

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atorvastatin Krka 80 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Atorvastatin Krka 80 mg tabletit:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg atorvastatiinia (atorvastatiinikalsiumina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

| | |
|-------------------------------------|----------------|
| | 80 mg tabletit |
| Laktoosimonohydraatti (mg/tabletti) | 467 mg |

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen tai melkein valkoinen, kapselinmuotoinen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka mitat ovat 18 mm x 9 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemia

Atorvastatin Krka on tarkoitettu plasman 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 lääkkeettömällä keinoilla ei ole saavutettu riittävä vastetta.

Atorvastatin Krka on myös tarkoitettu plasman suurentuneiden kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuuksien pienentämiseen homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata sairastaville aikuisille joko muiden veren rasvapitoisuutta vähentävien hoitojen (esimerkiksi 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 ensimmäisen kerran jokin sydän- ja verisuonitautitapahtuma (ks. kohta 5.1). Lääkevalmisteella täydennetään muita riskitekijöitä korjaavia toimia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Potilaan tulee noudattaa tavanomaista plasman kolesterolipitoisuutta pienentävää ruokavaliota sekä ennen Atorvastatin Krka -hoidon aloittamista että sen aikana.

Annos määritetään potilaalle yksilöllisesti hoidon alussa olevan LDL-kolesterolitason, hoitotavoitteen ja hoitovasteen mukaan.

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

Primaarinen hyperkolesterolemia ja kombinoitunut hyperlipidemia

Suurimmalle osalle potilaista sopiva Atorvastatin Krka -hoitoannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Hoitovaikutus todetaan 2 viikon kuluessa ja enimmäisvaste saavutetaan tavallisesti 4 viikossa. Hoitovaste säilyy pitkäaikaishoidossa.

Heterosygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Hoito aloitetaan Atorvastatin Krka -annoksella 10 mg kerran vuorokaudessa. Annos on yksilöllinen, ja se muutetaan 4 viikon välein annokseen 40 mg kerran vuorokaudessa. Tämän jälkeen annos voidaan suurentaa enimmäisannokseen 80 mg kerran vuorokaudessa tai tähän 40 mg atorvastatiiniannokseen voidaan yhdistää sappihappoja sitova lääke.

Homosygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Vain vähän tietoa on saatavilla (ks. kohta 5.1).

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

Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Atorvastatin Krka -valmistetta tulee käyttää varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Atorvastatin Krka on kontraindisoitu potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus (ks. kohta 4.3).

lääkkäät potilaat

Käytettäessä suositusannoksia 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 potilaille suositeltu aloitusannos on 10 mg vuorokaudessa. Annosta voidaan nostaa 20 mg:aan vuorokaudessa. Annoksen muuttaminen pitää tehdä yksilöllisen vasteen ja siedettävyyden mukaan. Yli 20 mg annoksia (vastaa noin 0,5 mg/kg annosta) saaneita pediatrisia potilaita koskevia lääketurvallisuustietoja on vain vähän.

6–10-vuotiaiden lasten hoidosta on rajoitetusti kokemusta (ks. kohta 5.1). Atorvastatiinia ei ole tarkoitettu alle 10-vuotiaiden potilaiden hoitoon.

Muut lääke muodot/vahvuudet voivat olla sopivampia tälle potilasryhmälle.

Antotapa

Atorvastatin Krka -valmistetta otetaan suun kautta. Päivittäinen atorvastatiiniannos otetaan kerta-annoksena. Annoksen voi ottaa mihin vuorokaudenaikaan tahansa joko aterian yhteydessä tai arterioiden välillä.

4.3 Vasta-aiheet

Atorvastatin Krka -valmistetta ei saa antaa potilaille:

- jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- joilla on aktiivinen maksasairaus tai tuntemattomasta syystä pysyvästi suurentuneet (yli 3 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suuremmat) seerumin transaminaasiarvot
- raskauden eikä imetyksen aikana tai hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä asianmukaista raskaudenehkäisymenetelmää (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksavaikutukset

Maksan toimintakokeet tulee tehdä ennen hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana. Potilaille, joille ilmaantuu maksavaurioihin viittaavia merkkejä tai oireita tulee tehdä maksan toimintakokeet. Jos potilaan transaminaasiarvot ovat suurentuneet, maksa-arvoja on tarkkailtava, kunnes ne palaavat normaalitasolle. Jos transaminaasiarvot pysyvät yli 3 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempina, suositellaan Atorvastatin Krka -annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista (ks. kohta 4.8).

Atorvastatin Krka -valmistetta tulee käyttää varoen potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia ja/tai joilla on anamneesissa maksasairaus.

Aivohalvauksen ehkäisy SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) -hoidolla

Aivohalvauksen eri alatyypin *post hoc* -analyysissä havaittiin, että potilailla, joilla oli äskettäin ollut aivohalvaus tai TIA-kohtaus, mutta joilla ei ollut sepelvaltimotautia, hemorragisten aivohalvausten määrä oli suurempi 80 mg atorvastatiinia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Riski oli erityisen suuri niillä potilailla, joilla oli ollut aiempi hemorraginen aivohalvaus tai lukuunainfarkti tutkimuksen alkaessa. Atorvastatiinihoidon (80 mg) riski-hyötysuhde on epäselvä näillä potilailla ja hemorragisen aivohalvauksen riski tulee arvioida huolellisesti ennen kuin hoito aloitetaan (ks. kohta 5.1).

