24 veckor	40 mg x 1/dygn, i 8 veckor	0,74**	Ingen särskild rekommendation.
Antacid suspension med aluminiumhydroxid och magnesium, 30 ml x 4/dygn, i 17 dygn	10 mg x 1/dygn, i 15 dygn	0,66	Ingen särskild rekommendation.
Efavirenz 600 mg x 1/dygn, i 14 dygn	10 mg i 3 dygn	0,59	Ingen särskild rekommendation.
Rifampicin 600 mg x 1/dygn, i 7 dygn (samtidig administrering)	40 mg engångsdos	1,12	Om samtidig administrering inte kan undvikas, rekommenderas att atorvastatin och rifampicin intas vid ett och samma tillfälle samt klinisk uppföljning av patienten.
Rifampicin 600 mg x 1/dygn, i 5 dygn (separat administrering)	40 mg engångsdos	0,20	
Gemfibrozil 600 mg x 2/dygn, i 7 dygn	40 mg engångsdos	1,35	För dessa patienter rekommenderas lägre startdos och klinisk uppföljning.
Fenofibrat 160 mg x 1/dygn, i 7 dygn	40 mg engångsdos	1,03	För dessa patienter rekommenderas lägre startdos och klinisk uppföljning.
Boceprevir 800 mg x 3/dygn, i 7 dygn	40 mg engångsdos	2,3	För dessa patienter rekommenderas lägre startdos och klinisk uppföljning. Den dagliga dosen av atorvastatin ska inte överstiga 20 mg vid samtidig behandling med boceprevir.

- & Beskriver förhållandet mellan behandlingarna (samtidig administrering av läkemedel och atorvastatin jämfört med atorvastatin ensamt)
- # Klinisk betydelse, se avsnitt 4.4 och 4.5.
- \* Innehåller en eller flera komponenter som hämmar CYP3A4 och kan öka plasmakoncentrationerna av läkemedel som metaboliseras av effekten av CYP3A4. Intag av ett glas 240 ml grapefruktjuice resulterade också i en minskning av AUC-värdet på 20,4 % för den aktiva orthohydroximetaboliten. Stora mängder grapefruktjuice (mer än 1,2 l/dygn i 5 dagar) ökade AUC för atorvastatin 2,5-faldigt och AUC för aktiva HMG-CoA-reduktashämmare (atorvastatin och dess metaboliter) 1,3-faldigt.
- \*\* Förhållandet baseras på ett enskilt prov som togs 8–16 timmar efter dosering.

Tabell 2. Effekten 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 x 1/dygn, i 10 dygn	Digoxin 0,25 mg x 1/dygn, i 20 dygn	1,15	Patienter som använder digoxin ska följas lämpligt.
40 mg x 1/dygn, i 22 dygn	Orala preventivmedel x 1/dygn, i 2 månader noretisteron 1 mg etinylestradiol 35 mikrog	1,28 1,19	Ingen särskild rekommendation.
80 mg x 1/dygn, i 15 dygn	*Fenazon 600 mg engångsdos	1,03	Ingen särskild rekommendation.
10 mg, engångsdos	Tipranavir 500 mg x 2/dygn / ritonavir 200 mg x 2/dygn, i 7 dygn	1,08	Ingen särskild rekommendation.
10 mg x 1/dygn, i 4 dygn	Fosamprenavir 1 400 mg x 2/dygn, i 14 dygn	0,73	Ingen särskild rekommendation.
10 mg x 1/dygn, i 4 dygn	Fosamprenavir 700 mg x 2/dygn / ritonavir 100 mg x 2/dygn, i 14 dygn	0,99	Ingen särskild rekommendation.

& Beskriver förhållandet mellan behandlingarna (samtidig administrering av läkemedel och atorvastatin jämfört med atorvastatin ensamt)

\* Upprepade doser av atorvastatin och fenazon visade låg eller ingen mätbar effekt på clearance av fenazon.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen (se avsnitt 4.3).

##### Graviditet

Liporion är kontraindicerat under graviditeten (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).

