

Liite III

Valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste

Huomautus: Tämä valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste ovat komission päätöksen tekohetkellä voimassa oleva versio.

Komission päätöksen jälkeen jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset päivittävät lääkevalmistetta koskevat tiedot vaadittavalla tavalla yhdessä viitejäsenvaltion kanssa. Tästä syystä tämä valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste eivät välttämättä edusta nykyisin voimassa olevaa tekstiä.

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LIPITOR ja muut kauppanimet (ks. liite I) 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen
LIPITOR ja muut kauppanimet (ks. liite I) 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen
LIPITOR ja muut kauppanimet (ks. liite I) 40 mg tabletti, kalvopäällysteinen
LIPITOR ja muut kauppanimet (ks. liite I) 80 mg tabletti, kalvopäällysteinen
[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet:
[täytetään kansallisesti]

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

[täytetään kansallisesti]

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemia

{KAUPPANIMI}-valmiste on tarkoitettu plasman suurentuneiden kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli-, apolipoproteiini B- ja triglyseridipitoisuuksien pienentämiseen ruokavaliohoitoon yhdistettynä potilaille, joilla on primaarinen hyperkolesterolemia, mukaan lukien familiaalinen hyperkolesterolemia (heterotsygoottinen muoto) tai kombinoitunut (sekamuotoinen) hyperlipidemia (Fredricksonin luokitus, tyypit IIa ja IIb), kun ruokavalion muutoksilla ja muilla lääkkeettömällä keinoilla ei ole saavutettu riittävää vastetta.

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

Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

Sydän- ja verisuonitautitapahtumien ehkäisyyn 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 {KAUPPANIMI}-hoidon aloittamista ja noudattaa ruokavaliota {KAUPPANIMI}-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 {KAUPPANIMI}-valmisteeseen 10 mg:n annos kerran vuorokaudessa on riittävä. Hoitovaste nähdään yleensä 2 viikon kuluessa ja enimmäisvaste saavutetaan tavallisesti 4 viikossa. Hoitovaste säilyy pitkäaikaishoidossa.

Heterosygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

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

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Tietoja valmisteiden käytöstä on vähän (ks. kohta 5.1)

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

Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

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

Munuaisten vajaatoiminta

Annosmuutos ei ole tarpeen (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

Valmistetta saa antaa lapsille vain erikoislääkärin määräyksestä.

Kokemusta valmisteen käytöstä lapsille on vain pienestä joukosta lapsia (4–17-vuotiaita), joilla on vaikea dyslipidemia, kuten homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia. Suositeltava atorvastatiinin aloitusannos näille potilaille on 10 mg vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa 80 mg:aan vuorokaudessa vasteen ja siedettävyyden mukaan. Lasten kehitystä koskevia turvallisuustietoja ei ole arvioitu.

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

{KAUPPANIMI}-valmiste on vasta-aiheista potilaalle:

- jolla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai 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).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksavaikutukset

Maksan toimintakokeet on tehtävä ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen säännöllisesti. Jos potilaalle kehittyä maksavaurioon viittaavia merkkejä tai oireita, hänelle on tehtävä maksan toimintakokeet. Jos 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 {KAUPPANIMI}-hoidon lopettamista (ks. kohta 4.8).

{KAUPPANIMI}-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 määrä oli suurempi 80 mg atorvastatiinia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Riski oli erityisen suuri potilailla, joilla oli ollut aiempi hemorraginen aivohalvaus tai lakuunainfarkti tutkimuksen alkaessa. Jos potilaalla on aiemmin ollut hemorraginen aivohalvaus tai lakuunainfarkti, atorvastatiini 80 mg -hoidon riski-hyötysuhde on epäselvä ja hemorragisen aivohalvauksen riski on arvioitava huolellisesti ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 5.1).

Luustolihhasvaikutukset

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

Ennen hoitoa

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

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

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

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

Kreatiinikinaasin määrittäminen

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

Hoidon aikana

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

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 ja HIV-proteaasin estäjät, mukaan lukien ritonaviiri, lopinaviiri, atansanaviiri, indinaviiri, darunaviiri jne.). Myopatian riski voi myös suurentua, jos atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti gemfibrotsiilin ja muiden fibriinihappojohdannaisien, erytromysiinin, niasiinin ja etsetimibin kanssa. Jos mahdollista, näiden lääkitysten sijaan on harkittava sellaisten lääkeaineiden käyttöä, joilla ei ole yhteisvaikutuksia.

Jos näitä lääkkeitä on tarpeen antaa samanaikaisesti atorvastatiinin kanssa, hoidon hyödyt ja riskit on punnittava huolellisesti. Jos potilas käyttää plasman atorvastatiinipitoisuutta suurentavia lääkeaineita, suositellaan atorvastatiinin enimmäisannoksen pienentämistä. Lisäksi käytettäessä voimakkaita CYP3A4:n

estäjiä, on harkittava atorvastatiinin aloitusannoksen pienentämistä ja potilaiden asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan (ks. kohta 4.5).