Luustolihasvaikutukset

Kuten muutkin HMG-CoA-reduktaasin estäjät, atorvastatiini saattaa joissakin harvinaisissa tapauksissa vaikuttaa luustolihasiin ja aiheuttaa lihaskipua, lihastulehduksen ja lihassairauden, joka saattaa edetä rhabdomyolyyksiksi. Rhabdomyolyyksi on mahdollisesti hengenvaarallinen tila, jolle on luonteenomaista huomattavasti suurentunut seerumin kreatiinikinaasi (S-CK) -arvo (yli 10 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempi), myoglobinemia ja myoglobininuria, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan.

Ennen hoitoa

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

- munuaisten vajaatoiminta
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- potilaalla tai hänen sukulaisellaan on ollut perinnöllisiä lihassairauksia
- potilaalla on ollut statiinin tai fibraatin aiheuttamaa lihastoksisuutta
- potilaalla on ollut maksasairaus ja/tai hän käyttää runsaasti alkoholia
- iäkkäät potilaat (yli 70-vuotiaat), mittauksen tarpeellisuutta on arvioitava sen mukaan, onko hänellä muita rhabdomyolyyksille altistavia tekijöitä
- tilanteet, joissa suurentuneita plasmapitoisuuksia saattaa esiintyä, esim. yhteisvaikutukset (ks.

kohta 4.5) ja erityisryhmissä mukaan lukien geneettiset alaryhmät (ks. kohta 5.2).

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

Jos S-CK-arvo on lähtötilanteessa merkitsevästi suurentunut (yli 5 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempi), hoitoa ei tule aloittaa.

S-CK-arvon mitta

S-CK-arvoa ei tule mitata raskaan fyysisen rasituksen jälkeen tai jos jokin muu syy saattaisi suurentaa S-CK-arvoa, koska tämä vaikeuttaisi mittaustulosten tulkintaa. Jos S-CK-arvo on merkitsevästi suurentunut lähtötilanteessa (yli 5 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempi), arvo on mitattava uudestaan 5–7 päivän kuluttua tulosten varmistamiseksi.

Hoidon aikana

- Potilasta tulee pyytää ilmoittamaan heti, jos hänellä ilmenee lihaskipua, -krampeja tai -heikkoutta, erityisesti jos näihin liittyy sairaudentunne tai kuume.
- Jos näitä oireita ilmenee atorvastatiinihoidon aikana, potilaan S-CK-arvo on mitattava. Jos arvo on merkittävästi suurentunut (yli 5 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempi), hoito on lopetettava.
- Jos lihasoireet ovat vaikeita ja aiheuttavat päivittäistä häiriötä, on harkittava hoidon lopettamista, vaikka S-CK-arvo olisi enintään 5 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempi.
- Jos oireet häviävät ja S-CK-arvo palaa normaalitasolle, voidaan harkita atorvastatiinihoidon uudelleen aloittamista tai vaihtoehtoisen statiinihoidon aloittamista pienimmällä annoksella ja tarkassa seurannassa.
- Atorvastatiinihoito on lopetettava, jos S-CK-arvo suurenee kliinisesti merkittävästi (yli 10 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempi) tai jos potilaalla epäillään olevan tai diagnosoidaan rhabdomyolyyysi.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Rhabdomyolyyysin riski suurenee, jos atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti tiettyjen lääkeaineiden kanssa, jotka voivat suurentaa plasman atorvastatiinipitoisuutta. Tällaisia lääkeaineita ovat voimakkaat CYP3A4:n estäjät tai kuljettajaproteiinit (esim. syklosporiini, telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli ja HIV-proteasasin estäjät esimerkiksi ritonaviiri, lopinaviiri, atansaviiri, indinaviiri, darunaviiri jne.). Myopatian riski voi myös suurentua, jos atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti gemfibrosiilin ja muiden fibraattien, bosepreviirin, erytromysiinin, niasiinin, etsetimibin, telapreviirin tai tipranaviiri/ritonaviiri-yhdistelmän kanssa. Jos mahdollista, tulisi muiden (toisiinsa vaikuttamattomien) lääkeaineiden käyttöä harkita.

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

Niissä tapauksissa, joissa näiden edellä mainittujen lääkeaineiden samanaikainen käyttö atorvastatiinin kanssa on tarpeellista, hoidon hyödyt ja riskit on harkittava tarkoin. Jos potilas käyttää plasman atorvastatiinipitoisuutta suurentavia lääkeaineita, suositellaan atorvastatiinin enimmäisannoksen pienentämistä. Jos käytetään voimakkaita CYP3A4:n estäjiä, tulee harkita atorvastatiinin aloitusannoksen pienentämistä, minkä lisäksi suositellaan potilaan asianmukaista kliinistä seuranta (ks. kohta 4.5).

Atorvastatiinia ei saa käyttää samanaikaisesti systeemisesti annosteltavien fusidiinihapon lääkevalmisteiden kanssa eikä fusidiinihappohoidon lopettamista seuraavana 7 päivänä. Potilailla, joilla systeemisen fusidiinihapon käyttö on välttämätöntä, statiinihoito pitää lopettaa fusidiinihappohoidon ajaksi. Potilailla, jotka ovat käyttäneet samanaikaisesti fusidiinihappoa ja statiinia, on raportoitu

rabdomyolyysiä (osa kuolemaan johtaneita tapauksia) (ks. kohta 4.5). Potilasta pitää ohjeistaa ottamaan yhteyttä lääkäriin välittömästi, mikäli ilmenee lihasheikkouden oireita, lihaskipua tai lihasten arkuutta.