Atorvastatinbehandling hos modern kan minska fostrets nivåer av mevalonat. Mevalonat är en prekursor vid biosyntes av kolesterol. Utveckling av ateroskleros är en långvarig process. Avbrytande av den lipidsänkande behandlingen under graviditet borde normalt inte påverka de långsiktiga riskerna med primär hyperkolesterolemi.

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

##### Amning

Det är inte känt om atorvastatin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Hos råttor är plasmakoncentrationen av atorvastatin och dess aktiva metaboliter liknande koncentrationerna i mjölk (se avsnitt 5.3). På grund av risken för allvarliga biverkningar, ska kvinnor som använder Liporion inte amma (se avsnitt 4.3). Användning av 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

Liporion har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

På basis av insamlade data från kliniska, placebokontrollerade atorvastatinstudier med 16 066 patienter (8 755 atorvastatinpatienter vs. 7 311 placebopatienter) avbröt 5,2 % av patienterna som behandlades med atorvastatin behandlingen på grund av biverkningar jämfört med 4,0 % av patienterna som fick placebo. Den genomsnittliga behandlingstiden av patienterna var 53 veckor.

Följande presenterade biverkningar av atorvastatin baseras på data från kliniska studier och på omfattande erfarenhet efter marknadsintroduktion.

Uppskattade frekvenser för biverkningarna har klassificerats enligt följande: vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

### Infektioner och infestationer

Vanliga: nasofaryngit.

### Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: trombocytopeni.

### Immunsystemet

Vanliga: allergiska reaktioner.

Mycket sällsynta: anafylaxi.

### Metabolism och nutrition

Vanliga: hyperglykemi.

Mindre vanliga: hypoglykemi, viktökning, aptitlöshet.

### Psykiska störningar

Mindre vanliga: mardrömmar, sömnlöshet.

### Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk.

Mindre vanliga: svindel, parestesi, hypoestesi, smakrubbingar, amnesi.

Sällsynta: perifer neuropati.

Ingen känd frekvens: myasthenia gravis.

### Ögon

Mindre vanliga: dimsyn.

Sällsynta: synstörning.

Ingen känd frekvens: okulär myasteni.

### Öron och balansorgan

Mindre vanliga: tinnitus.

Mycket sällsynta: hörsselförlust.

### Blodkärl

Sällsynta: vaskulit.

### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: faryngolaryngeal smärta, epistaxis.

### Magtarmkanalen

Vanliga: förstoppning, gasbesvär, 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: urtikaria, utslag, klåda, håravfall.

Sällsynta: likenoid läkemedelsreaktion, angioneurotiskt ödem, vesikulära utslag inklusive *erythema multiforme*, Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys.

### Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: myalgi, artralgi, smärta i extremiteterna, muskeltkramp, ledsvullnad, ryggsmärta.

Mindre vanliga: nacksmärta, muskeltrötthet.

Sällsynta: myopati, myosit, rabdomyolys, muskelbristning; tendonopati, ibland med ruptur som komplikation.

Mycket sällsynta: lupus-liknande syndrom.

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

### Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket sällsynta: gynekomasti.

### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: sjukdomskänsla, asteni, bröstsmärta, perifert ödem, utmattning, feber.

### Undersökningar

Vanliga: onormala resultat från leverfunktionstester, förhöjd kreatinkinaskoncentration i blodet.

Mindre vanliga: positivt resultat för vita blodkroppar i urinen.

Liksom för andra HMG-CoA-reduktashämmare har förhöjda transaminasvärden i serum rapporterats hos patienter som använt atorvastatin. Dessa förändringar var vanligtvis lindriga, övergående och krävde inte att behandlingen avbröts. Kliniskt relevanta förhöjningar (över 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet) av transaminaser i serum uppträdde hos 0,8 % av atorvastatinpatienterna. Dessa förhöjningar av värdena var dosberoende och reversibla hos alla patienter.