Atorvastatiinin ja fusidiinihapon samanaikaista käyttöä ei suositella ja siksi atorvastatiinihoidon väliaikaista keskeyttämistä voidaan harkita fusidiinihappohoidon ajaksi (ks. kohta 4.5).

Interstitiaalinen keuhkosairaus

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

Apuaineet

{KAUPPANIEMI}-valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden vaikutus atorvastatiiniin

Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4:n (CYP3A4:n) vaikutuksesta ja on kuljettajaproteiinin, kuten maksan soluunoton OATP1B1-kuljettajaproteiinin, substraatti. CYP 3A4:n tai kuljettajaproteiinin estäjien samanaikainen anto voi suurentaa atorvastatiinipitoisuutta plasmassa ja lisätä myopatian riskiä. Riski voi suurentua myös, kun atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti muiden myopatiaa aiheuttavien lääkeaineiden, kuten fibraattien ja etsetimibin, kanssa (ks. 4.4).

CYP 3A4:n estäjät

Voimakkaiden CYP 3A4:n estäjien on osoitettu johtavan merkittävästi suurentuneisiin atorvastatiinipitoisuuksiin (ks. Taulukko 1 ja yksityiskohtaiset tiedot seuraavassa). Voimakkaiden CYP 3A4:n estäjien (esim. siklosporiini, telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli ja eräät HIV-proteasasin estäjät, mukaan lukien 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 seuranta 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 lisääntynyttä myopatian riskiä. Yhteisvaikutustutkimuksia amiodaronin ja verapamiilin vaikutuksista atorvastatiiniin ei ole tehty. Sekä amiodaronin että verapamiilin tiedetään estävän CYP3A4:n aktiivisuutta ja niiden samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa voi johtaa suurentuneeseen atorvastatiinialtistukseen. Siksi on harkittava atorvastatiinin enimmäisannoksen pienentämistä ja potilaan asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan, kun atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti kohtalaisten CYP3A4:n estäjien kanssa. Asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan estäjähoidon aloittamisen tai annoksen muuttamisen jälkeen.

CYP 3A4:n indusoijat

Sytokromi P450 3A:n indusoijien (esim. efavirensi, rifampisiini, mäkikuisma) ja atorvastatiinin samanaikainen anto voi pienentää atorvastatiinipitoisuuksia plasmassa vaihtelevasti. Rifampisiinilla on kaksinainen yhteisvaikutusmekanismi (se toisaalta indusoi sytokromi P4503A4:ää, toisaalta estää hepatosyyttien OATP1B1-sisäänkuljettajaproteiinia). Tästä syystä on suositeltavaa antaa atorvastatiini ja rifampisiini samanaikaisesti, sillä kun atorvastatiini on annettu viivästyneesti rifampisiinin jälkeen,

plasman atorvastatiinipitoisuus on pienentynyt merkittävästi. Rifampisiin vaikutusta atorvastatiinipitoisuuksiin hepatosyyteissä ei kuitenkaan tunneta ja jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, lääkityksen tehoa tulisi seurata huolellisesti.

Kuljettajaproteiinien estäjät

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

Gemfibrotsiili / fibriinihappojohdannaiset

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

Etsetimibi

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

Kolestipoli

Kun {KAUPPANIMI}-valmisteen kanssa annettiin samanaikaisesti kolestipolia, atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa olivat pienempiä (noin 25 %). Lipidivaikutukset olivat kuitenkin suuremmat, kun {KAUPPANIMI}-valmistetta ja kolestipolia annettiin samanaikaisesti kuin annettaessa jompaakumpaa lääkevalmistetta yksinään.

Fusidiinihappo

Atorvastatiinin ja fusidiinihapon yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Kuten muillakin statiineilla, myyntiluvan saamisen jälkeen on raportoitu lihastapahtumia, mukaan lukien rhabdomyolyyssiä, kun atorvastatiinia ja fusidiinihappoa annettiin samanaikaisesti. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismia ei tunneta. Potilaita on seurattava huolellisesti ja atorvastatiinihoidon tilapäinen keskeyttäminen voi olla tarpeen.

Atorvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettuihin lääkkeisiin

Digoksiini

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

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen ja {KAUPPANIMI}-valmisteen samanaikainen käyttö suurensi noretisteroni- ja etinyyliestradiolipitoisuuksia plasmassa.

