

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOSTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITISTÄ JA MYYNTELUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi Nimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Itävalta	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	10 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Itävalta	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	20 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Itävalta	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	40 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Itävalta	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	80 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Belgia	Pfizer S.A.	Lipitor	10 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Belgia	Pfizer S.A.	Lipitor	20 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Belgia	Pfizer S.A.	Lipitor	40 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Belgia	Pfizer S.A.	Lipitor	80 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Tanska	Pfizer ApS	Zarator	10 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Tanska	Pfizer ApS	Zarator	20 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Tanska	Pfizer ApS	Zarator	40 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Tanska	Pfizer ApS	Zarator	80 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Suomi	Pfizer Oy	Lipitor	10 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Suomi	Pfizer Oy	Lipitor	20 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Suomi	Pfizer Oy	Lipitor	40 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Suomi	Pfizer Oy	Lipitor	80 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Saksa	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	10 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Saksa	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	20 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Saksa	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	40 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Saksa	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	80 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Kreikka	Pfizer Hellas AE	Lipitor	10 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Kreikka	Pfizer Hellas AE	Lipitor	20 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Kreikka	Pfizer Hellas AE	Lipitor	40 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Kreikka	Pfizer Hellas AE	Lipitor	80 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Kauppanimi Nimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti
Italia	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	10 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Italia	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	20 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Italia	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	40 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Italia	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	80 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Luxemburg	Pfizer S.A.	Lipitor	10 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Luxemburg	Pfizer S.A.	Lipitor	20 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Luxemburg	Pfizer S.A.	Lipitor	40 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Luxemburg	Pfizer S.A.	Lipitor	80 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Alankomaat	Pfizer bv	Lipitor	10 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Alankomaat	Pfizer bv	Lipitor	20 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Alankomaat	Pfizer bv	Lipitor	40 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Alankomaat	Pfizer bv	Lipitor	80 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Portugali	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	10 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Portugali	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	20 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Portugali	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	40 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Portugali	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	80 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Espanja	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	10 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Espanja	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	20 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Espanja	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	40 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Espanja	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	80 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Ruotsi	Pfizer AB	Lipitor	10 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Ruotsi	Pfizer AB	Lipitor	20 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Ruotsi	Pfizer AB	Lipitor	40 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta
Ruotsi	Pfizer AB	Lipitor	80 mg	Kalvopäällysteinen tabletti	Suun kautta

LIITE II

EMEA:N ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISEN PERUSTEET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO ATORVASTATIININ TIETEELISESTÄ ARVIOINNISTA

(Sortis ja liitännäisnimet – ks. liite I)

Sortis ja liitännäisnimet sisältävät atorvastatiinia, tunnettua HMG-CoA-reduktaasin estäjää (statiini), joka on ollut rekisteröitynä EU:ssa vuodesta 1996 lähtien vastavuoroisen tunnustamismenettelyn ja kansallisten menettelyjen kautta. Atorvastatiinin nykyiset hyväksytyt käyttöaiheet ovat seuraavat:

- Kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli-, apolipoproteiini B- ja triglyseridipitoisuuden pienentäminen ruokavaliohoitoon yhdistettynä potilailla, joilla on primaarinen hyperkolesterolemia (mukaan lukien heterotsygoottinen, perinnöllinen hyperkolesterolemia) tai sekamuotoinen hyperlipidemia (Fredriksonin luokitus, tyypit IIa ja IIb), kun ruokavalion muutoksilla tai muilla lääkkeettömillä keinoilla ei ole saavutettu riittävä vastetta.
- Kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuuden pienentäminen homotsygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiata sairastavilla potilailla joko muiden veren rasvapitoisuutta vähentävien hoitojen (esimerkiksi LDL-aforeesi) ohella tai jos muita hoitoja ei ole käytettävissä.

Tietoja vastavuoroisen tunnustamismenettelyn kautta haettavasta tyyppin II muutoksesta

Vastavuoroisen tunnustamismenettelyn kautta esittämässään alkuperäisessä tyyppin II muutoshakemuksessa hakija ilmoitti seuraavat käyttöaiheet:

”Sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäiseminen potilailla, joilla on useita riskitekijöitä (kuten aikuistyyppin diabetes ja yksi riskitekijä tai korkea verenpaine ja kolme riskitekijää) ja normaali tai kohonnut kolesteroli mutta joilla ei ole todettu sepelvaltimotautia.”

Tämä käyttöaihe perustui kahden sellaisen satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen tuloksiin, joissa käytettiin 10 mg:aa atorvastatiinia sydän- ja verisuonitautien primaariehkäisyyn. ASCOT-LLA-tutkimukseen osallistui 10 000 potilasta (40–79-vuotiaita), joilla oli normaali tai lievästi kohonnut kolesteroli, joilla ei ollut aiempia sydäninfarkteja (MI) tai rasisintakipuhoidon mutta joilla oli korkea verenpaine ja vähintään kolme muuta sydän- ja verisuonitautien riskitekijää, ja siinä tutkittiin atorvastatiinin tehoa fataaleihin ja ei-fataaleihin sydän- ja verisuonitauteihin. Atorvastatiini vähensi huomattavasti sepelvaltimotapahtumien ja sydän- ja verisuonitapahtumien, aivohalvauksen ja revaskularisaatioiden esiintymistiheyttä koko tutkimusryhmässä. Sukupuolittain tehdyissä alaryhmien analyyseissä (81 % miehiä, 19 % naisia) atorvastatiinin todettiin vaikuttavan hyödyllisesti miehiin, mutta samaa vaikutusta ei todettu naisilla, ja lisäksi yleinen kuolleisuus ja sydän- ja verisuonitautikuolleisuus olivat lukumääräisesti (ei merkityksellisesti) korkeammat naispotilailla. CARDS-tutkimukseen osallistui 2 838 potilasta (40–75-vuotiaita), joilla oli normaali tai lievästi kohonnut kolesteroli, aikuistyyppin diabetes ja lisäksi yksi sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä mutta joilla ei ollut todettu sepelvaltimotautia. Atorvastatiini vähensi huomattavasti suurten sydän- ja verisuonitapahtumien, fataalien ja ei-fataalien akuuttien sydäninfarktien (AMI) ja hiljaisten sydäninfarktien (MI) sekä aivohalvausten esiintymistiheyttä.

Lopullisessa arviointikertomuksessa (1. marraskuuta 2005) viitejäsenvaltio ehdotti ja myyntiluvan haltija hyväksyi seuraavan käyttöaiheen:

”Sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäiseminen potilailla, joilla on aikuistyyppin diabetes ja lisäksi yksi riskitekijä sekä normaali tai lievästi kohonnut kolesteroli mutta joilla ei ole todettu sepelvaltimotautia.”

Täten käyttöaihe rajoitettiin kattamaan CARDS-tutkimukseen osallistunut väestö, ja ASCOT-LLA-tutkimuksen tulokset siirrettiin kuvaukseksi valmisteyhteenvedon 5.1 kohtaan, koska tehoa naisten alaryhmässä ei ollut osoitettu riittävästi.

Vastavuoroisen tunnustamismenettelyn loppuvaiheessa jäsenvaltioiden välillä oli erimielisyyttä käyttöaiheen ehdotetusta sanamuodosta, joka heijastaa asianmukaisesti ASCOT-LLA- ja CARDS-tutkimusten tuloksia ja todellisuudessa sulkee pois käytön muilla kuin diabeetikoilla. Espanja esitti väliesmenettelyä koskevan virallisen pyynnön lääkevalmistekomitealle (CHMP) 1. joulukuuta 2005. CHMP hyväksyi joulukuun täysistunnossaan kysymysluettelon, joka keskittyi seuraaviin näkökohtiin:

1. Miten valmisteyhteenvedossa voidaan esittää asianmukaisesti atorvastatiinin merkittävän tehon puuttuminen primaarituloksen ja sekundaarituloksen osalta naisten alaryhmässä?
2. Pitäisikö ASCOT-LLA-tutkimuksen kohderyhmä sulkea ehdotetun käyttöaiheen ulkopuolelle ja siten sulkea pois muiden kuin sellaisten potilaiden hoito, joilla on diabetes ja korkea sydän- ja verisuonitautien riski?
3. Onko atorvastatiinin sydäntä suojaava vaikutus parempi, kun sitä käytetään yhdessä tiettyjen korkean verenpaineen hoitomuotojen kanssa, ja pitäisikö tämä esittää valmisteyhteenvedossa?
4. Missä määrin ilmoitettu käyttöaihe pätee muihin atorvastatiiniannoksiin kuin siihen, jota testattiin CARDS- ja ASCOT-LLA-tutkimuksissa?
5. Tiivistelmä atorvastatiinin hyväksytyistä käyttöaiheista ASCOT-LLA- ja CARDS-tutkimusten perusteella koko EU:ssa.

Kliinisen tehon arviointi

CHMP on keskustellut pääasiallisesti ASCOT-LLA-tutkimuksen tuloksista ja erityisesti ensinnäkin siitä, että naisten alaryhmässä ei ole osoitettu hyötyä ja kuolleisuussuuntaukset ovat olleet epäsuotuisia, ja toiseksi verenpainetta alentavan amlodipiinin ja atorvastatiinin havaitun vuorovaikutuksen seurauksista päätutkimusten tuloksiin joissakin alaryhmissä. Atorvastatiini vähensi huomattavasti sepelvaltimotapahtumien ja sydän- ja verisuonitapahtumien, aivohalvauksen ja revaskularisaatioiden esiintymistiheyttä koko tutkimusryhmässä, mutta sillä ei voitu osoittaa olevan hyödyllistä vaikutusta naisten alaryhmässä, ja lisäksi yleinen kuolleisuus ja sydän- ja verisuonitautikuolleisuus olivat lukumääräisesti (ei merkityksellisesti) korkeammat naispotilailla. Asettaakseen ASCOT-LLA-tutkimuksen tulokset osaksi laajempaa kokonaisuutta ja tukeakseen atorvastatiinin turvallisuutta ja hyötyä sydän- ja verisuonitapahtumien primaariehkäisyssä molemmilla sukupuolilla hakija on toimittanut i) lyhyen katsauksen muiden statiinien kliinisistä tutkimuksista sukupuolittain saaduista tiedoista, ii) tiedeyhteisön nykyisen kannan naisten sydän- ja verisuonitautien suositeltavaan hoitoon, iii) ASCOT-LLA- ja CARDS-tutkimusten keskeiset tulokset sukupuolittain painottaen tutkimusten yhtäläisyyksiä, sekä iv) viittauksen nykyisiin ohjeisiin ja tieteellisiin rajoituksiin, jotka koskevat alaryhmien analyysien tulosten tulkintaa.

Hakija on perustellut näkemystä, jonka mukaan alaryhmien analyysiin pohjautuvat ASCOT-LLA-tutkimuksen naisia koskevat tulokset ovat todennäköisesti sattumaa eikä niitä voida pitää tieteellisesti riittävän vahvoina sääntelytoimien oikeuttamiseksi. Hakija on myös vastustanut pätevästi ja objektiivisesti – muun muassa tutkimustuloksilla, ohjeilla ja kansainvälisillä suosituksilla – rajoitusta, jolla naiset suljetaan ehdotetun käyttöaiheen ulkopuolelle, kun otetaan huomioon nykyinen tieto statiinihoidon hyödyistä yleisesti ja myös naisille.