Förhöjda serumnivåer av kreatinkinasa (S-CK), mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet, uppträdde hos 2,5 % av de patienter som behandlades med atorvastatin i kliniska studier. Förändringen motsvarar erfarenheten från kliniska prövningar med andra HMG-CoA-reduktashämmare. Kreatinkinasnivåer i serum 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

Biverkningsprofilen var generellt liknande hos den pediatrika populationen bland 10–17-åringar som behandlades med atorvastatin jämfört med patienter som behandlades med placebo. De vanligaste biverkningarna som observerades i de båda grupperna, oberoende av utvärderat orsakssamband, var infektioner. Ingen kliniskt signifikant effekt på tillväxt och sexuell mognad har observerats i en treårig studie på basis av bedömning av allmän mognad och utveckling, utvärdering enligt Tanner-klassificering samt mätning av längd och vikt. Säkerhets- och tolerabilitetsprofilen hos den pediatrika populationen var liknande som den kända säkerhetsprofilen för atorvastatin hos vuxna patienter.

Säkerhetsdatabasen omfattar säkerhetsdata för 520 pediatrika patienter som behandlats med atorvastatin. Av dessa var 7 patienter yngre än 6 år, 121 patienter i åldrarna 6–9 år och 392 patienter i åldrarna 10–17 år. Baserat på tillgängliga data förväntas biverkningarna hos barn vara lika frekventa och av samma typ och svårighetsgrad som hos vuxna.

Vissa statiner har rapporterats orsaka följande biverkningar:

- sexuell dysfunktion
- depression

- sällsynta fall av interstitiell lungsjukdom, särskilt vid långvarig behandling (se avsnitt 4.4)
- diabetes mellitus: frekvensen beror på riskfaktorerna (fasteglukos  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, förhöjd koncentration av triglycerider, hypertension i anamnesen).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Specifik behandling vid överdosering av atorvastatin saknas. Vid fall av överdosering ska patienten behandlas symtomatiskt och stödjande behandling ska påbörjas vid behov. Leverfunktionsprover ska utföras och patientens kreatinkinaskoncentrationer i serum ska övervakas. På grund av atorvastatins höga bindningsgrad till plasmaproteiner förväntas inte hemodialys öka clearance av atorvastatin nämnvärt.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Atorvastatin är en selektiv, kompetitiv HMG-CoA-reduktashämmare, som är det hastighetsbegränsande enzym som svarar för omvandlingen av 3-hydroxi-3-metylglutaryl-koenzym A till mevalonat (prekursor till steroler, bl.a. kolesterol). Triglycerider och kolesterol inkorporeras i levern till VLDL (very low density lipoprotein) och utsöndras vidare i plasma för att transporteras till perifer vävnad. Low density lipoprotein (LDL) bildas från VLDL och kataboliseras primärt via receptorer med hög affinitet för LDL (LDL-receptor).

Atorvastatin sänker plasmanivåerna av kolesterol och serumnivåerna av lipoprotein via hämning av HMG-CoA-reduktas och därmed biosyntesen av kolesterol i levern. Atorvastatin ökar antalet hepatiske 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 vilket förbättrar kvaliteten av cirkulerande LDL-partiklar. Atorvastatin minskar effektivt LDL-kolesterolkoncentrationen hos patienter med homozygot familjär hyperkolesterolemi, i en patientgrupp som vanligen inte har svarat på lipidsänkande farmakologisk behandling.

Atorvastatin har i en dos-responsstudie visats minska totalkolesterolkoncentrationen (30–46 %), LDL-kolesterolkoncentrationen (41–61 %), koncentrationen av apolipoprotein B (34–50 %) och triglyceridkoncentrationen (14–33 %) samt i varierande grad öka koncentrationer av HDL-kolesterol och apolipoprotein A1.

Dessa resultat är i linje med de resultat som erhöles hos patienter med heterozygot familjär hyperkolesterolemi, icke-familjära former av hyperkolesterolemi och kombinerad hyperlipidemi (inklusive patienter med vuxendiabetes).

Reduktion av koncentrationerna av total kolesterol, LDL-kolesterol och apolipoprotein B har visats reducera risken för kardiovaskulära händelser och kardiovaskulär mortalitet.

#### Homozygot familjär hyperkolesterolemi

I en 8 veckors öppen compassionate-use multicenterstudie med en frivillig förlängningsfas av varierande längd, deltog 335 patienter, varav 89 patienter hade homozygot familjär hyperkolesterolemi. Hos dessa 89 patienter minskade LDL-kolesterolkoncentrationen i genomsnitt med 20 %. Atorvastatin gavs i doser upp till 80 mg/dygn.