Varfariini

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilaat saivat jatkuvaa varfariinilääkitystä, 80 mg:n atorvastatiiniannos kerran vuorokaudessa varfariinin kanssa aiheutti protrombiiniajan pienen, noin 1,7 sekunnin, lyhentymisen hoidon 4 ensimmäisen päivän aikana. Arvot palautuivat normaalitasolle 15 päivän kuluessa atorvastatiinihoidon aloittamisesta. Vaikka veren hyytymiseen liittyviä, kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia on ilmoitettu vain hyvin harvinaisissa tapauksissa, protrombiiniaika on määritettävä 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 määrityksissä siirtyä samanlaisiin määritysväleihin kuin kumariinantikoagulanttilääkitystä saaville potilaille yleensä suositellaan. Jos atorvastatiiniannostusta muutetaan tai hoito lopetetaan, on sama käytöntö toistettava. Atorvastatiinihoitoon ei ole liittynyt verenvuotoa tai muutoksia protrombiiniajassa sellaisilla potilailla, jotka eivät saa antikoagulanttilääkitystä.

Taulukko 1. Samanaikaisesti annettujen lääkkeiden vaikutus atorvastatiinin farmakokinetiikkaan

Samanaikaisesti annettu lääke ja lääkeannos	Atorvastatiini		
	Annos (mg)	AUC-arvon muutos ^{&}	Kliininen suositus [#]
Tipranaviiri 500 mg x 2/vrk / ritonaviiri 200 mg x 2, 8 vrk ajan (päivät 14–21)	40 mg päivänä 1, 10 mg päivänä 20	↑ 9,4-kertainen	Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, atorvastatiiniannos ei saa ylittää 10 mg/vrk. Näille potilaille suositellaan kliinistä seurantaa.
Siklosporiini 5,2 mg/kg/vrk, vakaa annos	10 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	↑ 8,7-kertainen	
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-kertainen	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	↑ 4,4-kertainen	
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 5–18, 30 minuuttia atorvastatiinin annon jälkeen	40 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	↑ 3,9-kertainen	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	↑ 3,3-kertainen	
Itrakonatsoli 200 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan	40 mg kertaannos	↑ 3,3-kertainen	
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-kertainen	
Fosamprenaviiri 1 400 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	10 mg x 1, 4 vrk ajan	↑ 2,3-kertainen	
Nelfinaviiri 1 250 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan	10 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	↑ 1,7-kertainen [^]	
Greippimehu, 240 ml x 1/vrk*	40 mg kertaannos	↑ 37 %	Atorvastatiinin ja suurien greippimehumäärien samanaikaista nauttimista ei suositella.
Diltiatseemi 240 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan	40 mg kertaannos	↑ 51 %	Diltiatseemihoidon aloittamisen tai annostusmuutosten jälkeen suositellaan potilaan asianmukaista kliinistä seurantaa.
Erytromysiini 500 mg x 4/vrk, 7 vrk ajan	10 mg kertaannos	↑ 33 % [^]	Näille potilaille suositellaan pienempää enimmäisannosta ja kliinistä seurantaa.
Amlodipiini 10 mg, kertaannos	80 mg kertaannos	↑ 18 %	Ei erityistä suositusta.

Simetidiini 300 mg x 4/vrk, 2 vkon ajan	10 mg x 1/vrk, 4 viikon ajan	↓ alle 1 % [^]	Ei erityistä suositusta.
Magnesiumia ja aluminiumhydroksidia sisältävä antasidususpensio, 30 ml x 4/vrk, 2 vkon ajan	10 mg x 1/vrk, 4 viikon ajan	↓ 35 % [^]	Ei erityistä suositusta.
Efavirentsi 600 mg x 1/vrk, 14 vrk ajan	10 mg 3 vrk ajan	↓ 41 %	Ei erityistä suositusta.
Rifampisiini 600 mg x 1/vrk, 7 vrk ajan (samanaikaisesti)	40 mg kerta- annos	↑ 30 %	Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, atorvastatiinin samanaikaista antoa rifampisiinin kanssa ja potilaan kliinistä seuranta suositellaan.
Rifampisiini 600 mg x 1/vrk, 5 vrk ajan (erikseen annettuna)	40 mg kerta- annos	↓ 80 %	
Gemfibrotsiili 600 mg x 2/vrk, 7 vrk ajan	40 mg kerta- annos	↑ 35 %	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seuranta.
Fenofibraatti 160 mg x 1/vrk, 7 vrk ajan	40 mg kerta- annos	↑ 3 %	Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seuranta.

- & “x-kertainen” muutos kuvaa yksinkertaista suhdetta samanaikaisen annon ja pelkän atorvastatiinin välillä (esim. 1-kertainen = ei muutosta). %-muutos kuvaa prosentuaalista eroa verrattuna pelkkään atorvastatiiniin (esim. 0 % = ei muutosta).
- # Kliininen merkitys, ks. kohta 4.4 ja 4.5.
- * Sisältää yhden tai useamman komponentin, jotka estävät CYP3A4:ää ja voivat suurentaa sellaisen lääkevalmisteen pitoisuuksia plasmassa, jotka metaboloituvat CYP3A4:n vaikutuksesta. Yhden 240 ml suuruisen greippimehulasillisen nauttiminen pienensi myös aktiivisen ortohydroksimetaboliitin AUC-arvoa 20,4 %. Suuret greippimehumäärät (yli 1,2 l/vrk 5 päivän ajan) suurensivat atorvastatiinin AUC-arvon 2,5-kertaiseksi ja aktiivisen atorvastatiinin ja aktiivisten metaboliittien AUC-arvoa.
- [^] Atorvastatiiniekvivalentin kokonaisaktiivisuus
Suureneminen on merkitty “↑”, pieneminen “↓”