Pääasiallinen huolenaihe liittyy sydän- ja verisuonitautien riskiin. Ikään mukautettu sydän- ja verisuonisairauksien primaariehkäisyn absoluuttinen hyöty on tunnetusti huomattavasti alhaisempi naisilla kuin miehillä, koska naisilla on alhaisempi sydän- ja verisuonitautien riski kuin samanikäisillä miehillä. Jotta selvitetäisiin atorvastatiinin sama absoluuttinen teho molemmilla sukupuolilla, on siis tarkasteltava naisia, joilla on sama absoluuttinen riski kuin miehillä, toisin sanoen naisia, joilla on enemmän ylimääräisiä riskitekijöitä, kuten korkea ikä, menopaussi jne.

Lääkärin on syytä pitää mielessä, että naisten hoitoa koskevan päätöksen on perustuttava kliinisten hoito-ohjeiden lisäksi absoluuttiseen sydän- ja verisuonirisktiin, jossa otetaan huomioon sukupuoli, ikä, tupakointi, verenpaine, kolesterolit jne. (esim. käyttämällä SCOREa ja Framinghamia). CHMP on näin ollen samaa mieltä siitä, että naisten jättäminen käyttöaiheen ulkopuolelle estäisi atorvastatiinihoidon merkittävältä väestöryhmältä, vaikka sen sydän- ja verisuonitautiriski puoltaisi tätä hoitoa, ja CHMP katsookin, että edellä mainitut ASCOT-LLA-tutkimuksen tulokset naisten alaryhmän osalta tulisi esittää valmisteyhteenvedon 5.1 kohdassa.

Atorvastatiinin ja amlodipiinin havaitun vuorovaikutuksen osalta tiedot osoittavat, että tämän vuorovaikutuksen kliininen merkitys on kyseenalainen, jos sellaista edes on, eikä se edellytä valmisteen määräämistä koskevia sääntelytoimia. CHMP katsoi kuitenkin, että tämä tulos tulisi esittää ja sisällyttää ASCOT-LLA-tutkimuksen tuloksia koskevaan tiivistelmään valmisteyhteenvedon 5.1 kohdassa.

Myös tutkimustulosten pätemisestä muihin atorvastatiinin vahvuuksiin keskusteltiin. CHMP:n mielestä ei ole syytä uskoa, että suuremmilla annoksilla olisi heikompi teho kuin hyväksytyssä käyttöaiheessa mainitulla 10 mg:n annoksella yksittäisistä kolesterolitasoista ja suurempien annosten mahdollisesti erilaisesta turvallisuudesta riippumatta. Annossuositusten oikea paikka on valmisteyhteenvedon 4.2 kohta eikä 4.1 kohta, ja asianmukaiset annossuositukset on lisätty.

Käyttöaiheen sanamuodosta, joka heijastaisi parhaiten arvioitujen tutkimusten tuloksia, keskusteltiin paljon. Vaikka CHMP hyväksyi hakijan pyynnön, ettei naisia ja henkilöitä, jotka eivät sairasta diabetesta, jätettäisi käyttöaiheen ulkopuolelle, se katsoo, että esitetty käyttöaihe, joka heijastaa ASCOT-LLA- ja CARDS-tutkimusten potilasryhmiä, on liian laaja. Monilla potilaista oli alhainen riski, etenkin ASCOT-LLA-tutkimuksen naisilla. Tutkimusten tulokset osoittavat, että joidenkin tutkimuksiin osallistuneiden alhaisen riskin alaryhmien osalta, jotka vastaavat suurta perusjoukkoa, hoito ei todennäköisesti ole perusteltua nykyisten tietojen perusteella, ja tällaisen käyttöaiheen hyväksyminen johtaisi useiden sellaisten potilaiden hoitamiseen, joille ei ole mitään hyötyä lipidejä vähentävästä hoidosta. CHMP kannattaakin käyttöaiheen rajaamista potilaisiin, joilla ensimmäisen sydän- ja verisuonitapahtuman riski on suuri, siten että lääkäri joutuu tekemään yksittäisen riskien arvioinnin sen sijaan, että hän noudattaisi hoitopäätöksessä tiettyä kaavaa.

Edellä esitetyn perusteella CHMP toteaa, että atorvastatiinin käyttöaihe ”*Sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäiseminen potilailla, joilla ensimmäisen sydän- ja verisuonitapahtuman riskin arvioidaan olevan suuri, muiden riskitekijöiden korjaamisen ohella*” heijastaa asianmukaisesti saatavilla olevaa tietoa.

Päätelmä hyötyjen ja riskien suhteesta

CHMP tarkasteli 20.–23. maaliskuuta 2006 pitämässään kokouksessa myyntiluvan haltijan esittämiä tehoa koskevia tietoja ja totesi, että atorvastatiinin on osoitettu olevan muiden riskitekijöiden korjaamiseen yhdistettynä tehokas sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäisemisessä potilailla, joilla ensimmäisen sydän- ja verisuonitapahtuman riskin arvioidaan olevan suuri.

CHMP suosittelee tyyppin II muutoksen myöntämistä käyttöaiheen laajentamiseksi.

VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISEN PERUSTEET

Sen johdosta, että

- CHMP on tarkastellut atorvastatiinin (Sortis ja liitännäisnimet – ks. liite I) osalta komission asetuksen (EY) 1084/2003 6 artiklan 12 kohdan nojalla tehtyä pyyntöä,

- myyntiluvan haltija on sisällyttänyt CHMP:n ehdottaman tekstin valmisteyhteenvedon:
 - seuraava käyttöaihe ehdotetaan lisättäväksi 4.1 kohtaan:
Sydän- ja verisuonitapahtumien ehkäiseminen potilailla, joilla ensimmäisen sydän- ja verisuonitapahtuman riskin arvioidaan olevan suuri (ks. 5.1 kohta), muiden riskitekijöiden korjaamisen ohella.
 - annostusta 4.2 kohdassa on tarkistettu seuraavasti:
Primaariehkäisyä koskeneissa tutkimuksissa annos oli 10 mg päivässä. Suurempia annoksia saatetaan tarvita (LDL-) kolesterolitasojen saavuttamiseksi nykyisten ohjeiden mukaisesti.
 - valmisteyhteenvedon 5.1 kohtaa on päivitetty sisällyttämällä siihen ASCOT-LLA- ja CARDS-tutkimusten tulokset seuraavasti:

Sydän- ja verisuonitautien ehkäisy

Atorvastatiinin tehoa fataaliin ja ei-fataaliin sepelvaltimotautiin arvioitiin satunnaistetussa lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa nimeltä Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Potilailla oli korkea verenpaine, he olivat 40–79-vuotiaita, heillä ei ollut aiempia sydäninfarkteja tai rasisutrintakipuhitoa, ja heidän kokonaiskolesteroliarvonsa oli $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Kaikilla potilailla oli vähintään kolme seuraavista ennalta määritellyistä sydän- ja verisuonitautien riskitekijöistä: miessukupuoli, ikä ≥ 55 vuotta, tupakointi, diabetes, sepelvaltimotautihistoria lähisukulaisella, TC:HDL-C > 6 , ääreisverenkierron sairaus, vasemman sydänkammion hypertrofia, aiempi aivoverenkiertotapahtuma, EKG:n erityinen poikkeavuus, proteinuria/albuminuria. Kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla ei arvioitu olevan suurta ensimmäisen sydän- ja verisuonitapahtuman riskiä. Potilaille annettiin verenpainelääkettä (joko amlodipiinia tai atenololipohjaista hoitoa) ja joko atorvastatiinia 10 mg päivässä ($n = 5\,168$) tai lumelääkettä ($n = 5\,137$).

Atorvastatiinin absoluuttinen ja suhteellinen riskin vähenemisvaikutus oli seuraava:

Tapahtuma	Suhteellinen riskin väheneminen (%)	Tapahtumien määrä (Sortis vs. lumelääke)	Absoluuttinen riskin väheneminen¹ (%)	p-arvo
Fataali sepelvaltimotauti ja ei-fataali sydäninfarkti	36 %	100 vs. 154	1,1 %	0,0005
Sydän- ja verisuonitapahtumat ja revaskularisaatiot yhteensä	20 %	389 vs. 483	1,9 %	0,0008
Sepelvaltimotapahtumat yhteensä	29 %	178 vs. 247	1,4 %	0,0006

¹Tapahtumien määrän eroavuudet 3,3 vuoden keskimääräisen seurannan aikana.

Yleinen kuolleisuus ja sydän- ja verisuonitautikuolleisuus eivät vähentyneet merkittävästi (185 vs. 212 tapahtumaa, $p = 0,17$ sekä 74 vs. 82 tapahtumaa, $p = 0,51$). Sukupuolittain tehdyissä alaryhmien analyyseissä (81 % miehiä, 19 % naisia) atorvastatiinin todettiin vaikuttavan hyödyllisesti miehiin, mutta samaa vaikutusta ei todettu naisilla, mikä saattaa johtua tapahtumien pienestä määrästä naisten alaryhmässä. Yleinen kuolleisuus ja sydän- ja verisuonitautikuolleisuus olivat lukumääräisesti korkeammat naispotilaiden keskuudessa (38 vs. 30 ja 17 vs. 12), mutta tämä ei ollut tilastollisesti merkittävää. Verenpainelääkkeen kanssa todettiin merkittävää vuorovaikutusta. Atorvastatiini vähensi merkittävästi primaaritulosta (fataali sepelvaltimotauti ja ei-fataali sydäninfarkti) potilailla, joita hoidettiin amlodipiinilla (HR 0,47 (0,32–0,69) $p = 0,00008$), muttei potilailla, joita hoidettiin atenololilla (HR 0,83 (0,59–1,17), $p = 0,287$).

Atorvastatiinin tehoa fataaliin ja ei-fataaliin sydän- ja verisuonitautiin arvioitiin myös satunnaistetussa lumekontrolloidussa kaksoissokko-monikeskustutkimuksessa nimeltä Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), johon osallistuneilla potilailla oli aikuistyyppin diabetes, he olivat 40–75-vuotiaita, heillä ei ollut aiempaa sydän- ja verisuonitautihistoriaa ja heidän kolesteroliarvonsa olivat LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) ja TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Kaikilla potilailla oli vähintään yksi seuraavista riskitekijöistä: korkea verenpaine, tupakoinnin jatkaminen, retinopatia, mikroalbuminuria tai makroalbuminuria. Potilaille annettiin joko atorvastatiinia 10 mg päivässä (n = 1 428) tai lumelääkettä (n = 1 410) 3,9 vuoden keskimääräisen seurannan ajan. Atorvastatiinin absoluuttinen ja suhteellinen riskin vähenemisvaikutus oli seuraava:

Tapahtuma	Suhteellinen riskin väheneminen (%)	Tapahtumien määrä (Sortis vs. lumelääke)	Absoluuttinen riskin väheneminen¹ (%)	p-arvo
Suuret sydän- ja verisuonitapahtumat (fataali ja ei-fataali akuutti sydäninfarkti, hiljainen sydäninfarkti, akuutti sepelvaltimotautikuolema, epävakaa rasisusrintakipu, ohitusleikkaus, PTCA, revaskularisaatio, aivohalvaus)	37 %	83 vs. 127	3,2 %	0,0010
Sydäninfarkti (fataali ja ei-fataali akuutti sydäninfarkti, hiljainen sydäninfarkti)	42 %	38 vs. 64	1,9 %	0,0070
Aivohalvaus (fataali ja ei-fataali)	48 %	21 vs. 39	1,3 %	0,0163

¹Tapahtumien määrän eroavuudet 3,9 vuoden keskimääräisen seurannan aikana. PTCA = Perkutaaninen transluminaalinen angioplastia.