Statiinihoito voidaan aloittaa uudelleen 7 päivän kuluttua viimeisestä fusidiinihappoannoksesta.

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

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden kehityksen turvallisuusseurantaa ei ole tehty (ks. kohta 4.8).

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Harvoissa tapauksissa joidenkin statiinien on ilmoitettu aiheuttaneen interstitiaalista keuhkosairautta varsinkin pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.8). Sen näkyviä oireita voivat olla hengenahdistus, kuiva yskä ja yleistilan heikkeneminen (uupumus, painonlasku ja kuume). Jos epäillään, että potilaalle on kehittynyt interstitiaalinen keuhkosairaus, statiinihoito on lopetettava.

Diabetes Mellitus

On merkkejä siitä, että statiinit luokkavaikutuksenaan nostaisivat verensokeria ja joillekin riskiryhmään kuuluville potilaille aiheuttaisivat hyperglykemian, johon tarvitaan tavanomaista diabeteksen hoitoa. Suotuisat verisuonivaikutukset kuitenkin ylittävät diabetesriskin, eikä tämän vuoksi ole syytä lopettaa statiinihoitoa. Riskipotilaita (paastoverensokeri 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine) on seurattava sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksin kansallisten hoitosuosituksen mukaan.

Apuaineet

Atorvastatin Krka -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden samanaikaisten lääkkeiden vaikutukset atorvastatiinin tehoon

Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4) vaikutuksesta ja on kuljettajaproteiinien substraatti (esim. maksan OATP1B1-kuljettajaproteiinin substraatti). Jos samanaikaisesti käytetään lääkevalmisteita, jotka estävät CYP3A4:n tai kuljettajaproteiinien toimintaa, plasman atorvastatiinipitoisuus voi suurentua ja myopatiariski kasvaa. Riski saattaa myös lisääntyä, jos atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa myopatia, kuten fibraatit ja etsetimibi (ks. kohta 4.4).

CYP3A4:n estäjät

Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien on osoitettu suurentavan huomattavasti atorvastatiinin pitoisuuksia (ks. taulukko 1 ja tarkempia tietoja alla). Samanaikaista voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. siklosporiini, telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli ja HIV-proteasainestäjien kuten ritonaviiri, lopinaviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, darunaviiri jne.) käyttöä tulee välttää, jos mahdollista. Niissä tapauksissa, joissa näiden lääkkeiden käyttö atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, pienempää atorvastatiinin aloitus- tai enimmäisannosta tulee harkita ja potilaan asianmukainen kliininen seuranta on suositeltavaa (ks. taulukko 1).

Kohtalaiset CYP3A4:n estäjät (esim. erytromysiini, diltiatseemi, verapamiili ja flukonatsoli) saattavat suurentaa plasman atorvastatiinipitoisuutta (ks. taulukko 1). Myopatiariskin on havaittu lisääntyvän,

kun erytromysiiniä käytetään yhdessä statiinien kanssa. Amiodaronin tai verapamiilin yhteisvaikutustutkimuksia atorvastatiinin kanssa ei ole tehty. Sekä amiodaronin että verapamiilin tiedetään estävän CYP3A4:n toimintaa ja niiden samanaikainen käyttö atorvastatiinin kanssa voi suurentaa atorvastatiinialtistusta. Täten pienempää atorvastatiinin enimmäisannos tulee harkita ja potilaan asianmukainen kliininen seuranta on suositeltavaa, jos samanaikaisesti käytetään kohtalaisia CYP3A4:n estäjiä. Asianmukainen kliininen seuranta on suositeltavaa hoitoa aloitettaessa tai CYP3A4:n estäjän annosta muutettaessa.

CYP3A4:n induktorit

Atorvastatiinin samanaikainen käyttö sytokromi P450 3A:n (esim. efavirentsi, rifampisiini, mäkikuisma) kanssa voi johtaa plasman atorvastatiinipitoisuuden vaihtelevaan pienenemiseen. Johtuen rifampisiinin duaalisesta yhteisvaikutusmekanismista (sytokromi P450 3A:n induktio ja inhibitio maksasolujen OATP1B1-kuljettajaproteiiniin), atorvastatiinin ottamista samanaikaisti rifampisiinin kanssa suositellaan, koska atorvastatiinin ottaminen rifampisiinin jälkeen on liitetty merkittävään atorvastatiinipitoisuuden pienenemiseen plasmassa. Rifampisiinin vaikutusta atorvastatiinipitoisuuksiin maksasoluissa ei kuitenkaan tunneta. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilasta on seurattava huolellisesti tehon varmistamiseksi.

Kuljettajaproteiinien estäjät

Kuljettajaproteiinien estäjät (esim. siklosporiini) voivat lisätä systeemistä altistusta atorvastatiinille (ks. taulukko 1). Kuljettajaproteiinien eston vaikutuksia atorvastatiinipitoisuuksiin maksassa ei tunneta. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, annoksen pienentämistä ja potilaan kliininen seuranta on suositeltavaa tehon varmistamiseksi (ks. taulukko 1).