#### Ateroskleros

I REVERSAL-studien (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) 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 koronarartärsjukdom. I denna randomiserade, kontrollerade och dubbelblinda kliniska multicenterstudie utfördes IVUS vid utgångsläget och efter 18 månader hos 502 patienter. I atorvastatingruppen (n = 253) framskred inte aterosklerosen.

Medianförändringen från utgångsläget 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 effekterna av atorvastatin statistiskt signifikanta ( $p = 0,02$ ). Effekten av intensiv lipidsänkning på kardiovaskulära effektmått (t.ex. revaskuleringsbehov, icke-fatal hjärtinfarkt, koronar död) undersöktes inte i denna studie.

I atorvastatingruppen reducerades LDL-kolesterol till ett medelvärde av  $2,04\text{ mmol/l} \pm 0,8$  ( $78,9\text{ mg/dl} \pm 30$ ) från utgångsvärdet  $3,89\text{ mmol/l} \pm 0,7$  ( $150\text{ mg/dl} \pm 28$ ). I pravastatingruppen reducerades LDL-kolesterol till ett medelvärde av  $2,85\text{ mmol/l} \pm 0,7$  ( $110\text{ mg/dl} \pm 26$ ) från utgångsvärdet  $3,89\text{ mmol/l} \pm 0,7$  ( $150\text{ mg/dl} \pm 26$ ) ( $p < 0,0001$ ). Atorvastatin reducerade även signifikant det genomsnittliga totalkolesterolvärdet med  $34,1\%$  (pravastatin:  $-18,4\%$ ,  $p < 0,0001$ ), genomsnittliga triglyceridnivåer med  $20\%$  (pravastatin:  $-6,8\%$ ,  $p < 0,0009$ ) och genomsnittliga värdet av apolipoprotein B med  $39,1\%$  (pravastatin:  $-22,0\%$ ,  $p < 0,0001$ ). Atorvastatin ökade medelvärdet av HDL-kolesterol med  $2,9\%$  (pravastatin:  $+5,6\%$ ,  $p =$  inte signifikant). CRP-värdet minskade i genomsnitt med  $36,4\%$  i atorvastatingruppen jämfört med reduktionen på  $5,2\%$  ( $p < 0,0001$ ) i pravastatingruppen.

Studieresultaten uppnåddes med en dosstyrka på 80 mg och resultaten kan därför inte extrapoleras till lägre dosstyrkor.

Säkerhets- och tolerabilitetsprofilerna i dessa två behandlingsgrupper var jämförbara.

Effekten av intensiv lipidsänkande behandling på det viktigaste kardiovaskulära effektmåttet undersöktes inte i denna studie. Därför är den kliniska betydelsen av dessa bildiagnostiska undersökningsresultat med avseende på primär och sekundär prevention av kardiovaskulära händelser okänd.

#### Akut koronart syndrom

MIRACL-studien omfattade 3 086 patienter med akut koronart syndrom (hjärtinfarkt utan Q-våg eller instabil angina). Atorvastatin (80 mg) administrerades till 1 538 patienter och placebo till 1 548 patienter. Behandlingen initierades under den akuta fasen efter sjukhusinläggning och varade i 16 veckor. Behandlingen med atorvastatin (80 mg/dygn) förlängde tiden till uppkomst av kombinerat primärt effektmått (dödsfall oavsett anledning, icke-fatal hjärtinfarkt, återupplivat hjärtstillestånd eller angina pectoris med tecken på myokardiell ischemi som krävde sjukhusvård), vilket visar en riskreduktion på  $16\%$  ( $p = 0,048$ ). Detta berodde i huvudsak på en riskreduktion på  $26\%$  ( $p = 0,018$ ) för återinläggning på sjukhus till följd av angina pectoris med tecken på myokardiell ischemi. Övriga sekundära effektmått uppnådde inte statistisk signifikans (totalt: placebo  $22,2\%$ ; atorvastatin  $22,4\%$ ).

Säkerhetsprofilen för atorvastatin i MIRACL-studien var överensstämmande med informationen i avsnitt 4.8.

### Prevention av kardiovaskulär sjukdom

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

Patienter behandlades med antihypertensiv medicinering (antingen amlodipin- eller atenololbehandling) och antingen atorvastatin 10 mg dagligen (n = 5 168) eller placebo (n = 5 137).