Taulukko 2. Atorvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettujen lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Atorvastatiini ja lääkeannos	Samanaikaisesti annettu lääke		
	Lääke/Annos (mg)	AUC- arvon muutos ^{&}	Kliininen suositus
80 mg x 1/vrk, 10 vrk ajan	Digoksiini 0,25 mg x 1/vrk, 20 vrk ajan	↑ 15 %	Digoksiinia saavia potilaita on seurattava asianmukaisesti.
40 mg x 1/vrk, 22 vrk ajan	Suun kautta otettava ehkäisyvalmiste x 1/vrk, 2 kk ajan - noretisteroni 1 mg - etinyyliestradioli 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Ei erityistä suositusta.
80 mg x 1/vrk, 15 vrk ajan	*Fenatsoni 600 mg kerta-annos	↑ 3 %	Ei erityistä suositusta.

- & %-muutos kuvaa prosentuaalista eroa verrattuna pelkkään atorvastatiiniin (esim. 0 % = ei muutosta).
- * Toistuvasti otetut atorvastatiini- ja fenatsoniannokset vaikuttivat tuskin ollenkaan tai niillä ei ollut mitattavissa olevaa vaikutusta fenatsonipuhdistumaan.
- Suureneminen on merkitty “↑”, pieneminen “↓”

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

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

Raskaus

{KAUPPANIMI}-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. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

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

Näistä syistä {KAUPPANIMI}-valmistetta ei pidä käyttää raskaana oleville tai raskaaksi tuloa yrittäville naisille tai jos nainen epäilee olevansa raskaana. {KAUPPANIMI}-hoito on keskeytettävä raskauden ajaksi tai kunnes on varmistettu, ettei nainen ole raskaana (ks. kohta 4.3).

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

{Kauppanimi}-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

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

Seuraavassa esitetyt Lipitorin 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinaiset ($\leq 1/10\ 000$).

Infektiot

Yleiset: nasofaryngiitti.

Veri ja imukudos

Harvinaiset: trombosytopenia.

Immuunijärjestelmä

Yleiset: allergiset reaktiot.

Hyvin harvinaiset: anafylaksi.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleiset: hyperglykemia.

Melko harvinaiset: hypoglykemia, painonnousu, ruokahaluttomuus.

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset: painajaisunet, unettomuus.

Hermosto

Yleiset: päänsärky.

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

Harvinaiset: perifeerinen neuropatia.

Silmät

Melko harvinaiset: hämärtyneet näkö.

Harvinaiset: näköhäiriö.

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset: korvien soiminen.

Hyvin harvinaiset: kuulonmenetys.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleiset: nielun ja kurkunpään kipu, nenäverenvuoto.

Ruoansulatuselimistö

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

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

Maksa ja sappi

Melko harvinaiset: maksatulehdus.

Harvinaiset: kolestaasi.

Hyvin harvinaiset: maksan vajaatoiminta.

Iho ja ihonalainen kudos

Melko harvinaiset: nokkosihottuma, ihottuma, kutina, alopesia.

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

Luusto, lihakset ja sidekudos

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

Melko harvinaiset: niskakipu, lihasten väsyminen.

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

Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin harvinaiset: gynekomastia.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

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

Tutkimukset

Yleiset: maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset, suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus.

Melko harvinaiset: positiivinen tulos virtsan valkosolutesissä.

Muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin {KAUPPANIMI}-valmisteen 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 {KAUPPANIMI}-potilaista. Arvojen suureneminen oli kaikilla potilailla annoksesta riippuvaista ja korjaantuvaa.

Kliinisisissä tutkimuksissa seerumin kreatiinikinaasiarvot (S-CK) yli kolminkertaistuivat normaalin vaihteluvälin ylärajasta 2,5 %:lla {KAUPPANIMI}-valmisteen hoidetuista potilaista. Muutos oli samaa luokkaa kuin muilla kliinisisissä tutkimuksissa käytetyillä HMG-CoA-reduktaasin estäjillä.

{KAUPPANIMI}-valmisteen hoidetuista potilaista 0,4 %:lla seerumin kreatiinikinaasiarvot yli 10-kertaistuivat normaaliarvojen ylärajasta (ks. kohta 4.4).

Joidenkin statiinien on ilmoitettu aiheuttaneen seuraavia haittavaikutuksia:

- seksuaaliset toimintahäiriöt
- masennus
- harvoissa tapauksissa interstitiaalinen keuhkosairaus varsinkin pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.4).