Hoitotehossa ei havaittu eroa potilaiden sukupuolen, iän tai lähtökohtana olleen LDL-kolesterolitason mukaan. Kuolleisuudessa havaittiin suotuisa suuntaus (82 kuolemaa lumeryhmässä ja 61 kuolemaa atorvastatiiniryhmässä, p = 0,0592).

Kuolemissa havaittiin 27 %:n suhteellinen riskin väheneminen (82 kuolemaa lumeryhmässä ja 61 kuolemaa atorvastatiiniryhmässä), joka on tilastollisesti merkittävä (p = 0,0592).

- käyttöaiheen laajentamiseen liittyviä epäsuotuisia tuloksia ei ole havaittu turvallisuuden osalta,
- CHMP katsoi näin ollen, että hyöty/riski-suhde edellä mainitun käyttöaiheen laajentamisen osalta on suotuisa.

CHMP suositteli niiden myyntilupien muuttamista, joiden valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste ovat atorvastatiinia (Sortis ja liitännäisnimet – ks. liite I) koskevan lausunnon liitteessä III.

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti]>

[KAUPPANIMI] 10 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg atorvastatiinia (atorvastatiinikalsiumtrihydraattina).

Apuaineet:

Yksi 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 32,80 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu '10' ja toiselle puolelle 'PD 155'.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemia

[KAUPPANIMI] on tarkoitettu plasman suurentuneiden kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli-, apolipoproteiini B- ja triglyseridipitoisuuksien pienentämiseen ruokavaliohoitoon yhdistettynä potilaille, joilla on primaarinen hyperkolesterolemia (mukaan lukien heterosygoottinen, perinnöllinen hyperkolesterolemia) tai kombinoitunut hyperlipidemia (Fredriksonin luokitus, tyypit IIa ja IIb), kun ruokavalion muutoksilla tai muilla lääkkeettömillä keinoilla ei ole saavutettu riittävää vastetta.

[KAUPPANIMI] on tarkoitettu plasman suurentuneiden kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuuksien pienentämiseen myös heterosygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiata sairastaville potilaille joko muiden veren rasvapitoisuutta vähentävien hoitojen (esimerkiksi LDL-lääkitys) ohella tai jos muita hoitoja ei ole käytettävissä.

Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

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

4.2 Annostus ja antotapa

Potilaan tulee noudattaa tavanomaista plasman kolesterolipitoisuutta pienentävää ruokavaliota sekä ennen [KAUPPANIMI]-hoidon aloittamista että sen aikana.

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

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

Päivittäinen atorvastatiiniannos otetaan kerta-annoksena. Annoksen voi ottaa mihin vuorokaudenaikaan tahansa joko aterian yhteydessä tai aterioiden välillä.

Hoitotavoite potilaille, joilla on todettu sepelvaltimotauti ja potilaille, joilla on suurentunut iskeemisten sydäntapahtumien riski: LDL-kolesterolipitoisuus < 3 mmol/l (tai < 115 mg/dl) ja kokonaiskolesterolipitoisuus < 5 mmol/l (tai < 190 mg/dl).

Lähde: ”Prevention of coronary heart disease in clinical practise: Recommendations of the Second Joint Force of European and Other Societies on Coronary Prevention” in Atherosclerosis 140 (1998) 199-270.

Primaarinen hyperkolesterolemia ja kombinoitunut hyperlipidemia

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

Heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Hoito aloitetaan 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.

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Atorvastatiinia on tutkittu 64 potilaan erityislupatutkimuksessa. Näistä potilaista 46:sta oli saatavilla varmistetut LDL-reseptoreiden määritystulokset. Näillä 46 potilaalla LDL-kolesterolin laski keskimäärin 21%, kun atorvastatiiniannos oli enintään 80 mg/vrk.

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

Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

Primaaripreventiota koskevista tutkimuksista annos oli 10 mg/vrk. Tätä suurempaa annostusta voidaan tarvita nykyisten hoitosuosittelujen mukaisten LDL-kolesterolitasojen saavuttamiseksi.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaissairaus ei vaikuta atorvastatiinin pitoisuuteen plasmassa eikä [KAUPPANIMEN] lipidivaikutuksiin, joten annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnassa.

lääkkää potilaat

Käytettäessä suositusannoksia atorvastatiinin teho ja turvallisuus ovat yli 70-vuotiailla samaa luokkaa kuin väestössä yleensä.

Lapset

Lapsia tulee hoitaa [KAUPPANIMELLÄ] ainoastaan erikoislääkärin määräyksestä.

Kokemusta valmisteesta pediatriasta käytöstä on vain pienellä joukolla lapsia (4-17-vuotiaita), jotka sairastavat vaikeaa dyslipidemiaa, kuten homotsygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiaa. Suositeltava aloitusannos tälle potilasryhmälle on 10 mg/vrk. Annoksen voi suurentaa 80 mg:aan vuorokaudessa vasteen ja siedettävyyden mukaan. Lasten kehityksen turvallisuusseurantaa ei ole tehty.

4.3 Vasta-aiheet

[KAUPPANIMEÄ] ei saa antaa potilaalle

- jolla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- jolla on aktiivinen maksasairaus tai tuntemattomasta syystä pysyvästi suurentuneet (yli 3 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suuremmat) seerumin transaminaasiarvot
- jolla on lihassairaus
- joka on raskaana
- joka imettää
- joka on hedelmällisessä iässä oleva nainen eikä käytä asianmukaista raskaudenehkäisy menetelmää.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksavaikutukset

Maksan toimintakokeet tulee tehdä ennen hoidon aloittamista, säännöllisin väliajoin hoidon aikana sekä silloin, jos potilaalle ilmaantuu maksavaurioihin viittaavia merkkejä tai oireita. Jos potilaan transaminaasiarvot ovat suurentuneet, maksa-arvoja on tarkkailtava, kunnes ne palaavat normaalitasolle. Jos transaminaasiarvot pysyvät yli 3 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempina, suositellaan [KAUPPANIMI]-annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista (ks. 4.8).

Varovaisuutta tulee noudattaa [KAUPPANIMEN] käytössä potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia ja/tai joilla on anamneesissa maksasairaus.

Luustolihasvaikutukset

Kuten muutkin HMG-CoA-reduktaasin estäjät, atorvastatiini saattaa joissakin harvinaisissa tapauksissa vaikuttaa luustolihaksiin ja aiheuttaa lihaskipua, lihastulehduksen ja lihassairauden, joka saattaa edetä raskauttuneeksi. Raskauttuneisuus on mahdollisesti hengenvaarallinen tila, jolle on luonteenomaista huomattavasti suurentunut seerumin kreatiiniinikinaasi (S-CK) -arvo (yli 10 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempi), myoglobiemia ja myoglobiuria, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan.

Ennen hoitoa

Varovaisuutta on noudatettava atorvastatiinin määräämisessä potilaille, joilla on raskauttuneisuudelle 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
- jos potilas on yli 70-vuotias, mittauksen tarpeellisuutta on arvioitava sen mukaan, onko hänellä muita raskauttuneisuudelle altistavia tekijöitä.

Näissä tilanteissa riski on punnittava hoidosta saatavaan hyötyyn nähden, ja kliinistä seurantaa 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, -kramppeja 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 haittaa, 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.

Rhabdomyolyyysin riski suurenee, jos atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti tiettyjen lääkeaineiden kanssa, joihin kuuluvat syklosporiini, erytromysiini, klaritromysiini, itrakonatsoli, ketokonatsoli, nefatsodoni, nikotiinihappo, gemfibrosiili, muut fibraatit ja HIV-proteaasin estäjät (ks. 4.5. ja 4.8).

Tätä valmistetta ei tulisi antaa potilaille, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä sairauksista: galaktoosi-intoleranssi, laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Myopatian riski suurenee, jos HMG-CoA-reduktaasin estäjiä annetaan samanaikaisesti syklosporiinin, fibraattien, makrolidiantibioottien (myös erytromysiinin), atsolityyppisten sienilääkkeiden tai nikotiinihapon kanssa. Joissain harvinaisissa tapauksissa näiden lääkkeiden yhteiskäytöstä on seurannut rhabdomyolyyysi, johon on liittynyt myoglobiuriasta johtuva munuaisten vajaatoiminta. Siksi samanaikaisen hoidon hyödyt ja riskit on harkittava tarkoin (ks. 4.4).

Sytokromi P450 3A4:n estäjät

Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4:n vaikutuksesta. Yhteisvaikutuksia saattaa ilmetä, jos atorvastatiinia annetaan samanaikaisesti sytokromi P450 3A4:n estäjien kanssa [(esim. syklosporiini, makrolidiantibiootit (kuten erytromysiini ja klaritromysiini), nefatsodoni, atsolityyppiset sienilääkkeet (kuten itrakonatsoli) ja HIV-proteaasin estäjät)]. Samanaikainen anto voi suurentaa plasman atorvastatiinipitoisuuksia. Siksi atorvastatiinin yhteiskäytössä edellä mainitunlaisten lääkeaineiden kanssa on noudatettava erityistä varovaisuutta (ks. myös 4.4).

P-glykoproteiinin estäjät

Atorvastatiini ja sen metaboliitit ovat P-glykoproteiinin substraatteja. P-glykoproteiinin estäjät (esim. syklosporiini) voivat suurentaa atorvastatiinin biologista hyötyosuutta.

Erytromysiini, klaritromysiini

Atorvastatiinin (10 mg x 1/vrk) ja tunnettujen sytokromi P450 3A4:n estäjien, erytromysiinin (500 mg x 4/vrk) ja klaritromysiinin (500 mg x 2/vrk), samanaikaiseen käyttöön liittyi plasman

atorvastatiinipitoisuuden suureneminen. Klaritromysiini suurensi atorvastatiinin $C_{\max}$ -arvoa 56% ja AUC-arvoa 80%.

Itrakonatsoli

Samaan aikaan annettuna 40 mg atorvastatiinia ja 200 mg x 1/vrk itrakonatsolia kolminkertaisti atorvastatiinin AUC-arvon.

Proteaasineistäjät

Atorvastatiinin ja sytokromi P450 3A4:n estäjinä tunnettujen proteaasineistäjien samanaikaiseen antoon liittyi plasman atorvastatiinipitoisuuksien suureneminen.