Den absoluta och relativa riskreduktionen med atorvastatin var enligt följande:

Händelse	Relativ riskreduktion (%)	Antal händelser (atorvastatin vs. placebo)	Absolut riskreduktion <sup>1</sup> (%)	p-värde
Fatal kranskärlssjukdom + 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 statistiskt signifikant (185 vs. 212 händelser, p = 0,17 och 74 vs. 82 händelser, p = 0,51). I subgruppsanalyser av kön (81 % män, 19 % kvinnor) sågs en fördelaktig effekt av atorvastatin hos män, men kunde inte bekräftas hos kvinnor, troligen på grund av det låga antalet händelser i kvinnosubgruppen. Den totala och kardiovaskulära mortaliteten var numeriskt högre hos kvinnliga patienter (38 vs. 30 och 17 vs. 12), men skillnaderna var inte statistiskt signifikanta. Studien visade en signifikant skillnad i terapeutisk effekt beroende på vilken antihypertensiv behandling patienten hade fått vid studiestarten. Incidensen av primära effektmått (fatal kranskärlssjukdom + icke-fatal hjärtinfarkt) reducerades statistiskt signifikant av atorvastatin hos patienter som behandlades med amlodipin (riskkvot 0,47 (0,32–0,69), p = 0,00008), men inte hos patienter som behandlades med atenolol (riskkvot 0,83 (0,59–1,17), p = 0,287).

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

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

Den absoluta och relativa riskreduktionen med atorvastatin var enligt följande:

Händelse	Relativ riskreduktion (%)	Antal händelser (atorvastatin vs. placebo)	Absolut riskreduktion <sup>1</sup> (%)	p-värde
Större kardiovaskulär händelse (fatal och icke-fatal akut hjärtinfarkt, tyst hjärtinfarkt, död i akut kranskärslsjukdom, 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 (fatala och icke-fatala)	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 = kranskärslskirurgi; PTCA = perkutan transluminal kranskärslangioplastik.

Ingen skillnad sågs i behandlingseffekt avseende patientens kön, ålder eller utgångsvärdet av LDL-kolesterol. En fördelaktig trend sågs avseende mortalitetsförekomsten för atorvastatin (82 dödsfall i placebogrupperna vs. 61 dödsfall i atorvastatingruppen,  $p = 0,0592$ ).

#### Återkommande stroke

I studien SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) utvärderades effekten av atorvastatin 80 mg/dygn och placebo vid stroke hos 4 731 patienter utan kranskärslsjukdom, som antingen haft en stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA) inom de senaste 6 månaderna. Av patienterna var 60 % män i åldern 21–92 år (medelålder 63 år) med ett genomsnittligt LDL-värde på 3,4 mmol/l (133 mg/dl) vid utgångsläget. Det genomsnittliga LDL-kolesterolvärdet var 1,9 mmol/l (73 mg/dl) vid behandling med atorvastatin och 3,3 mmol/l (129 mg/dl) vid behandling med placebo. Medianen för uppföljningstiden var 4,9 år.

Atorvastatin 80 mg reducerade risken för det primära effektmåttet (fatal eller icke-fatal stroke) med 15 % (riskkvot 0,85; 95 % KI, 0,72–1,00;  $p = 0,05$  eller 0,84; 95 % KI, 0,71–0,99;  $p = 0,03$  efter justering av faktorer vid behandlingsstart) jämfört med placebo. Mortalitet oberoende av orsak var 9,1 % (216/2 365) i atorvastatingruppen och 8,9 % (211/2 366) i placebogrupperna.