4.9 Yliannostus

{Kauppanimi}-valmisteen yliannostukseen ei ole olemassa erityistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilasta on hoidettava oireenmukaisesti ja aloitettava tarvittaessa peruselintoimintoja tukeva hoito. Potilaalle on tehtävä maksan toimintakokeet ja seurattava hänen seerumin kreatiinikinaasiarvojaan. Atorvastatiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin eikä hemodialyysin siksi odoteta merkittävästi 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-metyyloglutaryylikoentsyymi 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 alentavilla lääkevalmisteilla.

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

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

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

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

Ateroskleroosi

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

Aterooman 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-aaltoinfarkti tai epästabiili angina). Atorvastatiinia (80 mg) sai 1 538, lumelääkettä 1 548 potilasta. Hoito aloitettiin akuuttivaiheessa sairaalaan ottamisen jälkeen, ja se kesti 16 viikkoa. Atorvastatiinihoito (80 mg/vrk) pidensi aikaa, joka kuului 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 ≤ 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 ¹ (%)	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

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

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

Atorvastatiinin vaikutusta kuolemaan johtavaan ja kuolemaan johtamattomaan sydän- ja verisuonitautiin arvioitiin myös satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Tutkimukseen osallistuneilla 40–75-vuotiailla tyyppin 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, epästabiili 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

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

- Hemorragisen aivohalvauksen riski oli suurentunut, jos potilaalla oli ollut ennen tutkimukseen ottamista hermorrainen 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 hermorrainen 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.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu atorvastatiini imeytyy nopeasti. Enimmäispitoisuudet plasmassa (C_{max}) saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa. Imeytyneen atorvastatiinin määrä suurenee suhteessa atorvastatiiniannokseen. Kalvopäällysteisen atorvastatiinitabletin biologinen hyötyosuus on 95–99 % oraaliin liuokseen 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 ≥ 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.

Erittyminen

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

Erityisryhmät

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

Pediatriiset potilaat: Atorvastatiinin farmakokinetiikasta lapsipotilailla ei ole tietoja.

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

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

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

SLOC1B1 polymorfismi: OATP1B1-sisäänkuljettajaproteiini osallistuu kaikkien HMG-CoA-reduktaasimestäjäiden, myös atorvastatiinin, soluunottoon hepatosyytteihin. Potilailla, joilla on SLOC1B1 polymorfismi, on suurentunut atorvastatiinialtistuksen riski, mikä voi johtaa suurentuneeseen rabdomyolyyysin riskiin (ks. kohta 4.4). Polymorfisimi OATP1B1:tä koodaavassa geenissä (SLOC1B1 c.521CC) liittyy 2,4-kertaiseen atorvastatiinialtistukseen (AUC) verrattuna henkilöihin, joilla ei ole tätä genotyyppiä muunnosta (c.521TT). Geneettisistä syistä heikentynyt atorvastatiinin soluunotto maksassa on myös mahdollista näillä potilailla. Mahdollisia tehoon liittyviä seurauksia ei tiedetä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

[täytetään kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

[täytetään kansallisesti]

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{puh}>

<{faksi}>

<{sähköposti}>

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT

**PAHVIKOTELO
SAIRAALAPAKKAUKSEN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LIPITOR ja muut kauppanimet (ks. liite I) 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
LIPITOR ja muut kauppanimet (ks. liite I) 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
LIPITOR ja muut kauppanimet (ks. liite I) 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
LIPITOR ja muut kauppanimet (ks. liite I) 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

Atorvastatiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

[täytetään kansallisesti]

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{puh}>

<{faksi}>

<{sähköposti}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT

LÄPIPAINOLIUSKAT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LIPITOR ja muut kauppanimet (ks. liite I) 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
LIPITOR ja muut kauppanimet (ks. liite I) 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
LIPITOR ja muut kauppanimet (ks. liite I) 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
LIPITOR ja muut kauppanimet (ks. liite I) 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

Atorvastatiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi}

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp:

4. ERÄNUMERO

Batch:

5. MUUTA

{7 tabletin läpipainoliuscoissa viikonpäivät voidaan painaa folioon kunkin tabletin kohdalle esimerkiksi seuraavasti MA, TI, KE, TO, PE, LA, SU}

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT

MUOVIPURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

LIPITOR ja muut kauppanimet (ks. liite I) 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
LIPITOR ja muut kauppanimet (ks. liite I) 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
LIPITOR ja muut kauppanimet (ks. liite I) 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
LIPITOR ja muut kauppanimet (ks. liite I) 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

Atorvastatiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{puh}>

<{faksi}>

<{sähköposti}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Batch:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

LIPITOR ja muut kauppanimet (ks. liite I) 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
LIPITOR ja muut kauppanimet (ks. liite I) 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
LIPITOR ja muut kauppanimet (ks. liite I) 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
LIPITOR ja muut kauppanimet (ks. liite I) 80 mg kalvopäällysteiset tabletit

[Ks liite I - täytetään kansallisesti]

Atorvastatiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä {KAUPPANIMI}-valmiste on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat {KAUPPANIMI}-valmistetta
3. Miten {KAUPPANIMI}-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. {KAUPPANIMI}-valmisteen säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ {KAUPPANIMI}-VALMISTE ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

{KAUPPANIMI} kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan statiineiksi. Niillä säädellään veren lipidi- eli rasvatasoja.