Gemfibrotsiili/fibraattijohdokset

Fibraattien käyttöön ainoana lääkkeenä voi toisinaan liittyä lihaksiin kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten rbdomyolyyysiä. Riski voi suurentua, jos fibraattijohdoksia ja atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, pienintä atorvastatiinin terapeutista annosta tulee käyttää ja potilasta tulee seurata asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

Etsetimibi

Etsetimibin käyttöön ainoana lääkkeenä voi liittyä lihaksiin kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten rbdomyolyyysiä. Riski voi suurentua, jos etsetimibia ja atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti. Potilaan asianmukainen kliininen seuranta on suositeltavaa.

Kolestipoli

Atorvastatiini- ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa olivat pienempiä (noin 25%), kun kolestipolihartsia käytettiin samanaikaisesti atorvastatiinin kanssa. Kuitenkin lipidivaikutukset olivat suuremmat, kun atorvastatiinia ja kolestipolia käytettiin samanaikaisesti kuin käytettäessä jompaa kumpaa lääkeainetta yksinään.

Fusidiinihappo

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

Jos systeemisesti annostellun fusidiinihapon käyttö on tarpeellista, atorvastatiinihoito on keskeytettävä koko fusidiinihappohoidon ajaksi. Ks. myös kohta 4.4..

Kolkisiini

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

Atorvastatiinin vaikutus muiden samanaikaisten lääkevalmisteiden tehoon

Digoksiini

10 mg atorvastatiinia samanaikaisesti jatkuvan digoksiinihoidon yhteydessä suurensi hieman vakaan tilan digoksiinipitoisuutta. Potilaiden digoksiinipitoisuuksia tulee seurata asianmukaisesti.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Atorvastatiinin ja ehkäisytablettien samanaikainen käyttö suurensi plasman noretisteroni- ja etinyliestradiolipitoisuuksia.

Varfariini

Kliinisessä tutkimuksessa potilailla, jotka käyttivät pitkäaikaista varfariinihoitoa ja samanaikaisesti 80 mg/vrk atorvastatiinia, varfariini aiheutti noin 1,7 sekunnin protrombiiniajan lyhenemisen ensimmäisten 4 päivän aikana, mutta arvot palautuivat normaalitasolle, kun atorvastatiinihoito oli kestänyt 15 päivää. Vaikka vain hyvin harvoin kliinisesti merkittäviä antikoagulanttien yhteisvaikutuksia on raportoitu, protrombiiniaika tulee määrittää ennen atorvastatiinihoitoa, jos potilas käyttää kumariinijohdoksia, ja riittävän usein hoidon alkuvaiheessa, jotta varmistetaan, ettei mitään merkittävää muutosta protrombiiniajassa tapahdu. Kun vakaa protrombiiniaika on dokumentoitu, protrombiiniajan määrittämistä yleensä suositella tietyin välein kumariinihoitoa saaville potilaille. Jos atorvastatiinin annosta muutetaan tai hoito lopetetaan, samat toimenpiteet tulee toistaa. Atorvastatiinihoitoon ei ole liitetty verenvuotoa tai protrombiiniajan muutoksia potilailla, joilla ei ole antikoagulanttihoitoa.

Taulukko 1: Muiden samanaikaisten lääkkeiden vaikutukset atorvastatiinin farmakokinetiikkaan

| Samanaikaiset lääkevalmisteet ja niiden annostus | Atorvastatiini | | |
|---|--|--------------------------------|---|
| | Annos (mg) | AUC [∞] -arvon muutos | Kliininen suositus [#] |
| Tipranaviiri 500 mg x2/vrk + ritonaviiri 200 mg x2/vrk 8 päivää (14.–21. päivät) | 40 mg 1. päivänä, 10 mg 20. päivänä | ↑ 9,4- kertainen | Niissä tapauksissa, joissa atorvastatiinin samanaikainen käyttö on välttämätöntä, 10 mg/vrk atorvastatiininannosta ei tule ylittää. Näiden potilaiden kliinistä seuranta suositellaan. |
| Telapreviiri 750 mg 8 tunnin välein, 10 päivää | 20 mg, kerta-annos | ↑ 7,9 - kertainen | |
| Siklosporiini 5,2 mg/kg/vrk, säännöllinen annos | 10 mg x 1/vrk 28 päivää | ↑ 8,7- kertainen | |
| Lopinaviiri 400 mg x 2/vrk + ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 päivää | 20 mg x1/vrk 4 päivää | ↑ 5,9- kertainen | Niissä tapauksissa, joissa atorvastatiinin samanaikainen käyttö on välttämätöntä, pienempiä atorvastatiinin ylläpitoannoksia suositellaan. Jos atorvastatiiniannos on yli 20 mg, suositellaan näiden potilaiden kliinistä seuranta. |
| Klaritromysiini 500 mg x 2/vrk, 9 päivää | 80 mg x1/vrk 8 päivää | ↑ 4,4- kertainen | |
| Sakvinaviiri 400 mg x 2/vrk + ritonaviiri 300 mg x 2/vrk 5.–7. päivästä alkaen, annoksen suurentaminen 400 mg:aan x 2/vrk 8. päivänä), 4.–18. päivät, 30 min atorvastatiinin annon jälkeen | 40 mg x1/vrk 4 päivää | ↑ 3,9- kertainen | Niissä tapauksissa, joissa atorvastatiinin samanaikainen käyttö on välttämätöntä, pienempiä atorvastatiinin ylläpitoannoksia suositellaan. Jos atorvastatiiniannos on yli 40 mg, suositellaan näiden potilaiden kliinistä seuranta. |
| Darunaviiri 300 mg x 2/vrk + ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 9 päivää | 10 mg x1/vrk 4 päivää | ↑ 3,3- kertainen | |