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

- Risken för hemorragisk stroke var ökad hos patienter som gick in i studien med en tidigare hemorragisk stroke (7/45 i atorvastatingruppen vs. 2/48 i placebogrupperna; riskkvot 4,06; 95 % KI, 0,84–19,57). Risken för ischemisk stroke var likartad mellan grupperna (3/45 i atorvastatingruppen vs. 2/48 i placebogrupperna; riskkvot 1,64; 95 % KI, 0,27–9,82).
- Risken för hemorragisk stroke var ökad hos patienter som gick in i studien med en tidigare lakunär infarkt (20/708 i atorvastatingruppen vs. 4/701 i placebogrupperna; riskkvot 4,99; 95 % KI, 1,71–14,61) men risken för ischemisk stroke minskade för dessa patienter (79/708 i atorvastatingruppen vs. 102/701 i placebogrupperna; riskkvot 0,76; 95 % KI, 0,57–1,02). Det är möjligt att totalrisken för stroke är ökad hos patienter med en tidigare lakunär infarkt innan behandlingen och som tar atorvastatin 80 mg/dygn.



Mortalitet, oberoende av orsak, var 15,6 % (7/45) i atorvastatingruppen och 10,4 % (5/48) i placebogruppen gällande patienter med tidigare hemorragisk stroke. Mortalitet, oberoende av orsak, i subgruppen där patienterna tidigare haft lakunär infarkt var 10,9 % (77/708) i atorvastatingruppen och 9,1 % (64/701) i placebogruppen.

### Pediatrik population

#### Heterozygot familjär hyperkolesterolemi hos pediatrik population i åldrarna 6–17 år

En öppen 8-veckorsstudie utvärderade farmakokinetik, farmakodynamik, säkerhet och tolerabilitet för atorvastatin hos barn och ungdomar med genetiskt bekräftad heterozygot familjär hyperkolesterolemi och en LDL-kolesterolkoncentration om  $\geq 4$  mmol/l vid utgångsläget. Totalt 39 barn och ungdomar i åldrarna 6–17 år deltog i studien. Kohort A omfattade 15 barn i åldrarna 6–12 år i stadium I av pubertetsutveckling enligt Tanner-klassificeringen. Kohort B omfattade 24 barn i åldrarna 10–17 år och minst stadium II av pubertetsutvecklingen enligt Tanner-klassificeringen.

I kohort A var initialdosen atorvastatin 5 mg/dygn som tuggtablett och i kohort B atorvastatin 10 mg/dygn som tablett. Atorvastatindosen kunde möjligen dubblas vid vecka 4 om målvärdet för LDL-kolesterol om  $< 3,35$  mmol/l inte uppnåts och atorvastatin tolererades väl.

De genomsnittliga koncentrationerna av LDL-kolesterol, totalkolesterol, VLDL-kolesterol och apolipoprotein B sjönk senast vid vecka 2 hos alla studiedeltagare. För patienter vars dos dubblades observerades ytterligare sänkningar av värdena vid nästa mätning, som var 2 veckor efter dosupptrappningen. De genomsnittliga procentuella sänkningarna av lipidvärdena var likartade för båda kohorterna, oavsett om huruvida patienterna kvarstod på den initiala dosen eller om den initiala dosen hade dubblats. Vid vecka 8 var den genomsnittliga minskningen från utgångsläget för LDL-kolesterolkoncentration och totalkolesterol 40 % respektive 30 % över hela dosintervallet.

I en annan öppen, enarmad studie behandlades 271 flick- och pojkbarn med HeFH i åldern 6–15 år med atorvastatin i högst tre år. För att delta i studien krävdes bekräftad HeFH-sjukdom och ett LDL-C-värde på  $\geq 4$  mmol/l (cirka 152 mg/dl) vid utgångsläget. Studien omfattade 139 barn i Tannerstadium I (vanligen 6–10-åringar). Doseringen av atorvastatin (en gång per dygn) inleddes med 5 mg (tuggtablett) hos barn under 10 år. Barn i åldern 10 år och äldre inledde atorvastatinbehandlingen med dosen 10 mg (en gång per dygn). Alla barn kunde titreras till högre doser för att uppnå LDL-C-målet på  $< 3,35$  mmol/l. Den genomsnittliga, viktade dosen hos barn i åldern 6–9 år var 19,6 mg och den genomsnittliga, viktade dosen hos barn i åldern 10 år och äldre var 23,9 mg.

Medelvärdet av LDL-C vid utgångsläget (+/- SD) var 6,12 (1,26) mmol/l, vilket var cirka 233 (48) mg/dl. Slutliga resultat återfinns nedan i tabell 3.