Greippimehu

Greippimehu sisältää ainakin yhden aineosan, joka estää CYP3A4:ää ja voi suurentaa CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa. 240 ml greippimehua päivittäin suurensi atorvastatiinin AUC-arvoa 37% ja pienensi aktiivisen orto hydroksimetaboliitin AUC-arvoa 20,4%. Suuret greippimehumäärät (yli 1,2 litraa päivittäin 5 päivän ajan) suurensivat kuitenkin atorvastatiinin AUC-arvon 2,5-kertaiseksi ja aktiivisten HMG-CoA-reduktaasin estäjien (atorvastatiini ja metaboliitit) AUC-arvot 1,3-kertaisiksi. Siksi atorvastatiinin ja suurien greippimehumäärien samanaikaista nauttimista ei suositella.

Sytokromi P450 3A4:n induktorit

Sytokromi P450 3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini tai fenytoiini) vaikutusta [KAUPPANIMEEN] ei tunneta. Atorvastatiinin mahdollisia yhteisvaikutuksia tämän isoentsyymin muiden substraattien kanssa ei tunneta, mutta niiden mahdollisuus on otettava huomioon, jos käytetään lääkevalmisteita, joiden terapeuttinen indeksi on pieni, esimerkiksi ryhmän III rytmihäiriölääkkeitä (kuten amiodaronia).

Muu samanaikainen lääkitys

Gemfibrotsiili/fibraatit

Samanaikainen fibraattien käyttö voi suurentaa atorvastatiiniin liittyvää myopatian riskiä. *In vitro* -tutkimustulosten mukaan gemfibrotsiili estää atorvastatiinin metaboloitumisen glukuronidoitumalla, jolloin plasman atorvastatiinipitoisuudet saattavat suurentua (ks. myös 4.4).

Digoksiini

Toistuvasti otettujen digoksiiniannosten ja 10 mg atorvastatiiniannosten samanaikainen anto ei vaikuttanut plasman vakaan tilan digoksiinipitoisuuksiin. Digoksiinipitoisuudet suurensivat kuitenkin noin 20%, kun digoksiinin kanssa annettiin samanaikaisesti 80 mg atorvastatiinia vuorokaudessa. Tämä yhteisvaikutus johtuu solukalvon kuljetusproteiiniin, P-glykoproteiiniin, estosta. Digoksiinilla hoidettuja potilaita on seurattava asianmukaisesti.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen ja [KAUPPANIMEN] samanaikainen käyttö suurensi plasmassa noretisteroni- ja etinyyliestradiolipitoisuuksia. Suurentuneet pitoisuudet on otettava huomioon, kun määritetään suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen annosta.

Kolestipoli

Kun [KAUPPANIMEN] kanssa annettiin samanaikaisesti kolestipolia, atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa olivat pienempiä (noin 25%). Lipidivaikutukset olivat kuitenkin suuremmat [KAUPPANIMEN] ja kolestipolin samanaikaisessa käytössä kuin annettaessa jompaakumpaa lääkevalmistetta yksinään.

Antasidit

Suun kautta otettavien magnesium- ja aluminiumhydroksidia sisältävien antasidisuspensioiden ja [KAUPPANIMEN] samanaikainen anto pienensi atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuutta plasmassa noin 35%. Tämä ei kuitenkaan vaikuttanut LDL-kolesterolipitoisuuden pienenemiseen.

Varfariini

[KAUPPANIMEN] ja varfariinin samanaikainen anto lyhensi hieman protrombiiniaikaa hoidon ensimmäisinä päivinä, mutta arvot palautuivat normaalitasolle 15 päivän kuluessa. Varfariinia saavia potilaita on kuitenkin tarkkailtava huolellisesti, jos heidän hoitoonsa lisätään [KAUPPANIMI].

Fenatsoni

Toistuvasti otettujen [KAUPPANIMI]- ja fenatsoniannosten samanaikainen anto vaikutti fenatsonin puhdistumaan vain vähän tai ei lainkaan.

Simetidiini

Simetidiinillä ja [KAUPPANIMELLÄ] tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa ei todettu yhteisvaikutuksia.

Amlodipiini

Samanaikainen hoito 80 mg:lla atorvastatiinia ja 10 mg:lla amlodipiiniä ei muuttanut atorvastatiinin vakaan tilan farmakokinetiikkaa.

Muut

Kliinisissä tutkimuksissa atorvastatiinin anto samanaikaisesti verenpainetta alentavien tai verensokeria laskevien aineiden kanssa ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

4.6 Raskaus ja imetys

[KAUPPANIMEÄ] ei saa käyttää raskaus- tai imetysaikana. Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää asianmukaista raskaudenehkäisymenetelmää. Atorvastatiinin turvallisuutta raskauden tai imetyksen aikana ei ole vielä osoitettu.

Eläintutkimukset viittaavat siihen, että HMG-CoA-reduktaasin estäjät saattavat vaikuttaa alkion- ja sikiökehitykseen. Kun rottaemoille annettiin atorvastatiinia yli 20 mg/kg/vrk (kliininen systeeminen altistus), rotanpoikasten kehitys viivästyi ja postnataalinen eloonjääneisyys väheni.

Rotilla atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa ovat samaa luokkaa kuin sen pitoisuudet maidossa. Ei tiedetä, erittykö tämä lääkevalmiste tai sen metaboliitit äidinmaitoon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

[KAUPPANIMELLÄ] ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tavallisimmat odotettavissa olevat haittavaikutukset ovat pääasiassa maha-suolikanavaan liittyviä, kuten ummetus, ilmavaivat, dyspepsia, vatsakipu, ja ne helpottuvat tavallisesti hoidon jatkuessa.

Kliinisissä tutkimuksissa [KAUPPANIMI]-hoito keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi alle 2%:lta potilaista.

Seuraavassa esitetyt [KAUPPANIMEN] 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ja hyvin harvinaiset ($\leq 1/10000$).

Ruoansulatuselimistö

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

Melko harvinaiset: ruokahaluttomuus, oksentelu.

Veri ja imukudos

Melko harvinaiset: trombosytopenia.

Immuunijärjestelmä

Yleiset: allergiset reaktiot.

Hyvin harvinaiset: anafylaksi.

Umpieritys

Melko harvinaiset: hiustenlähtö, hyperglykemia, hypoglykemia, haimatulehdus.

Psyykkiset haitat

Yleiset: unettomuus.

Melko harvinaiset: muistinmenetys.

Hermosto

Yleiset: päänsärky, heitehuimaus, tuntoharhat, tuntoaistin heikkeneminen.

Melko harvinaiset: perifeerinen neuropatia.

Maksa ja sappi

Harvinaiset: maksatulehdus, kolestaattinen keltaisuus.

Iho ja ihonalainen kudos

Yleiset: ihottuma, kutina.

Melko harvinaiset: nokkosihottuma.

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

Korva- ja sisäkorvahäiriöt

Melko harvinaiset: korvien soiminen.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleiset: lihaskipu, nivelsärky.

Melko harvinaiset: lihassairaus.

Harvinaiset: lihastulehdus, rhabdomyolyysi.

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinaiset: impotenssi.

Yleisoireet

Yleiset: voimattomuus, rintakipu, selkäkipu, ääreisturvotus.

Melko harvinaiset: sairaudentunne, painonnousu.

Tutkimukset

Muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin [KAUPPANIMEN] on ilmoitettu suurentavan seerumin transaminaasiarvoja. Muutokset olivat tavallisesti olleet 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 riippuvasta ja korjaantuvaa.

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

4.9 Yliannostus

[KAUPPANIMEN] 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: HMG-CoA-reduktaasin estäjä, ATC-koodi: C10AA05

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

Atorvastatiini pienentää plasman kolesterolin- ja seerumin lipoproteiinipitoisuuksia estämällä HMG-CoA-reduktaasia ja siten kolesterolin biosynteesiä maksassa. Atorvastatiini lisää maksan LDL-reseptoreiden määrää solujen pinnalla, mikä lisää LDL:n solunottoa 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 perinnöllisessä hyperkolesterolemia, 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-kolesterolin- ja apolipoproteiini A-I -pitoisuuksia.

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

Kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja apolipoproteiini B -pitoisuuksien pienenemisen on todettu pienentävän sydän- ja verisuonitautitapahtumien ja -kuolleisuuden riskiä. Tutkimukset atorvastatiinin vaikutuksista kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen ovat vielä kesken.

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 lähtötilanteesta 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 siedettävyysofiilit olivat toisiinsa verrattavat.

Sepelvaltimotautikohtaus

MIRACL-tutkimuksessa oli 3086 potilasta, joilla oli sepelvaltimotautikohtaus (non-Q-aaltointinfarkti tai epästabili angina). Atorvastatiinia (80 mg) sai 1538, lumelääkettä 1548 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 ≥ 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=5168) tai lumelääkettä (n=5137).

Atorvastatiinin vaikutus absoluuttisen ja suhteellisen riskin vähenemiseen:

Tapahtuma	Suhteellisen riskin vähenemä (%)	Tapahtumien lukumäärä (atorvastatiini vs lumelääke)	Absoluuttisen riskin vähenemä¹ (%)	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 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=1428) tai lumelääkettä (n=1410) 3,9 vuoden (mediaani) seurannan ajan.

Atorvastatiinin vaikutus absoluuttisen ja suhteellisen riskin vähenemiseen:

Tapahtuma	Suhteellisen riskin vähenemä (%)	Tapahtumien lukumäärä (atorvastatiini vs lumelääke)	Absoluuttisen riskin vähenemä¹ (%)	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).

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% 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 $\geq 98\%$.

Metabolia

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. 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.

Erityispopulasryhmät

- Iäkkäät potilaat: Atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa ovat suuremmat terveillä iäkkäillä henkilöillä kuin nuorilla aikuisilla, kun taas lipidivaikutukset olivat heillä verrattavissa vaikutuksiin nuoremassa potilasryhmässä.
- Lapset: Atorvastatiinin farmakokinetiikasta lapsipotilaissa 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-Pughin luokka B).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Atorvastatiini ei ollut karsinogeeninen rotille. Verrattuna suurimpaan ihmiselle annettavaan annokseen (80 mg/vrk) tutkimuksissa käytetty enimmäisannos oli painokiloa kohti (mg/kg) laskettuna 63 kertaa suurempi ja kokonaisestoaktiivisuutena määritettyjen AUC_(0–24)-arvojen mukaan laskettuna 8–16 kertaa suurempi. Hiirillä tehdyssä 2 vuoden tutkimuksessa hepatosellulaarisen adenooman esiintyvyys lisääntyi enimmäisannoksen saaneilla uroksilla ja hepatosellulaarisen karsinooman esiintyvyys enimmäisannoksen saaneilla naarailla. Verrattuna suurimpaan ihmiselle annettavaan annokseen enimmäisannos oli painokiloa kohti (mg/kg) laskettuna 250 kertaa suurempi. Systeeminen altistus oli AUC_(0–24)-arvojen perusteella laskettuna 6–11 kertaa suurempi. Neljässä *in vitro* - atorvastatiinitutkimuksessa (metabolisella aktivaatiolla ja ilman aktivaatiota) ja yhdessä *in vivo* - tutkimuksessa atorvastatiinilla ei osoitettu mutageenisia eikä klastogeenisiä ominaisuuksia. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa atorvastatiini ei ollut teratogeeninen, eikä sillä ollut vaikutusta niiden hedelmällisyyteen, kun annos uroksille oli ≤ 175 mg/kg/vrk ja naaraille ≤ 225 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalsiumkarbonaatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Laktoosimonohydraatti
Kroskarmelloosiinatrium
Polysorbaatti 80
Hydroksipropyyliselluloosa
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Makrogoli
Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Simetikoni
Stearaattiemulgaattorit
Sorbiinihappo
Kandelillavaha

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkausissa.
Sairaalapakkaukset: 200 (10 × 20) tai 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Läpipainolevyt koostuvat polyamidi/alumiini/polyvinyylikloridikalvosta ja kuumasumatusta paperi/polyesteri/alumiinifolio/vinyyliitaustasta tai kuumasumatusta alumiinifolio/vinyyliitaustasta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

<[täytetään kansallisesti]>

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti]>

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

<[täytetään kansallisesti]>

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.11.1996 / 31.10.2001

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti]>

[KAUPPANIMI] 20 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg atorvastatiinia (atorvastatiinikalsiumtrihydraattina).