{KAUPPANIMI}-valmistetta käytetään alentamaan veren rasvojen, eli kolesterolin ja triglyseridien, tasoja, silloin kun muutosta ei ole tapahtunut vähärasvaisella ruokavaliolla ja elintapamuutoksilla. {KAUPPANIMI}-valmistetta voidaan käyttää myös silloin, kun sydäntautiriski on suurentunut normaaleista kolesterolitasoista huolimatta. Tavanomaista kolesterolitasoja alentavaa ruokavaliota on jatkettava myös hoidon aikana.

2. ENNEN KUIN OTAT {KAUPPANIMI}-VALMISTETTA

Älä ota {KAUPPANIMI}-valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) {KAUPPANIMI}-valmistelle tai samantyyppisille veren rasvatasoja alentaville lääkkeille tai tämän lääkevalmisteen jollekin muulle aineelle. Katso lisätietoja kohdasta 6.
- jos sinulla on tai on joskus ollut jokin maksan toimintaan vaikuttava sairaus
- jos olet saanut maksan toimintaa mittaavista verikokeista epäselviksi jääneitä epänormaaleja tuloksia
- jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen etkä käytä luotettavaa raskaudenehkäisyä
- jos olet raskaana tai yrität tulla raskaaksi
- jos imetät.

Ole erityisen varovainen {KAUPPANIMI}-valmisteen suhteen

Jos sinulla on jokin seuraavista, et ehkä voi käyttää {KAUPPANIMI}-valmistetta:

- jos sinulla on ollut aiemmin aivohalvaus, johon on liittynyt aivoverenvuotoa tai jos sinulla on aiemmista aivohalvauksista johtuen pieniä nesterakkuloita aivoissa
- jos sinulla on munuaisvaivoja
- jos sinulla on kilpirauhasen vajaatoiminta (hypotyreoosi)
- jos sinulla on ollut toistuvia tai selittämättömiä lihassärkyjä tai -kipuja tai sinulla tai sukulaisellasi on ollut lihasvaivoja
- jos sinulla on ollut aiemmin lihasvaivoja muiden veren rasvatasoja alentavien lääkkeiden (esim. muiden statiini- tai fibraattilääkkeiden) käytön yhteydessä.
- jos käytät säännöllisesti runsaasti alkoholia
- jos sinulla on ollut jokin maksasairaus
- jos olet yli 70-vuotias.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen {KAUPPANIMI}-valmisteen käyttöä

- jos sinulla on vaikea keuhkosairaus.

Jos jokin näistä koskee sinua, lääkärisi otattaa sinusta verikokeen ennen {KAUPPANIMI}-hoidon aloittamista ja mahdollisesti hoidon aikana ennakoidakseen lihaksiin liittyvien haittavaikutusten riskiäsi. Lihaksiin liittyvien haittavaikutusten (kuten rabdomyolyysin) riskin tiedetään suurenevan, kun tiettyjä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 2, Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö).

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Jotkut lääkkeet voivat muuttaa {KAUPPANIMI}-valmisteen vaikutusta, tai {KAUPPANIMI}-valmiste voi muuttaa niiden vaikutusta. Tällainen yhteisvaikutus voi heikentää jommankumman lääkkeen tai molempien lääkkeiden tehoa. Samanaikainen käyttö voi myös suurentaa haittavaikutusten todennäköisyyttä tai voimistaa haittavaikutuksia, kuten rabdomyolyysiä, joka on merkittävä lihaksia kiihdyttävä sairaus (ks. lisätietoja kohdasta 4):

- immuunijärjestelmän toimintaa muuttavat lääkkeet, kuten siklosporiini
- tietyt antibiootit tai sienilääkkeet, esim. erytromysiini, klaritromysiini, telitromysiini, ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, flukonatsoli, posakonatsoli, rifampisiini, fusidiinihappo
- muut veren rasvatasoja säätelevät lääkkeet, esim. gemfibrosiili, muut fibraatit, kolestipoli
- jotkut kalsiuminestäjät, joilla hoidetaan rasisrintakipua ja korkea verenpainetta, esim. amlodipiini, diltiatseemi; sydämen sykettä säätelevät lääkkeet, esim. digoksiini, verapamiili, amiodaroni
- HIV:n hoitoon käytettävät lääkkeet, esim. ritonaviiri, lopinaviiri, atsanaviiri, indinaviiri, darunaviiri, jne.
- muita lääkkeitä, joilla tiedetään olevan yhteisvaikutuksia {KAUPPANIMI}-valmisteen kanssa: etsetimibi (alentaa kolesterolia), varfariini (vähentää veren hyytymistä), suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet, stiripentoli (kouristuksia ehkäisevä epilepsialääke), simetidiini (närsykseen ja maha- ja pohjukaissuolen haavaumiin), fenatsoni (kipulääke), ja antasidit (aluminiumia tai magnesiumia sisältävät ruoansulatushäiriöihin käytettävät lääkkeet)
- rohdosvalmisteet: mäkikuisma.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