Resultaten var enhetliga med ingen läkemedelseffekt på någon av parametrarna för tillväxt och utveckling (d.v.s. längd, vikt, viktindex, Tannerstadium, prövarens bedömning av generell mognad och utveckling) hos pediatrika och unga HeFH-patienter som behandlades med atorvastatin under den treåriga studien. Ingen prövarbedömd läkemedelseffekt noterades för längd, vikt eller viktindex enligt ålder eller kön per besök.

<u>Tabell 3 Lipidsänkande effekter av atorvastatin hos manliga och kvinnliga ungdomar med heterozygot familjär hyperkolesterolemi (mmol/l)</u>						
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 = LDL-kolesterol-C; HDL-C = HDL-kolesterol-C; TG = triglycerider;

Apo B=apolipoprotein B. ”Månad 36/ET” inkluderade data från sista besöket för patienter som avslutade medverkan före den planerade tidpunkten vid 36 månader, liksom fullständiga 36-månadersdata för patienter som slutförde 36 månaders medverkan; ”\*” = Månad 30 N för denna parameter var 207; ”\*\*” = Baseline N för denna parameter var 270; ”\*\*\*” = Månad 36/ET N för denna parameter var 243; ”#” = g/l för Apo B

### *Heterozygot familjär hyperkolesterolemi hos pediatrik population 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 (FH) eller svår hyperkolesterolemi till behandling med atorvastatin (n = 140) eller placebo (n = 47) i 26 veckor. Därefter fick alla deltagare atorvastatin i 26 veckor. Doseringen av atorvastatin var 10 mg/dygn under de första 4 veckorna, och upptitrerades till 20 mg om LDL-kolesterolkoncentrationen var > 3,36 mmol/l. Atorvastatin sänkte signifikant plasmanivåerna av totalkolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider och apolipoprotein B under den dubbelblinda 26-veckorsfasen. Ett medelvärde för LDL-kolesterolkoncentrationen om 3,38 mmol/l (spännvidd: 1,81–6,26 mmol/l) uppnåddes i atorvastatingruppen och 5,91 mmol/l (spännvidd: 3,93–9,96 mmol/l) i placebogruppen uppnåddes under den dubbelblinda 26-veckorsfasen.

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

I en specialtillståndsstudie på patienter med svår hyperkolesterolemi (inklusive homozygot hyperkolesterolemi) fick 46 pediatrika patienter behandling med atorvastatin som titrerats med hänsyn till behandlingssvaret (vissa patienter fick 80 mg atorvastatin per dygn). Studien varade i 3 år: LDL-kolesterolkoncentrationen sjönk med 36 %.

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

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för atorvastatin 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 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Atorvastatin absorberas snabbt efter peroral administrering. Maximala plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) uppnås inom 1–2 timmar. Andelen absorberad atorvastatin ökar proportionellt med atorvastatindosen. Biotillgängligheten för den filmdragerade atorvastatintabletten är 95–99 % jämfört med den orala lösningen. Den absoluta biotillgängligheten för atorvastatin är cirka 12 % och den systemiska biotillgängligheten för HMG-CoA-reduktashämmande aktivitet är cirka 30 %. Den låga systemiska biotillgängligheten anses bero på presystemisk clearance i magtarmslemhinnan och/eller hepatisk förstapassage-metabolism.

### Distribution

Distributionsvolymen för atorvastatin är i genomsnitt cirka 381 liter. 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 beror på aktiva metaboliter.

### Eliminering

Atorvastatin utsöndras huvudsakligen i gallan efter hepatisk och/eller extrahepatisk metabolism. Enterohepatisk recirkulation tycks inte förekomma i någon större utsträckning för atorvastatin. Elimineringens halveringstid för atorvastatin i plasma är i genomsnitt cirka 14 timmar hos människa. Halveringstiden för HMG-CoA-reduktashämmande aktivitet är cirka 20–30 timmar på grund av aktiva metaboliter.

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

### Särskilda patientgrupper

#### Äldre patienter

Plasmakoncentrationerna av atorvastatin och dess aktiva metaboliter är högre hos friska äldre individer än hos yngre vuxna, medan de lipidreglerande effekterna är jämförbara med den som ses hos yngre patientgrupper.