| | | | |
|--|------------------------|------------------|--|
| Itrakonatsoli 200 mg x 1/vrk, 4 päivää | 40 mg kerta-annos | ↑ 3,3-kertainen | |
| Fosamprenaviiri 700 mg x 2/vrk + ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 päivää | 10 mg x1/vrk 4 päivää | ↑ 2,5-kertainen | |
| Fosamprenaviiri 1400 mg x 2/vrk, 14 päivää | 10 mg x1/vrk 4 päivää | ↑ 2,3-kertainen | |
| Nelfinaviiri 1250 mg x 2/vrk, 14 päivää | 10 mg x1/vrk 28 päivää | ↑ 1,7-kertainen^ | Ei erityisiä suosituksia |
| Greippimehu, 240 ml x 1/vrk* | 40 mg, kerta-annos | ↑ 37% | Suuria määriä greippimehua ja atorvastatiinia samanaikaisesti ei suositella |
| Diltiatseemi 240 mg x1/vrk, 28 päivää | 40 mg kerta-annos | ↑ 51% | Diltiatseemihoidon aloittamisen jälkeen ja annosta muutettaessa, potilaiden asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan. |
| Erytromysiini 500 mg x4/vrk, 7 päivää | 10 mg kerta-annos | ↑ 33%^ | Pienempää enimmäisannosta ja potilaiden kliinistä seuranta suositellaan. |
| Amlodipiini 10 mg, kerta-annos | 80 mg kerta-annos | ↑ 18% | Ei erityisiä suosituksia |
| Simetidiini 300 mg x 4/vrk, 2 viikkoa | 10 mg x1/vrk 2 viikkoa | ↓ alle 1%^ | Ei erityisiä suosituksia |
| Antasidisuspensio (magnesium + alumiinihydroksidi), 30 ml x 4/vrk, 2 viikkoa | 10 mg x1/vrk 4 viikkoa | ↓ 35%^ | Ei erityisiä suosituksia |
| Efavirentsi 600 mg x1/vrk, 14 päivää | 10 mg 3 päivää | ↓ 41% | Ei erityisiä suosituksia |
| Rifampisiini 600 mg x1/vrk, 7 päivää (samanaikaisesti otettuna) | 40 mg kerta-annos | ↑ 30% | Niissä tapauksissa, joissa atorvastatiinin ja rifampisiinin samanaikainen käyttö on välttämätöntä, niiden samanaikaista antoa ja potilaiden kliinistä seuranta suositellaan. |
| Rifampisiini 600 mg x1/vrk, 5 päivää (annokset eri aikaan otettuna) | 40 mg kerta-annos | ↓ 80% | |
| Gemfibrotsiili 600 mg x 2/vrk, 7 päivää | 40 mg kerta-annos | ↑ 35% | Pienempää aloitusannosta ja potilaiden kliinistä seuranta suositellaan. |
| Fenofibraatti 160 mg x 1/vrk, 7 päivää | 40 mg kerta-annos | ↑ 3% | Pienempää aloitusannosta ja potilaiden kliinistä seuranta suositellaan. |
| Bosepreviiri 800 mg x 3/vrk, 7 vrk ajan | 40 mg kerta-annos | ↑ 2,3 -kertainen | Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seuranta. Atorvastatiinin päivittäinen annos ei saa ylittää 20 mg:aa samanaikaisen |

| | | | |
|--|--|--|----------------------------|
| | | | bosepreviirihoidon aikana. |
|--|--|--|----------------------------|

^κ Muutos annettu x-kertaisena muutoksena verrattuna atorvastatiinin antoon yksin (esim., 1-kertainen = ei muutosta). Muutos annettu %:na kuvaa suhteellista %-eroa verrattuna atorvastatiinin antoon yksin (esim. 0% = ei muutosta).

Ks. kohdista 4.4 ja 4.5 kliininen merkitsevyys.

* Sisältää yhden tai useamman yhdisteen, jotka estävät CYP3A4:ä ja voivat suurentaa plasman lääkeaineiden pitoisuuksia, jotka metaboloituvat CYP3A4:n välityksellä. 240 ml, lasillinen greippimehua johtaa aktiivisen orthohydroksimetaboliitin AUC-arvon pienenemiseen 20,4 %. Suuret määrät greippimehua (yli 1,2 l/vrk 5 päivää) suurensi atorvastatiinin ja sen metaboliitin AUC-arvoja 2,5-kertaiseksi ja aktiivisten HMG-CoA-reduktaasin estäjien (atorvastatiinin ja sen metaboliittien) AUC-arvon 1,3-kertaiseksi.