{KAUPPANIMI}-valmisteen otto ruuan ja juoman kanssa

Katso kohdasta 3 miten {KAUPPANIMI}-valmistetta otetaan. Ota huomioon seuraavat seikat:

Greippimehu

Älä juo enempää kuin 1–2 pientä lasillista greippimehua päivässä, koska suuret greippimehumäärät voivat muuttaa {KAUPPANIMI}-valmisteen vaikutusta.

Alkoholi

Vältä runsasta alkoholin käyttöä, kun käytät tätä lääkettä. Katso yksityiskohtaiset ohjeet kohdasta 2 "Ole erityisen varovainen {KAUPPANIMI}-valmisteen suhteen".

Raskaus ja imetys

Älä käytä {KAUPPANIMI}-valmistetta, jos olet raskaana tai yrität tulla raskaaksi.

Älä käytä {KAUPPANIMI}-valmistetta, jos olet hedelmällisessä iässä, ellet käytä luotettavaa raskaudenehkäisyä.

Älä käytä {KAUPPANIMI}-valmistetta, jos imetät.

{KAUPPANIMI}-valmisteen turvallisuutta raskauden ja imetyksen aikana ei ole osoitettu.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Normaalisti tämä lääke ei vaikuta kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita. Älä kuitenkaan aja, jos tämä lääke vaikuttaa ajokykyysi. Älä käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos tämä lääke vaikuttaa kykyysi käyttää niitä.

Tärkeää tietoa {KAUPPANIMI}-valmisteen sisältämistä aineista

Jos lääkärisi on kertonut sinulle, että elimistösi ei siedä tiettyjä sokerityyppejä, ota yhteys lääkäriisi, ennen kuin käytät tätä lääkevalmistetta.

3. MITEN {KAUPPANIMI}-VALMISTETTA OTETAAN

Ennen hoidon aloittamista, lääkärisi määrää sinulle vähäkolesterolisen ruokavalion, jota sinun pitää noudattaa myös {KAUPPANIMI}-hoidon aikana.

{KAUPPANIMI}-valmisteen tavanoaminen aloitusannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Lääkärisi voi tarvittaessa suurentaa annostusta, kunnes saat tarvitsemasi annoksen. Lääkärisi muuttaa annosta neljän viikon tai sitä pitemmin välein. {KAUPPANIMI}-valmisteen enimmäisannos on 80 mg kerran vuorokaudessa.

Nielaise {KAUPPANIMI}-tabletit kokonaisina veden kera. Tabletit voi ottaa mihin vuorokaudenaikaan tahansa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Yritä kuitenkin ottaa tabletit joka päivä samaan aikaan.

Ota {KAUPPANIMI}-valmistetta juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkärisi arvioi, kuinka pitkään tarvitset {KAUPPANIMI}-hoitoa.

Kerro lääkärille, jos sinusta tuntuu, että {KAUPPANIMI}-hoidon vaikutus on liian voimakas tai liian heikko.

Jos otat enemmän {KAUPPANIMI}-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian monta {KAUPPANIMI}-tablettia (enemmän kuin tavanomainen vuorokausiannoksesi), ota yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan ohjeita varten.

Jos unohdat ottaa {KAUPPANIMI}-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, jatka hoitoa seuraavasta annoksesta normaalisti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat {KAUPPANIMI}-valmisteen oton

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, {KAUPPANIIMI}-valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos sinulla ilmenee jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista, lopeta tablettien käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriisi tai mene lähimmän sairaalan ensiapupoliklinikalle.

Harvinaiset: (1–10 käyttäjällä 10 000:sta):

- Vakava allerginen reaktio, joka aiheuttaa kasvojen, kielen ja kurkun turvotusta, joka voi aiheuttaa hengitysvaikeuksia.
- Vakava sairaus, johon liittyy vaikea ihon kuoriutuminen ja turvotus; ihon, suun, silmänympärysten ja sukuelinten rakkulat ja kuume. Ihottuma, johon liittyy vaaleanpunertavia ja mahdollisesti rakkulaisia läiskiä erityisesti kämmenissä tai jalkapohjissa.
- *Lihashiikkous, lihasten arkuus tai lihaskipu. Erityisesti jos tunnet itsesi samaan aikaan huonovointiseksi tai sinulla on korkea kuume, oireet saattavat johtua epänormaalista lihasten hajoamisesta, joka voi olla henkeä uhkaavaa ja johtaa munuaisvaurioon.*

Erittäin harvinaiset (harvemmalla kuin yhdellä käyttäjällä 10 000:sta)

- Jos sinulla ilmenee odottamatonta tai epätavallista verenvuotoa tai mustelmien muodostumista, oireet voivat viitata maksavaivaan. Käännä lääkärisi puoleen mahdollisimman pian.