Apuaineet:

Yksi 20 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 65,61 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu '20' ja toiselle puolelle 'PD 156'.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemia

[KAUPPANIMI] on tarkoitettu plasman suurentuneiden kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli-, apolipoproteiini B- ja triglyseridipitoisuuksien pienentämiseen ruokavaliohoitoon yhdistettynä potilaille, joilla on primaarinen hyperkolesterolemia (mukaan lukien heterotsygoottinen, perinnöllinen hyperkolesterolemia) tai kombinoitunut hyperlipidemia (Fredriksonin luokitus, tyypit IIa ja IIb), kun ruokavalion muutoksilla tai muilla lääkkeettömillä keinoilla ei ole saavutettu riittävää vastetta.

[KAUPPANIMI] on tarkoitettu plasman suurentuneiden kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuuksien pienentämiseen myös heterotsygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiata sairastaville potilaille joko muiden veren rasvapitoisuutta vähentävien hoitojen (esimerkiksi LDL-lääkkeet) ohella tai jos muita hoitoja ei ole käytettävissä.

Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

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

4.2 Annostus ja antotapa

Potilaan tulee noudattaa tavanomaista plasman kolesterolipitoisuutta pienentävää ruokavaliota sekä ennen [KAUPPANIMI]-hoidon aloittamista että sen aikana.

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

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

Päivittäinen atorvastatiiniannos otetaan kerta-annoksena. Annoksen voi ottaa mihin vuorokaudenaikaan tahansa joko aterian yhteydessä tai aterioiden välillä.

Hoitotavoite potilaille, joilla on todettu sepelvaltimotauti ja potilaille, joilla on suurentunut iskeemisten sydäntapahtumien riski: LDL-kolesterolipitoisuus < 3 mmol/l (tai < 115 mg/dl) ja kokonaiskolesterolipitoisuus < 5 mmol/l (tai < 190 mg/dl).

Lähde: ”Prevention of coronary heart disease in clinical practise: Recommendations of the Second Joint Force of European and Other Societies on Coronary Prevention” in Atherosclerosis 140 (1998) 199-270.

Primaarinen hyperkolesterolemia ja kombinoitunut hyperlipidemia

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

Heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Hoito aloitetaan 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.

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Atorvastatiinia on tutkittu 64 potilaan erityislupatutkimuksessa. Näistä potilaista 46:sta oli saatavilla varmistetut LDL-reseptoreiden määritystulokset. Näillä 46 potilaalla LDL-kolesterolin laski keskimäärin 21%, kun atorvastatiiniannos oli enintään 80 mg/vrk.

Homotsygoottisessa familiaalisessa hyperkolesterolemiassa annos on 10 - 80 mg/vrk. 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 annostusta voidaan tarvita nykyisten hoitosuosittelujen mukaisten LDL-kolesterolitasojen saavuttamiseksi.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaissairaus ei vaikuta atorvastatiinin pitoisuuteen plasmassa eikä [KAUPPANIMEN] lipidi vaikutuksiin, joten annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnassa.

lääkkää potilaat

Käytettäessä suositusannoksia atorvastatiinin teho ja turvallisuus ovat yli 70-vuotiailla samaa luokkaa kuin väestössä yleensä.

Lapset

Lapsia tulee hoitaa [KAUPPANIMELLÄ] ainoastaan erikoislääkärin määräyksestä.

Kokemusta valmisteesta pediatriasta käytöstä on vain pienellä joukolla lapsia (4-17-vuotiaita), jotka sairastavat vaikeaa dyslipidemiaa, kuten homotsygoottista perinnellistä hyperkolesterolemiaa. Suositeltava aloitusannos tälle potilasryhmälle on 10 mg/vrk. Annoksen voi suurentaa 80 mg:aan vuorokaudessa vasteen ja siedettävyyden mukaan. Lasten kehityksen turvallisuusseurantaa ei ole tehty.

4.3 Vasta-aiheet

[KAUPPANIMEÄ] ei saa antaa potilaalle

- jolla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- jolla on aktiivinen maksasairaus tai tuntemattomasta syystä pysyvästi suurentuneet (yli 3 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suuremmat) seerumin transaminaasiarvot
- jolla on lihassairaus
- joka on raskaana
- joka imettää
- joka on hedelmällisessä iässä oleva nainen eikä käytä asianmukaista raskaudenehkäisy menetelmää.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksavaikutukset

Maksan toimintakokeet tulee tehdä ennen hoidon aloittamista, säännöllisin väliajoin hoidon aikana sekä silloin, jos potilaalle ilmaantuu maksavaurioihin viittaavia merkkejä tai oireita. Jos potilaan transaminaasiarvot ovat suurentuneet, maksa-arvoja on tarkkailtava, kunnes ne palaavat normaalitasolle. Jos transaminaasiarvot pysyvät yli 3 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempina, suositellaan [KAUPPANIMI]-annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista (ks. 4.8).

Varovaisuutta tulee noudattaa [KAUPPANIMEN] käytössä potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia ja/tai joilla on anamneesissa maksasairaus.

Luustolihasvaikutukset

Kuten muutkin HMG-CoA-reduktaasin estäjät, atorvastatiini saattaa joissakin harvinaisissa tapauksissa vaikuttaa luustolihasiin ja aiheuttaa lihaskipua, lihastulehduksen ja lihassairauden, joka saattaa edetä raskautta. Raskaus on mahdollisesti hengenvaarallinen tila, jolle on luonteenomaista huomattavasti suurentunut seerumin kreatiiniiniarvo (S-Ck) -arvo (yli 10 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempi), myoglobiemia ja myoglobiuria, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan.

Ennen hoitoa

Varovaisuutta on noudatettava atorvastatiinin määräämisessä potilaille, joilla on raskautta 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
- jos potilas on yli 70-vuotias, mittauksen tarpeellisuutta on arvioitava sen mukaan, onko hänellä muita raskautta altistavia tekijöitä.

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

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

S-CK-arvon mittaus

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, -kramppeja 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 haittaa, 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.

Rhabdomyolyyysin riski suurenee, jos atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti tiettyjen lääkeaineiden kanssa, joihin kuuluvat syklosporiini, erytromysiini, klaritromysiini, itrakonatsoli, ketokonatsoli, nefatsodoni, nikotiinihappo, gemfibrotsiili, muut fibraatit ja HIV-proteaasin estäjät (ks. 4.5. ja 4.8).

Tätä valmistetta ei tulisi antaa potilaille, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä sairauksista: galaktoosi-intoleranssi, laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Myopatian riski suurenee, jos HMG-CoA-reduktaasin estäjiä annetaan samanaikaisesti syklosporiinin, fibraattien, makrolidiantibioottien (myös erytromysiinin), atsolytyypisten sienilääkkeiden tai nikotiinihapon kanssa. Joissain harvinaisissa tapauksissa näiden lääkkeiden yhteiskäytöstä on seurannut rhabdomyolyyysi, johon on liittynyt myoglobiniuriasta johtuva munuaisten vajaatoiminta. Siksi samanaikaisen hoidon hyödyt ja riskit on harkittava tarkoin (ks. 4.4).

Sytokromi P450 3A4:n estäjät

Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4:n vaikutuksesta. Yhteisvaikutuksia saattaa ilmetä, jos atorvastatiinia annetaan samanaikaisesti sytokromi P450 3A4:n estäjien kanssa [(esim. syklosporiini, makrolidiantibiootit (kuten erytromysiini ja klaritromysiini), nefatsodoni, atsolytyypiset sienilääkkeet (kuten itrakonatsoli) ja HIV-proteaasin estäjät)]. Samanaikainen anto voi suurentaa plasman atorvastatiinipitoisuuksia. Siksi atorvastatiinin yhteiskäytössä edellä mainitunlaisten lääkeaineiden kanssa on noudatettava erityistä varovaisuutta (ks. myös 4.4).

P-glykoproteiinin estäjät

Atorvastatiini ja sen metaboliitit ovat P-glykoproteiinin substraatteja. P-glykoproteiinin estäjät (esim. syklosporiini) voivat suurentaa atorvastatiinin biologista hyötyosuutta.

Erytromysiini, klaritromysiini

Atorvastatiinin (10 mg x 1/vrk) ja tunnettujen sytokromi P450 3A4:n estäjien, erytromysiinin (500 mg x 4/vrk) ja klaritromysiinin (500 mg x 2/vrk), samanaikaiseen käyttöön liittyi plasman

atorvastatiinipitoisuuden suureneminen. Klaritromysiini suurensi atorvastatiinin $C_{\max}$ -arvoa 56% ja AUC-arvoa 80%.

Itrakonatsoli

Samaan aikaan annettuna 40 mg atorvastatiinia ja 200 mg x 1/vrk itrakonatsolia kolminkertaisti atorvastatiinin AUC-arvon.

Proteaasineistäjät

Atorvastatiinin ja sytokromi P450 3A4:n estäjinä tunnettujen proteaasineistäjien samanaikaiseen antoon liittyi plasman atorvastatiinipitoisuuksien suureneminen.

Greippimehu

Greippimehu sisältää ainakin yhden aineosan, joka estää CYP3A4:ää ja voi suurentaa CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa. 240 ml greippimehua päivittäin suurensi atorvastatiinin AUC-arvoa 37% ja pienensi aktiivisen ortohydroksimetaboliitin AUC-arvoa 20,4%. Suuret greippimehumäärät (yli 1,2 litraa päivittäin 5 päivän ajan) suurensivat kuitenkin atorvastatiinin AUC-arvon 2,5-kertaiseksi ja aktiivisten HMG-CoA-reduktaasin estäjien (atorvastatiini ja metaboliitit) AUC-arvot 1,3-kertaisiksi. Siksi atorvastatiinin ja suurien greippimehumäärien samanaikaista nauttimista ei suositella.

Sytokromi P450 3A4:n induktorit

Sytokromi P450 3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini tai fenytoiini) vaikutusta [KAUPPANIMEEN] ei tunneta. Atorvastatiinin mahdollisia yhteisvaikutuksia tämän isoentsyymin muiden substraattien kanssa ei tunneta, mutta niiden mahdollisuus on otettava huomioon, jos käytetään lääkevalmisteita, joiden terapeuttinen indeksi on pieni, esimerkiksi ryhmän III rytmihäiriölääkkeitä (kuten amiodaronia).