^ Atorvastatiinin kokonaisekvivalenttiaktiivisuus

Suureneminen ilmoitetaan “↑”, pieneneminen ilmoitetaan “↓”

Taulukko 2: Atorvastatiinin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

| Atorvastatiini ja sen annostus | Samanaikainen lääkevalmiste | | |
|--------------------------------|---|--------------------------------|---|
| | Lääkevalmiste/annos (mg) | AUC ^κ -arvon muutos | Kliininen suositus |
| 80 mg x1/vrk 10 päivää | Digoksiini 0,25 mg x1/vrk, 20 päivää | ↑ 15% | Potilaita, jotka käyttävät dikoksiiniä, tulee seurata asianmukaisesti |
| 40 mg x1/vrk 22 päivää | Oraalinen ehkäisyvalmiste x 1/vrk, 2 kuukautta - noretisteroni 1 mg - etinyyliestradioli 35 µg | ↑ 28% ↑ 19% | Ei erityisiä suosituksia |
| 80 mg x1/vrk 15 päivää | * Fenatsoni, 600 mg kerta-annos | ↑ 3% | Ei erityisiä suosituksia |
| 10 mg, kerta-annos | Tipranaviiri 500 mg x 2/vrk /ritonaviiri 200 mg x 2/vrk, 7 vrk ajan | Ei muutosta | Ei erityisiä suosituksia |
| 10 mg x 1/vrk 4 päivää | Fosamprenaviiri 1400 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan | ↓ 27% | Ei erityisiä suosituksia |
| 10 mg x 1/vrk 4 päivää | Fosamprenaviiri 700 mg x 2/vrk /ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan | Ei muutosta | Ei erityisiä suosituksia |

^κ Muutos annettu %-muutoksena kuvaa suhteellista %-eroa, kun atorvastatiinia annetaan yksin (esim. 0% = ei muutosta)

* Atorvastatiinin useita annoksia samanaikaisesti fenatsonin kanssa osoitti vähäistä tai ei havaittavaa muutosta fenatsonin puhdistumassa.

Suureneminen ilmoitetaan “↑”, pieneneminen ilmoitetaan “↓”

Pediatriset potilaat

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää asianmukaista raskauden ehkäisymenetelmää hoidon aikana (ks. kohta 4.3).

Raskaus

Atorvastatin Krka -hoito on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Turvallisuu­ta raskaana oleville naisille ei ole selvitetty. Atorvastatiinilla ei ole tehty kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia raskaana oleville naisille. Harvinaisina tapauksina on ilmoitettu synnynnäisiä epämuodostumia sikiön altistuttua HMG-CoA-reduktaasin estäjille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Äidin atorvastatiinihoito voi alentaa sikiön mevalonaattipitoisuutta, joka on kolesterolin biosynteesin esiaste. Ateroskleroosi kehittyy hitaasti ja seerumin lipidejä vähentävän lääkityksen keskeyttäminen raskauden ajaksi ei juurikaan vaikuta hyperkolesterolemiaan liittyvään sairastumisvaaraan. Näin ollen Atorvastatin Krka -valmistetta ei saa määrätä naisille, jotka ovat raskaana, suunnittelevat raskautta tai arvelevat olevansa raskaana. Atorvastatin Krka -hoito on keskeytettävä raskauden ajaksi tai kunnes on varmistettu, ettei potilas ole raskaana (ks. kohdat 4.3).

Imetys

Atorvastatiinin ja sen metaboliittien erittymisestä äidinmaitoon ei ole olemassa tietoja. Rotilla plasman atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet ovat samankaltaiset kuin maidossa (ks. kohta 5.3). Koska haittavaikutukset saattavat olla vakavia, Atorvastatin Krka -hoitoa saavien naisten ei tule imettää lapsiaan (ks. kohta 4.3). Atorvastatiini on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa atorvastatiinilla ei ollut vaikutusta uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Atorvastatin Krka -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisistä, lumelääkekontrolloiduista 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 haittavaikutukset perustuvat tietoihin kliinisistä tutkimuksista ja laajoihin kokemuksiin markkinoille tulon jälkeen.

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

Infektiot

Yleiset: nasofaryngiitti

Veri ja imukudos

Harvinaiset: trombosytopenia

Immuunijärjestelmä

Yleiset: allergiset reaktiot

Hyvin harvinaiset: anafylaksi

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: hyperglykemia

Melko harvinaiset: hypoglykemia, painon nousu, ruokahaluttomuus

Psyykkiset häiriöt

Yleiset: painajaisunet, unettomuus

Hermosto

Yleiset: päänsärky

Melko harvinaiset: heitehuimaus, tuntoharhat, tuntoaistin heikkeneminen, makuaistin häiriöt, muistihäiriöt

Harvinaiset: perifeerinen neuropatia

Silmät

Melko harvinaiset: hämärtynyt näkö

Harvinaiset: näköhäiriöt

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset: korvien soiminen

Hyvin harvinaiset: kuulon heikkeneminen

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: angioneuroottinen edeema, rakkulaiset ihottumat (kuten erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi)

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleiset: lihaskipu, nivelsärky, kipu raajoissa, lihaskramppit, nivelten turvotus, selkäkipu

Melko harvinaiset: niskakipu, lihasten väsyminen

Harvinaiset: myopatia, lihastulehdus, rabdomyolyysi, jännesairaus, jonka komplikaationa joskus jänteen repeämä

Tuntematon: immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (ks. kohta 4.4)

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin harvinaiset: gynekomastia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinaiset: sairautentunne, voimattomuus, rintakipu, ääreisturvotus, väsymys, kuume

Tutkimukset

Yleiset: maksan toimintakokeiden epänormaali tulokset, suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus

Melko harvinaiset: positiivinen tulos virtsan valkosoluestestissä

Muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin atorvastatiinin on ilmoitettu suurentavan seerumin transaminaasiarvoja. Muutokset olivat tavallisesti vähäisiä ja ohimeneviä eivätkä vaatineet hoidon keskeyttämistä. Kliinisesti huomattavaa seerumin transaminaasiarvojen suurenemista (arvo yli 3 kertaa

normaaliarvojen ylärajoja suuremmat) ilmeni 0,8 % :lla atorvastatiinipotilaista. Arvojen suureneminen oli kaikilla potilailla annoksesta riippuvaista ja korjaantuvaa.