#### Pediatrisk population

En öppen 8-veckorsstudie omfattade barn i åldrarna 6–17 år, med stadium I (n = 15) av pubertetsutveckling enligt Tanner-klassificeringen eller alternativt minst II (n = 24), med heterozygot familjär hyperkolesterolemi och en LDL-kolesterolkoncentration vid utgångsläget om > 4 mmol/l. Patienterna i Tannerstadium I fick atorvastatin i form av tuggtabletter antingen 5 mg eller 10 mg en gång per dygn och patienterna i Tannerstadium > II fick atorvastatin i form av filmdragerade tabletter 10 mg eller 20 mg en gång per dygn. Kroppsvikten var den enda signifikanta kovariaten i den populationsfarmakokinetiska modellen för atorvastatin. Skenbart clearance av oralt administrerat atorvastatin hos barn tycktes vara likartad med clearance hos vuxna vid allometrisk skalning efter kroppsvikt. Konsekventa minskningar av LDL-kolesterol- och totalkolesterolkoncentrationer observerades över alla exponeringsområden för atorvastatin och o-hydroxiatorvastatin.

#### Kön

Koncentrationerna av atorvastatin och dess aktiva metaboliter hos kvinnor skiljer sig från den hos män: hos kvinnor är  $C_{\max}$  cirka 20 % högre och AUC cirka 10 % lägre än hos män. Dessa skillnader saknar klinisk betydelse och resulterade inte i några kliniskt signifikanta skillnader i lipideffekterna mellan kvinnor och män.

#### Njursvikt

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

#### Leversvikt

Plasmakoncentrationer av atorvastatin och dess aktiva metaboliter ökar signifikant ( $C_{\max}$  till cirka 16-faldigt och AUC till cirka 11-faldigt) hos patienter med kronisk alkoholinducerad leversjukdom (Child-Pugh klass B).

#### SLC1B1-polymorfism

Hepatocyternas cellupptag av alla HMG-CoA-reduktashämmare, inklusive atorvastatin, involverar OATP1B1-transportproteinet. Patienter med SLC1B1-polymorfism har 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 (SLC1B1 c.521CC) är förenad med en 2,4-faldig atorvastatinexponering (AUC) jämfört med personer utan denna genotyp-variant (c.521TT). För dessa patienter är ett genetiskt nedsatt cellupptag av atorvastatin i levern också tänkbart. Möjliga konsekvenser avseende effekten är okända.

### 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 var inte karcinogent hos råtta, men höga doser hos mus (vilket resulterade i 6–11-faldig ökning av  $AUC_{0-24\text{ h}}$  som nåddes hos människor vid den högsta rekommenderade dosen) orsakade hepatocellulära adenom hos hanar och hepatocellulära carcinom hos honor.

Det finns belägg från djurexperimentella studier att HMG-CoA-reduktashämmare kan påverka utvecklingen hos embryon eller 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 postnatale överlevnaden minskade då mödrarna exponerats för höga doser av atorvastatin. Det har konstaterats hos råtta att atorvastatin passerar placentan. Hos råtta liknar plasmakoncentrationen av atorvastatin dem i mjölk. Det är inte känt om atorvastatin eller dess metaboliter utsöndras i människans bröstmjolk.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Tablettkärna:

Laktosmonohydrat  
Cellulosa, mikrokristallin  
Kalciumkarbonat  
Kroskarmellosnatrium  
Hydroxipropylcellulosa  
Polysorbat 80  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering:

Hypromellos  
Makrogol 6000  
Titandioxid (E171)  
Talk

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter öppnandet av förpackningen:

HDPE-burkar: 100 dagar.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/aluminium/PVC-aluminiumblisterförpackningar: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98 eller 100 filmdragerade tabletter.

HDPE-burk med PP-tillslutning och induktionstättningsliner: 10, 30, 50, 100 eller 500 (sjukhusförpackning) filmdragerade tabletter. Burken innehåller även en torkmedelskapsel (kiseldioxidgel).

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**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

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

10 mg: 32288  
20 mg: 32289  
40 mg: 32290  
80 mg: 32291

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

Datum för det första godkännandet: 5.10.2015  
Datum för den senaste förnyelsen: 12.8.2020

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

30.9.2024