Muu samanaikainen lääkitys

Gemfibrotsiili/fibraatit

Samanaikainen fibraattien käyttö voi suurentaa atorvastatiiniin liittyvää myopatian riskiä. *In vitro* -tutkimustulosten mukaan gemfibrotsiili estää atorvastatiinin metaboloitumisen glukuronidoitumalla, jolloin plasman atorvastatiinipitoisuudet saattavat suurentua (ks. myös 4.4).

Digoksiini

Toistuvasti otettujen digoksiiniannosten ja 10 mg atorvastatiiniannosten samanaikainen anto ei vaikuttanut plasman vakaan tilan digoksiinipitoisuuksiin. Digoksiinipitoisuudet suurensivat kuitenkin noin 20%, kun digoksiinin kanssa annettiin samanaikaisesti 80 mg atorvastatiinia vuorokaudessa. Tämä yhteisvaikutus johtuu solukalvon kuljetusproteiiniin, P-glykoproteiiniin, estosta. Digoksiinilla hoidettuja potilaita on seurattava asianmukaisesti.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen ja [KAUPPANIMEN] samanaikainen käyttö suurensi plasmassa noretisteroni- ja etinyyliestradiolipitoisuuksia. Suurentuneet pitoisuudet on otettava huomioon, kun määritetään suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen annosta.

Kolestipoli

Kun [KAUPPANIMEN] kanssa annettiin samanaikaisesti kolestipolia, atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa olivat pienempiä (noin 25%). Lipidivaikutukset olivat kuitenkin suuremmat [KAUPPANIMEN] ja kolestipolin samanaikaisessa käytössä kuin annettaessa jompaakumpaa lääkevalmistetta yksinään.

Antasidit

Suun kautta otettavien magnesium- ja aluminiumhydroksidia sisältävien antasidisuspensioiden ja [KAUPPANIMEN] samanaikainen anto pienensi atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuutta plasmassa noin 35%. Tämä ei kuitenkaan vaikuttanut LDL-kolesterolipitoisuuden pienenemiseen.

Varfariini

[KAUPPANIMEN] ja varfariinin samanaikainen anto lyhensi hieman protrombiiniaikaa hoidon ensimmäisinä päivinä, mutta arvot palautuivat normaalitasolle 15 päivän kuluessa. Varfariinia saavia potilaita on kuitenkin tarkkailtava huolellisesti, jos heidän hoitoonsa lisätään [KAUPPANIMI].

Fenatsoni

Toistuvasti otettujen [KAUPPANIMI]- ja fenatsoniannosten samanaikainen anto vaikutti fenatsonin puhdistumaan vain vähän tai ei lainkaan.

Simetidiini

Simetidiinillä ja [KAUPPANIMELLÄ] tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa ei todettu yhteisvaikutuksia.

Amlodipiini

Samanaikainen hoito 80 mg:lla atorvastatiinia ja 10 mg:lla amlodipiiniä ei muuttanut atorvastatiinin vakaan tilan farmakokinetiikkaa.

Muut

Kliinisissä tutkimuksissa atorvastatiinin anto samanaikaisesti verenpainetta alentavien tai verensokeria laskevien aineiden kanssa ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

4.6 Raskaus ja imetys

[KAUPPANIMEÄ] ei saa käyttää raskaus- tai imetysaikana. Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää asianmukaista raskaudenehkäisymenetelmää. Atorvastatiinin turvallisuutta raskauden tai imetyksen aikana ei ole vielä osoitettu.

Eläintutkimukset viittaavat siihen, että HMG-CoA-reduktaasin estäjät saattavat vaikuttaa alkion- ja sikiökehitykseen. Kun rottaemoille annettiin atorvastatiinia yli 20 mg/kg/vrk (kliininen systeeminen altistus), rotanpoikasten kehitys viivästyi ja postnataalinen eloonjääneisyys väheni.

Rotilla atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa ovat samaa luokkaa kuin sen pitoisuudet maidossa. Ei tiedetä, erittykö tämä lääkevalmiste tai sen metaboliitit äidinmaitoon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

[KAUPPANIMELLÄ] ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tavallisimmat odotettavissa olevat haittavaikutukset ovat pääasiassa maha-suolikanavaan liittyviä, kuten ummetus, ilmavaivat, dyspepsia, vatsakipu, ja ne helpottuvat tavallisesti hoidon jatkuessa.

Kliinisissä tutkimuksissa [KAUPPANIMI]-hoito keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi alle 2%:lta potilaista.

Seuraavassa esitetyt [KAUPPANIMEN] 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ja hyvin harvinaiset ($\leq 1/10000$).

Ruoansulatuselimistö

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

Melko harvinaiset: ruokahaluttomuus, oksentelu.

Veri ja imukudos

Melko harvinaiset: trombosytopenia.

Immuunijärjestelmä

Yleiset: allergiset reaktiot.

Hyvin harvinaiset: anafylaksi.

Umpieritys

Melko harvinaiset: hiustenlähtö, hyperglykemia, hypoglykemia, haimatulehdus.

Psyykkiset haitat

Yleiset: unettomuus.

Melko harvinaiset: muistinmenetys.

Hermosto

Yleiset: päänsärky, heitehuimaus, tuntoharhat, tuntoaistin heikkeneminen.

Melko harvinaiset: perifeerinen neuropatia.

Maksa ja sappi

Harvinaiset: maksatulehdus, kolestaattinen keltaisuus.

Iho ja ihonalainen kudos

Yleiset: ihottuma, kutina.

Melko harvinaiset: nokkosihottuma.

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

Korva- ja sisäkorvahäiriöt

Melko harvinaiset: korvien soiminen.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleiset: lihaskipu, nivelsärky.

Melko harvinaiset: lihassairaus.

Harvinaiset: lihastulehdus, rhabdomyolyysi.

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinaiset: impotenssi.

Yleisoireet

Yleiset: voimattomuus, rintakipu, selkäkipu, ääreisturvotus.

Melko harvinaiset: sairaudentunne, painonnousu.

Tutkimukset

Muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin [KAUPPANIMEN] on ilmoitettu suurentavan seerumin transaminaasiarvoja. Muutokset olivat tavallisesti olleet 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 riippuvasta ja korjaantuvaa.

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

4.9 Yliannostus

[KAUPPANIMEN] 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: HMG-CoA-reduktaasin estäjä, ATC-koodi: C10AA05

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

Atorvastatiini pienentää plasman kolesterolin- ja seerumin lipoproteiinipitoisuuksia estämällä HMG-CoA-reduktaasia ja siten kolesterolin biosynteesiä maksassa. Atorvastatiini lisää maksan LDL-reseptoreiden määrää solujen pinnalla, mikä lisää LDL:n solunottoa 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-kolesterolin- ja apolipoproteiini A-I -pitoisuuksia.

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

Kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja apolipoproteiini B -pitoisuuksien pienenemisen on todettu pienentävän sydän- ja verisuonitautitapahtumien ja -kuolleisuuden riskiä. Tutkimukset atorvastatiinin vaikutuksista kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen ovat vielä kesken.

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 lähtötilanteesta 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 annosvavuudella. Siksi tulokset eivät ole ekstrapoloitavissa pienempiin annosvavuuksiin.

Näiden kahden hoitoryhmän turvallisuus- ja siedettävyysofiilit olivat toisiinsa verrattavat.

Sepelvaltimotautikohtaus

MIRACL-tutkimuksessa oli 3086 potilasta, joilla oli sepelvaltimotautikohtaus (non-Q-aaltointinfarkti tai epästabili angina). Atorvastatiinia (80 mg) sai 1538, lumelääkettä 1548 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 ≥ 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=5168) tai lumelääkettä (n=5137).

Atorvastatiinin vaikutus absoluuttisen ja suhteellisen riskin vähenemiseen:

Tapahtuma	Suhteellisen riskin vähenemä (%)	Tapahtumien lukumäärä (atorvastatiini vs lumelääke)	Absoluuttisen riskin vähenemä¹ (%)	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 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 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=1428) tai lumelääkettä (n=1410) 3,9 vuoden (mediaani) seurannan ajan.

Atorvastatiinin vaikutus absoluuttisen ja suhteellisen riskin vähenemiseen:

Tapahtuma	Suhteellisen riskin vähenemä (%)	Tapahtumien lukumäärä (atorvastatiini vs lumelääke)	Absoluuttisen riskin vähenemä¹ (%)	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

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).

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% 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 $\geq 98\%$.

Metabolia

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. 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.

Erityispopulasryhmät

- Iäkkäät potilaat: Atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa ovat suuremmat terveillä iäkkäillä henkilöillä kuin nuorilla aikuisilla, kun taas lipidivaikutukset olivat heillä verrattavissa vaikutuksiin nuoremassa potilasryhmässä.
- Lapset: Atorvastatiinin farmakokinetiikasta lapsipotilaissa 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-Pughin luokka B).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Atorvastatiini ei ollut karsinogeeninen rotille. Verrattuna suurimpaan ihmiselle annettavaan annokseen (80 mg/vrk) tutkimuksissa käytetty enimmäisannos oli painokiloa kohti (mg/kg) laskettuna 63 kertaa suurempi ja kokonaisestoaktiivisuutena määritettyjen AUC_(0–24)-arvojen mukaan laskettuna 8–16 kertaa suurempi. Hiirillä tehdyssä 2 vuoden tutkimuksessa hepatosellulaarisen adenooman esiintyvyys lisääntyi enimmäisannoksen saaneilla uroksilla ja hepatosellulaarisen karsinooman esiintyvyys enimmäisannoksen saaneilla naarailla. Verrattuna suurimpaan ihmiselle annettavaan annokseen enimmäisannos oli painokiloa kohti (mg/kg) laskettuna 250 kertaa suurempi. Systeeminen altistus oli AUC_(0–24)-arvojen perusteella laskettuna 6–11 kertaa suurempi. Neljässä *in vitro* - atorvastatiinitutkimuksessa (metabolisella aktivaatiolla ja ilman aktivaatiota) ja yhdessä *in vivo* - tutkimuksessa atorvastatiinilla ei osoitettu mutageenisia eikä klastogeenisiä ominaisuuksia. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa atorvastatiini ei ollut teratogeeninen, eikä sillä ollut vaikutusta niiden hedelmällisyyteen, kun annos uroksille oli ≤ 175 mg/kg/vrk ja naaraille ≤ 225 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalsiumkarbonaatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Laktoosimonohydraatti
Kroskarmelloosiinatrium
Polysorbaatti 80
Hydroksipropyyliselluloosa
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Makrogoli
Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Simetikoni
Stearaattiemulgaattorit
Sorbiinihappo
Kandelillavaha

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkausissa.
Sairaalapakkaukset: 200 (10 × 20) tai 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Läpipainolevyt koostuvat polyamidi/alumiini/polyvinyylikloridikalvosta ja kuumasumatusta paperi/polyesteri/alumiinifolio/vinyyliästä tai kuumasumatusta alumiinifolio/vinyyliästä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

<[täytetään kansallisesti]>

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti]>

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

<[täytetään kansallisesti]>

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.11.1996 / 31.10.2001

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti]>

[KAUPPANIMI] 40 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg atorvastatiinia (atorvastatiinikalsiumtrihydraattina).