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

Luokkavaikutus:

- seksuaaliset toimintahäiriöt
- masennus
- harvoissa tapauksissa interstitiaalinen keuhkosairaus, varsinkin pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.4)
- diabetes mellitus: esiintyvyys riippuu riskitekijöistä (paastoverensokeri $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine).

Pediatriset potilaat

Lääketurvatietokannassa on tiedot 249 pediatrisesta potilaasta, jotka saivat atorvastatiinia. Näistä 7 potilasta oli alle 6-vuotiaita, 14 potilasta oli 6–9-vuotiaita ja 228 potilasta oli 10–17-vuotiaita.

Hermosto

Yleinen: päänsärky

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: vatsakipu

Tutkimukset

Yleinen: veren alaniiniaminotransferaasi- ja/tai kreatiinikinaasipitoisuuden kohoaminen

Saatavilla olevan tiedon perusteella haittavaikutusten esiintymistiheyden, tyypin ja vaikeusasteen oletetaan olevan samanlainen lapsilla kuin aikuisillakin. Kokemuksia pitkäaikaisturvallisuudesta lapsipotilaille on tällä hetkellä vähän.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Atorvastatiinin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilasta on hoidettava oireenmukaisesti ja aloitettava tarvittaessa peruselintoimintoja tukeva hoito. Potilaalle on tehtävä maksan toimintakokeet ja seurattava hänen S-CK-arvojaan. Atorvastatiini sitoutuu plasman proteiineihin suuressa määrin, ja siksi hemodialyysin ei odoteta merkittävästi suurentavan atorvastatiinin puhdistumaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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, jossa ei tavallisesti saada vastetta lipidejä alentavalla lääkityksellä.

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

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

Ateroskleroosi

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

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

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

Näiden kahden hoitoryhmän turvallisuus- ja siedettävyysprofiilit olivat toisiinsa verrattavat.

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

Sepelvaltimotautikohtaus

MIRACL-tutkimuksessa oli 3 086 potilasta, joilla oli sepelvaltimotautikohtaus (non-Q-aaltointfarkti tai epästabili angina). Atorvastatiinia (80 mg) sai 1 538 potilasta ja 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 kokonaiskolesteroliarvot olivat \leq 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Kaikilla potilailla oli vähintään kolme seuraavista ennalta määritellyistä sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöistä: miessukupuoli, ikä \geq 55 vuotta, tupakointi, diabetes, sepelvaltimotauti ensimmäisen asteen sukulaisella, kokonaiskolesteroli-/HDL-kolesteroliarvo $>$ 6, perifeerinen valtimosairaus, vasemman kammion hypertrofia, aiempi aivoverisuonitapahtuma, spesifinen EKG-poikkeavuus, proteinuria/albuminuria. Vain osalla tutkimukseen otetuista potilaista riski saada sydän- ja verisuonitautitapahtuma ensimmäisen kerran oli arvion mukaan suuri.

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

Atorvastatiinin vaikutus absoluuttisen ja suhteellisen riskin vähenemiseen:

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

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

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

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

Atorvastatiinin vaikutus absoluuttisen ja suhteellisen riskin vähenemiseen:

| Tapahtuma | Suhteellisen riskin vähenemä (%) | Tapahtumien lukumäärä (atorvastatiini vs. lumelääke) | Absoluuttisen riskin vähenemä ¹ (%) | 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 |

^{††} tapahtumien tilastollisesti vakioimattomien ilmaantuvuuksien erotus 3,9 vuoden (mediaani) seurannassa.

CABG = sepelvaltimon ohitusleikkaus; PTCA = sepelvaltimoiden pallolaajennus.

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

Uusiutuva aivohalvaus

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

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

Post hoc -analyysin mukaan lumelääkkeeseen verrattuna 80 mg atorvastatiinia vähensi iskeemisen aivohalvauksen ilmaantuvuutta (218/2 365, 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 pieniä (79/708 atorvastatiiniryhmässä vs. 102/701 lumelääkeryhmässä; riskisuhde 0,76; 95 % CI, 0,57–1,02). On mahdollista, että aivohalvauksen kokonaisriski on suurentunut niillä potilailla, joilla on ollut ennen hoitoa lukuunainfarkti ja jotka saavat atorvastatiinia 80 mg/vrk.

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

Pediatriset potilaat

Heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia 6–17-vuotiailla pediatriassa 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 ≥ 4 mmol/l. Tutkimukseen osallistui 39 lasta ja nuorta, jotka olivat iältään 6–17-vuotiaita. Kohortti A:han kuului 15 lasta, jotka olivat 6–12-vuotiaita ja joiden puberteettikehityksen aste oli I Tannerin luokituksen mukaan. Kohortti B:hen kuului 24 lasta, jotka olivat 10–17-vuotiaita ja joiden puberteettikehityksen aste oli vähintään II Tannerin luokituksen mukaan.