Muita {KAUPPANIIMI}-valmisteen haittavaikutuksia voivat olla:

Yleiset haittavaikutukset (1–10 käyttäjällä 100:sta):

- nenäkäytävien tulehdus, kurkkukipu, nenäverenvuoto
- allergiset reaktiot
- suurentuneet verensokeriarvot (jos sinulla on diabetes, jatka huolellista sokeriarvojen seurantaa), veren kreatiinikinaasiarvojen suureneminen
- päänsärky
- pahoinvointi, ummetus, ilmavaivat, ruoansulatusvaivat, ripuli
- nivelkipu, lihaskipu ja selkäkipu
- poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (1–10 käyttäjällä 1 000:sta):

- ruokahaluttomuus, painon nousu, verensokeriarvojen aleneminen (jos sinulla on diabetes, jatka huolellista sokeriarvojen seurantaa)
- painajaisunet, unettomuus
- huimaus, sormien ja varpaiden puutuminen tai pistely, kipu- tai kosketustunnon heikkeneminen, makuaistin muutos, muistin huononeminen
- näön hämärtyminen
- korvien ja/tai pään soiminen
- oksentelu, röyhtäily, ylä- ja alavatsakivut, pankreatiitti (vatsakipua aiheuttava haimatulehdus)
- maksatulehdus (hepatiitti)
- ihottuma, ihottuma ja kutina, nokkosihottuma, hiustenlähtö
- niskakipu, lihasväsymys
- väsymys, huonovointisuus, heikotus, rintakipu, turvotus erityisesti nilkoissa, lämmön nousu
- positiivinen tulos virtsasta otetussa valkosolukokeessa.

Harvinaiset haittavaikutukset (1–10 käyttäjällä 10 000:sta):

- näköhäiriö
- odottamaton verenvuoto tai mustelmat
- sappiteiden tukos (ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus)
- jännevamma.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (harvemmallalla kuin 1 käyttäjällä 10 000:sta):

- allerginen reaktio, jonka oireita voivat olla yht'äkkäinen hengityksen vinkuminen ja rintakipu tai kirstitys rinnassa; silmläluomien, kasvojen, huulien, suun, kielen tai kurkun turpoaminen; hengitysvaikeudet, pyörtyminen
- kuulon heikkeneminen
- gynekomastia (rintarauhasen suureneminen miehillä ja naisilla).

Joillakin statiineilla (samantyyppisillä lääkkeillä kuin {KAUPPANIMI}) ilmoitettuja mahdollisia haittavaikutuksia voivat olla:

- seksuaaliset toimintahäiriöt
- masennus
- hengitysvaikeudet, kuten sitkeä yskä ja/tai hengenahdistus tai kuume.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. {KAUPPANIMI}-VALMISTEEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

Älä käytä {KAUPPANIMI}-valmistetta tablettipurkissa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä {KAUPPANIMI}-valmiste sisältää

– Vaikuttava aine on atorvastatiini.

Yksi 10 mg:n tabletti sisältää atorvastatiinikalsiumtrihydraattia vastaten 10 mg atorvastatiinia.

Yksi 20 mg:n tabletti sisältää atorvastatiinikalsiumtrihydraattia vastaten 20 mg atorvastatiinia.

Yksi 40 mg:n tabletti sisältää atorvastatiinikalsiumtrihydraattia vastaten 40 mg atorvastatiinia.

Yksi 80 mg:n tabletti sisältää atorvastatiinikalsiumtrihydraattia vastaten 80 mg atorvastatiinia.

– Muut aineet ovat

[täytetään kansallisesti]

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

[täytetään kansallisesti]

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{puh}>

<{faksi}>

<{sähköposti}>

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

Itävalta, Bulgaria, Tsekki, Viro, Saksa, Unkari, Italia, Latvia, Liettua, Puola, Romania, Slovakia, Slovenia	Sortis
Belgia, Kypros, Suomi, Kreikka, Irlanti, Luxemburg, Malta, Alankomaat, Norja, Ruotsi, Iso-Britannia	Lipitor
Tanska, Kreikka, Islanti, Portugali, Espanja	Zarator
Suomi	Orbeos
Ranska	Tahor
Saksa	Atorvastatin Pfizer, Liprimar
Kreikka	Edovin
Unkari	Obradon
Italia	Torvast, Totalip, Xarator
Portugali	Atorvastatina Parke-Davis, Texzor
Espanja	Cardyl, Atorvastatina Nostrum, Atorvastatina Pharmacia, Prevencor

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

[täytetään kansallisesti]