Apuaineet:

Yksi 40 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 131,22 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu '40' ja toiselle puolelle 'PD 157'.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemia

[KAUPPANIMI] on tarkoitettu plasman suurentuneiden kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli-, apolipoproteiini B- ja triglyseridipitoisuuksien pienentämiseen ruokavaliohoitoon yhdistettynä potilaille, joilla on primaarinen hyperkolesterolemia (mukaan lukien heterotsygoottinen, perinnöllinen hyperkolesterolemia) tai kombinoitunut hyperlipidemia (Fredriksonin luokitus, tyypit IIa ja IIb), kun ruokavalion muutoksilla tai muilla lääkkeettömillä keinoilla ei ole saavutettu riittävää vastetta.

[KAUPPANIMI] on tarkoitettu plasman suurentuneiden kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuuksien pienentämiseen myös heterotsygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiata sairastaville potilaille joko muiden veren rasvapitoisuutta vähentävien hoitojen (esimerkiksi LDL-lääkkeet) ohella tai jos muita hoitoja ei ole käytettävissä.

Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

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

4.2 Annostus ja antotapa

Potilaan tulee noudattaa tavanomaista plasman kolesterolipitoisuutta pienentävää ruokavaliota sekä ennen [KAUPPANIMI]-hoidon aloittamista että sen aikana.

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

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

Päivittäinen atorvastatiiniannos otetaan kerta-annoksena. Annoksen voi ottaa mihin vuorokaudenaikaan tahansa joko aterian yhteydessä tai aterioiden välillä.

Hoitotavoite potilaille, joilla on todettu sepelvaltimotauti ja potilaille, joilla on suurentunut iskeemisten sydäntapahtumien riski: LDL-kolesterolipitoisuus < 3 mmol/l (tai < 115 mg/dl) ja kokonaiskolesterolipitoisuus < 5 mmol/l (tai < 190 mg/dl).

Lähde: ”Prevention of coronary heart disease in clinical practise: Recommendations of the Second Joint Force of European and Other Societies on Coronary Prevention” in Atherosclerosis 140 (1998) 199-270.

Primaarinen hyperkolesterolemia ja kombinoitunut hyperlipidemia

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

Heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Hoito aloitetaan 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.

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Atorvastatiinia on tutkittu 64 potilaan erityislupatutkimuksessa. Näistä potilaista 46:sta oli saatavilla varmistetut LDL-reseptoreiden määritystulokset. Näillä 46 potilaalla LDL-kolesterolin laski keskimäärin 21%, kun atorvastatiiniannos oli enintään 80 mg/vrk.

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

Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

Primaaripreventiota koskevilla tutkimuksilla annos oli 10 mg/vrk. Tätä suurempaa annostusta voidaan tarvita nykyisten hoitosuosittelujen mukaisten LDL-kolesterolitasojen saavuttamiseksi.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaissairaus ei vaikuta atorvastatiinin pitoisuuteen plasmassa eikä [KAUPPANIMEN] lipidivaikutuksiin, joten annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnassa.

lääkkää potilaat

Käytettäessä suositusannoksia atorvastatiinin teho ja turvallisuus ovat yli 70-vuotiailla samaa luokkaa kuin väestössä yleensä.

Lapset

Lapsia tulee hoitaa [KAUPPANIMELLÄ] ainoastaan erikoislääkärin määräyksestä.

Kokemusta valmisteesta pediatriasta käytöstä on vain pienellä joukolla lapsia (4-17-vuotiaita), jotka sairastavat vaikeaa dyslipidemiaa, kuten homotsygoottista perinnellistä hyperkolesterolemiaa. Suositeltava aloitusannos tälle potilasryhmälle on 10 mg/vrk. Annoksen voi suurentaa 80 mg:aan vuorokaudessa vasteen ja siedettävyyden mukaan. Lasten kehityksen turvallisuusseurantaa ei ole tehty.

4.3 Vasta-aiheet

[KAUPPANIMEÄ] ei saa antaa potilaalle

- jolla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- jolla on aktiivinen maksasairaus tai tuntemattomasta syystä pysyvästi suurentuneet (yli 3 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suuremmat) seerumin transaminaasiarvot
- jolla on lihassairaus
- joka on raskaana
- joka imettää
- joka on hedelmällisessä iässä oleva nainen eikä käytä asianmukaista raskaudenehkäisy menetelmää.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksavaikutukset

Maksan toimintakokeet tulee tehdä ennen hoidon aloittamista, säännöllisin väliajoin hoidon aikana sekä silloin, jos potilaalle ilmaantuu maksavaurioiden viittaavia merkkejä tai oireita. Jos potilaan transaminaasiarvot ovat suurentuneet, maksa-arvoja on tarkkailtava, kunnes ne palaavat normaalitasolle. Jos transaminaasiarvot pysyvät yli 3 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempina, suositellaan [KAUPPANIMI]-annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista (ks. 4.8).

Varovaisuutta tulee noudattaa [KAUPPANIMEN] käytössä potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia ja/tai joilla on anamneesissa maksasairaus.

Luustolihaskuikutukset

Kuten muutkin HMG-CoA-reduktaasin estäjät, atorvastatiini saattaa joissakin harvinaisissa tapauksissa vaikuttaa luustolihaksiin ja aiheuttaa lihaskipua, lihastulehduksen ja lihassairauden, joka saattaa edetä raskautuiksi. Raskautuus on mahdollisesti hengenvaarallinen tila, jolle on luonteenomaista huomattavasti suurentunut seerumin kreatiiniiniiniini (S-CK) -arvo (yli 10 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempi), myoglobiiniemia ja myoglobiiniuria, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan.

Ennen hoitoa

Varovaisuutta on noudatettava atorvastatiinin määräämisessä potilaille, joilla on raskautuiksi 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
- jos potilas on yli 70-vuotias, mittauksen tarpeellisuutta on arvioitava sen mukaan, onko hänellä muita raskautuiksi altistavia tekijöitä.

Näissä tilanteissa riski on punnittava hoidosta saatavaan hyötyyn nähden, ja kliinistä seurantaa 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, -kramppeja 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 haittaa, 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.

Rhabdomyolyyysin riski suurenee, jos atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti tiettyjen lääkeaineiden kanssa, joihin kuuluvat syklosporiini, erytromysiini, klaritromysiini, itrakonatsoli, ketokonatsoli, nefatsodoni, nikotiinihappo, gemfibrosiili, muut fibraatit ja HIV-proteaasin estäjät (ks. 4.5. ja 4.8).

Tätä valmistetta ei tulisi antaa potilaille, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä sairauksista: galaktoosi-intoleranssi, laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Myopatian riski suurenee, jos HMG-CoA-reduktaasin estäjiä annetaan samanaikaisesti syklosporiinin, fibraattien, makrolidiantibioottien (myös erytromysiinin), atsolityyppisten sienilääkkeiden tai nikotiinihapon kanssa. Joissain harvinaisissa tapauksissa näiden lääkkeiden yhteiskäytöstä on seurannut rhabdomyolyyysi, johon on liittynyt myoglobiuriasta johtuva munuaisten vajaatoiminta. Siksi samanaikaisen hoidon hyödyt ja riskit on harkittava tarkoin (ks. 4.4).

Sytokromi P450 3A4:n estäjät

Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4:n vaikutuksesta. Yhteisvaikutuksia saattaa ilmetä, jos atorvastatiinia annetaan samanaikaisesti sytokromi P450 3A4:n estäjien kanssa [(esim. syklosporiini, makrolidiantibiootit (kuten erytromysiini ja klaritromysiini), nefatsodoni, atsolityyppiset sienilääkkeet (kuten itrakonatsoli) ja HIV-proteaasin estäjät)]. Samanaikainen anto voi suurentaa plasman atorvastatiinipitoisuuksia. Siksi atorvastatiinin yhteiskäytössä edellä mainitunlaisten lääkeaineiden kanssa on noudatettava erityistä varovaisuutta (ks. myös 4.4).

P-glykoproteiinin estäjät

Atorvastatiini ja sen metaboliitit ovat P-glykoproteiinin substraatteja. P-glykoproteiinin estäjät (esim. syklosporiini) voivat suurentaa atorvastatiinin biologista hyötyosuutta.

Erytromysiini, klaritromysiini

Atorvastatiinin (10 mg x 1/vrk) ja tunnettujen sytokromi P450 3A4:n estäjien, erytromysiinin (500 mg x 4/vrk) ja klaritromysiinin (500 mg x 2/vrk), samanaikaiseen käyttöön liittyi plasman

atorvastatiinipitoisuuden suureneminen. Klaritromysiini suurensi atorvastatiinin $C_{\max}$ -arvoa 56% ja AUC-arvoa 80%.

Itrakonatsoli

Samaan aikaan annettuna 40 mg atorvastatiinia ja 200 mg x 1/vrk itrakonatsolia kolminkertaisti atorvastatiinin AUC-arvon.

Proteaasineistäjät

Atorvastatiinin ja sytokromi P450 3A4:n estäjinä tunnettujen proteaasineistäjien samanaikaiseen antoon liittyi plasman atorvastatiinipitoisuuksien suureneminen.

Greippimehu

Greippimehu sisältää ainakin yhden aineosan, joka estää CYP3A4:ää ja voi suurentaa CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa. 240 ml greippimehua päivittäin suurensi atorvastatiinin AUC-arvoa 37% ja pienensi aktiivisen ortohydroksimetaboliitin AUC-arvoa 20,4%. Suuret greippimehumäärät (yli 1,2 litraa päivittäin 5 päivän ajan) suurensivat kuitenkin atorvastatiinin AUC-arvon 2,5-kertaiseksi ja aktiivisten HMG-CoA-reduktaasin estäjien (atorvastatiini ja metaboliitit) AUC-arvot 1,3-kertaisiksi. Siksi atorvastatiinin ja suurien greippimehumäärien samanaikaista nauttimista ei suositella.

Sytokromi P450 3A4:n induktorit

Sytokromi P450 3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini tai fenytoiini) vaikutusta [KAUPPANIMEEN] ei tunneta. Atorvastatiinin mahdollisia yhteisvaikutuksia tämän isoentsyymien muiden substraattien kanssa ei tunneta, mutta niiden mahdollisuus on otettava huomioon, jos käytetään lääkevalmisteita, joiden terapeuttinen indeksi on pieni, esimerkiksi ryhmän III rytmihäiriölääkkeitä (kuten amiodaronia).

Muu samanaikainen lääkitys

Gemfibrotsiili/fibraatit

Samanaikainen fibraattien käyttö voi suurentaa atorvastatiiniin liittyvää myopatian riskiä. *In vitro* -tutkimustulosten mukaan gemfibrotsiili estää atorvastatiinin metaboloitumisen glukuronidoitumalla, jolloin plasman atorvastatiinipitoisuudet saattavat suurentua (ks. myös 4.4).