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

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

Heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia 10–17-vuotiailla pediatriassa potilailla
Kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun tutkimukseen, jota seurasi avoin vaihe, osallistui 187 heterotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiata (FH) tai vaikeaa hyperkolesterolemiata sairastavaa 10–17-vuotiaasta (keski-ikä 14,1 vuotta) poikaa ja tyttöä, joiden kuukautiset olivat alkaneet. Potilaat satunnaistettiin saamaan atorvastatiinia (n = 140) tai lumelääkettä (n = 47) 26 viikon ajan, minkä jälkeen kaikki osallistujat saivat atorvastatiinia 26 viikon ajan. Atorvastatiini annos oli ensimmäisen 4 viikon ajan 10 mg kerran vuorokaudessa ja se nostettiin 20 mg:aan jos LDL-kolesterolipitoisuus oli $> 3,36$ mmol/l. Atorvastatiini pienensi plasman kokonaiskolesterol-, LDL-kolesterol-, 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 pediatriassa tutkimuksessa 10–18-vuotiailla potilailla, joilla oli hyperkolesterolemia. Tutkimus osoitti, että LDL-kolesterolipitoisuus pieneni merkitsevästi atorvastatiiniryhmässä (n=25) 26 viikon jälkeen (p < 0,05) verrattuna kolestipoliryhmään (n=31).

Erityislupatutkimukseen, joka tehtiin vaikeaa hyperkolesterolemiata (homotsygoottinen 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 sairastavuuden ja kuolleisuuden vähentämisessä ei ole osoitettu.

Euroopan lääkevirasto (EMA) on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset atorvastatiinin käytöstä alle 6 vuoden ikäisille lapsille heterosygoottisen hyperkolesterolemian hoidossa tai alle 18 vuoden ikäisille lapsille homosygoottisen familiaalisen hyperkolesterolemian, kombinoitun hyperkolesterolemian ja primaarisen hyperkolesterolemian 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_{max}) saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa. Imeytyneen atorvastatiinin määrä suurenee suhteessa atorvastatiiniannokseen. Kalvopäällysteisen atorvastatiinitabletin biologinen hyötyosuus on 95–99 % oraaliuokseen 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. Atorvastatiinin sitoutuminen plasman proteiineihin on ≥ 98 %.

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. Tämä lääkevalmiste 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.

Erytispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat:

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

Pediatriiset potilaat:

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

kokonaiskolesterolipitoisuuksien havaittiin pienenevän yhdenmukaisesti kaikilla atorvastatiini- ja o-hydroksiatorvastatiinialtistuksilla.

Sukupuoli:

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

Munuaisten vajaatoiminta:

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

Maksan vajaatoiminta:

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

SLCO1B1-polymorfismi:

OATP1B1-sisäänkuljettajaproteiini osallistuu kaikkien HMG-CoA-reduktaasimestäjäjen, myös atorvastatiinin, soluunottoon hepatosyyteihin. Potilaat, joilla on SLCO1B1-polymorfismi, atorvastatiinihoito voi suurentaa riskiä atorvastatiinialtistukselle, joka voi johtaa suurentuneeseen riskiin saada rabdomyolyyysi (ks. kohta 4.4). Polymorfismin ja OATP1B1:a koodaavaan geeniin (SLCO1B1 c.521CC) liittyy 2,4-kertainen atorvastatiinin AUC-arvon suureneminen verrattuna henkilöihin, joilla ei ole tätä genotyyppiä olevaa muunnosta (c.521TT). Maksan geneettinen toimintahäiriö voi vaikuttaa atorvastatiinin metaboliaan näillä potilailla. Mahdollisia vaikutuksia tehoon ei tunneta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Atorvastatiinilla ei todettu mutageenisia ja klastogeenisiä vaikutuksia neljässä *in vitro* -testimallissa ja yhdessä *in vivo* -määrittäyksessä. Atorvastatiinin ei todettu olevan karsinogeeninen rotilla, mutta suuria annoksia käytettäessä (6–11-kertainen AUC_{0-24h} verrattuna ihmisen suurimpaan suositusannokseen) uroshiirillä esiintyi maksasoludenoomia ja naarashiirillä maksasolukarsinoomaa.

Eläinkokeissa on näyttöä siitä, että HMG-CoA reduktaasin estäjät saattavat vaikuttaa alkion tai sikiön kehitykseen. Rotilla, kaneilla ja koirilla atorvastatiini ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen eikä se ollut teratogeeninen, mutta emolle annettaessa toksisia annoksia sikiötoksisuutta havaittiin rotilla ja kaneilla. Rotan poikasten kehittyminen viivästyí ja synnytyksen jälkeinen eloonjääneisyys väheni, kun emo altistui atorvastatiinille. Rotilla havaittiin atorvastatiinin läpäisevän istukan. Rotilla plasman atorvastatiinipitoisuudet ovat samankaltaiset kuin maidossa. Ei tiedetä, erityykö atorvastatiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Natriumhydroksidi
Hydroksipropyyliseelluloosa (E463)
Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen (E460)
Kroskarmelloosinatrium
Krospovidoni, A-tyyppi
Polysorbaatti 80

Magnesiumstearaatti (E572)

Kalvopäällyste
Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3000
Talkki (E553b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC-alumiinifolio): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia kotelossa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175
118 72 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

80 mg: 28661

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.4.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.10.2016