Digoksiini

Toistuvasti otettujen digoksiiniannosten ja 10 mg atorvastatiiniannosten samanaikainen anto ei vaikuttanut plasman vakaan tilan digoksiinipitoisuuksiin. Digoksiinipitoisuudet suurensivat kuitenkin noin 20%, kun digoksiinin kanssa annettiin samanaikaisesti 80 mg atorvastatiinia vuorokaudessa. Tämä yhteisvaikutus johtuu solukalvon kuljetusproteiiniin, P-glykoproteiiniin, estosta. Digoksiinilla hoidettuja potilaita on seurattava asianmukaisesti.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen ja [KAUPPANIMEN] samanaikainen käyttö suurensi plasmassa noretisteroni- ja etinyyliestradiolipitoisuuksia. Suurentuneet pitoisuudet on otettava huomioon, kun määritetään suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen annosta.

Kolestipoli

Kun [KAUPPANIMEN] kanssa annettiin samanaikaisesti kolestipolia, atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa olivat pienempiä (noin 25%). Lipidivaikutukset olivat kuitenkin suuremmat [KAUPPANIMEN] ja kolestipolin samanaikaisessa käytössä kuin annettaessa jompaakumpaa lääkevalmistetta yksinään.

Antasidit

Suun kautta otettavien magnesium- ja aluminiumhydroksidia sisältävien antasidisuspensioiden ja [KAUPPANIMEN] samanaikainen anto pienensi atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuutta plasmassa noin 35%. Tämä ei kuitenkaan vaikuttanut LDL-kolesterolipitoisuuden pienenemiseen.

Varfariini

[KAUPPANIMEN] ja varfariinin samanaikainen anto lyhensi hieman protrombiiniaikaa hoidon ensimmäisinä päivinä, mutta arvot palautuivat normaalitasolle 15 päivän kuluessa. Varfariinia saavia potilaita on kuitenkin tarkkailtava huolellisesti, jos heidän hoitoonsa lisätään [KAUPPANIMI].

Fenatsoni

Toistuvasti otettujen [KAUPPANIMI]- ja fenatsoniannosten samanaikainen anto vaikutti fenatsonin puhdistumaan vain vähän tai ei lainkaan.

Simetidiini

Simetidiinillä ja [KAUPPANIMELLÄ] tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa ei todettu yhteisvaikutuksia.

Amlodipiini

Samanaikainen hoito 80 mg:lla atorvastatiinia ja 10 mg:lla amlodipiiniä ei muuttanut atorvastatiinin vakaan tilan farmakokinetiikkaa.

Muut

Kliinisissä tutkimuksissa atorvastatiinin anto samanaikaisesti verenpainetta alentavien tai verensokeria laskevien aineiden kanssa ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

4.6 Raskaus ja imetys

[KAUPPANIMEÄ] ei saa käyttää raskaus- tai imetysaikana. Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää asianmukaista raskaudenehkäisymenetelmää. Atorvastatiinin turvallisuutta raskauden tai imetyksen aikana ei ole vielä osoitettu.

Eläintutkimukset viittaavat siihen, että HMG-CoA-reduktaasin estäjät saattavat vaikuttaa alkion- ja sikiökehitykseen. Kun rottaemoille annettiin atorvastatiinia yli 20 mg/kg/vrk (kliininen systeeminen altistus), rotanpoikasten kehitys viivästyi ja postnataalin eloonjääneisyys väheni.

Rotilla atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa ovat samaa luokkaa kuin sen pitoisuudet maidossa. Ei tiedetä, erittyykö tämä lääkevalmiste tai sen metaboliitit äidinmaitoon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

[KAUPPANIMELLÄ] ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tavallisimmat odotettavissa olevat haittavaikutukset ovat pääasiassa maha-suolikanavaan liittyviä, kuten ummetus, ilmavaivat, dyspepsia, vatsakipu, ja ne helpottuvat tavallisesti hoidon jatkuessa.

Kliinisissä tutkimuksissa [KAUPPANIMI]-hoito keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi alle 2%:lta potilaista.

Seuraavassa esitetyt [KAUPPANIMEN] 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ja hyvin harvinaiset ($\leq 1/10000$).

Ruoansulatuselimistö

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

Melko harvinaiset: ruokahaluttomuus, oksentelu.

Veri ja imukudos

Melko harvinaiset: trombosytopenia.

Immuunijärjestelmä

Yleiset: allergiset reaktiot.

Hyvin harvinaiset: anafylaksi.

Umpieritys

Melko harvinaiset: hiustenlähtö, hyperglykemia, hypoglykemia, haimatulehdus.

Psyykkiset haitat

Yleiset: unettomuus.

Melko harvinaiset: muistinmenetys.

Hermosto

Yleiset: päänsärky, heitehuimaus, tuntoharhat, tuntoaistin heikkeneminen.

Melko harvinaiset: perifeerinen neuropatia.

Maksa ja sappi

Harvinaiset: maksatulehdus, kolestaattinen keltaisuus.

Iho ja ihonalainen kudos

Yleiset: ihottuma, kutina.

Melko harvinaiset: nokkosihottuma.

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

Korva- ja sisäkorvahäiriöt

Melko harvinaiset: korvien soiminen.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleiset: lihaskipu, nivelsärky.

Melko harvinaiset: lihassairaus.

Harvinaiset: lihastulehdus, rhabdomyolyysi.

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinaiset: impotenssi.

Yleisoireet

Yleiset: voimattomuus, rintakipu, selkäkipu, ääreisturvotus.

Melko harvinaiset: sairaudentunne, painonnousu.

Tutkimukset

Muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin [KAUPPANIMEN] on ilmoitettu suurentavan seerumin transaminaasiarvoja. Muutokset olivat tavallisesti olleet 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.

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

4.9 Yliannostus

[KAUPPANIMEN] 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: HMG-CoA-reduktaasin estäjä, ATC-koodi: C10AA05

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

Atorvastatiini pienentää plasman kolesterolin- ja seerumin lipoproteiinipitoisuuksia estämällä HMG-CoA-reduktaasia ja siten kolesterolin biosynteesiä maksassa. Atorvastatiini lisää maksan LDL-reseptoreiden määrää solujen pinnalla, mikä lisää LDL:n solunottoa 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 perinnöllisessä hyperkolesterolemia, 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-kolesterolin- ja apolipoproteiini A-I -pitoisuuksia.

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

Kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja apolipoproteiini B -pitoisuuksien pienenemisen on todettu pienentävän sydän- ja verisuonitautitapahtumien ja -kuolleisuuden riskiä. Tutkimukset atorvastatiinin vaikutuksista kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen ovat vielä kesken.

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 lähtötilanteesta 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 annosvahuudella. Siksi tulokset eivät ole ekstrapoloitavissa pienempiin annosvahuuksiin.

Näiden kahden hoitoryhmän turvallisuus- ja siedettävyysofiilit olivat toisiinsa verrattavat.

Sepelvaltimotautikohtaus

MIRACL-tutkimuksessa oli 3086 potilasta, joilla oli sepelvaltimotautikohtaus (non-Q-aaltointfarkti tai epästabili angina). Atorvastatiinia (80 mg) sai 1538, lumelääkettä 1548 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 kohonnuttua 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 ≥ 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 vähenemä¹ (%)	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=1428) tai lumelääkettä (n=1410) 3,9 vuoden (mediaani) seurannan ajan.

Atorvastatiinin vaikutus absoluuttisen ja suhteellisen riskin vähenemiseen:

Tapahtuma	Suhteellisen riskin vähenemä (%)	Tapahtumien lukumäärä (atorvastatiini vs lumelääke)	Absoluuttisen riskin vähenemä¹ (%)	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).

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% 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 $\geq 98\%$.

Metabolia

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. 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.

Erityispopulasryhmät

- Iäkkäät potilaat: Atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa ovat suuremmat terveillä iäkkäillä henkilöillä kuin nuorilla aikuisilla, kun taas lipidivaikutukset olivat heillä verrattavissa vaikutuksiin nuoremassa potilasryhmässä.
- Lapset: Atorvastatiinin farmakokinetiikasta lapsipotilaissa 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-Pughin luokka B).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Atorvastatiini ei ollut karsinogeeninen rotille. Verrattuna suurimpaan ihmiselle annettavaan annokseen (80 mg/vrk) tutkimuksissa käytetty enimmäisannos oli painokiloa kohti (mg/kg) laskettuna 63 kertaa suurempi ja kokonaisestoaktiivisuutena määritettyjen AUC_(0–24)-arvojen mukaan laskettuna 8–16 kertaa suurempi. Hiirillä tehdyssä 2 vuoden tutkimuksessa hepatosellulaarisen adenooman esiintyvyys lisääntyi enimmäisannoksen saaneilla uroksilla ja hepatosellulaarisen karsinooman esiintyvyys enimmäisannoksen saaneilla naarailla. Verrattuna suurimpaan ihmiselle annettavaan annokseen enimmäisannos oli painokiloa kohti (mg/kg) laskettuna 250 kertaa suurempi. Systeeminen altistus oli AUC_(0–24)-arvojen perusteella laskettuna 6–11 kertaa suurempi. Neljässä *in vitro* - atorvastatiinitutkimuksessa (metabolisella aktivaatiolla ja ilman aktivaatiota) ja yhdessä *in vivo* - tutkimuksessa atorvastatiinilla ei osoitettu mutageenisia eikä klastogeenisiä ominaisuuksia. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa atorvastatiini ei ollut teratogeeninen, eikä sillä ollut vaikutusta niiden hedelmällisyyteen, kun annos uroksille oli ≤ 175 mg/kg/vrk ja naaraille ≤ 225 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalsiumkarbonaatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Laktoosimonohydraatti
Kroskarmelloosinatrium
Polysorbaatti 80
Hydroksipropyyliselluloosa
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Makrogoli
Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Simetikoni
Stearaattiemulgaattorit
Sorbiinihappo
Kandelillavaha

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkausissa.
Sairaalapakkaukset: 200 (10 × 20) tai 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Läpipainolevyt koostuvat polyamidi/alumiini/polyvinyylikloridikalvosta ja kuumasumatusta paperi/polyesteri/alumiinifolio/vinyylitaustasta tai kuumasumatusta alumiinifolio/vinyylitaustasta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

<[täytetään kansallisesti]>

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti]>

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

<[täytetään kansallisesti]>

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.11.1996 / 31.10.2001

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti]>

[KAUPPANIMI] 80 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg atorvastatiinia (atorvastatiinikalsiumtrihydraattina).

Apuaineet:

Yksi 80 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 262,44 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Valkoinen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu '80' ja toiselle puolelle 'PD 158'.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hyperkolesterolemia

[KAUPPANIMI] on tarkoitettu plasman suurentuneiden kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli-, apolipoproteiini B- ja triglyseridipitoisuuksien pienentämiseen ruokavaliohoitoon yhdistettynä potilaille, joilla on primaarinen hyperkolesterolemia (mukaan lukien heterotsygoottinen, perinnöllinen hyperkolesterolemia) tai kombinoitunut hyperlipidemia (Fredriksonin luokitus, tyypit IIa ja IIb), kun ruokavalion muutoksilla tai muilla lääkkeettömillä keinoilla ei ole saavutettu riittävää vastetta.

[KAUPPANIMI] on tarkoitettu plasman suurentuneiden kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuuksien pienentämiseen myös heterotsygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiata sairastaville potilaille joko muiden veren rasvapitoisuutta vähentävien hoitojen (esimerkiksi LDL-lääkkeet) ohella tai jos muita hoitoja ei ole käytettävissä.

Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

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

4.2 Annostus ja antotapa

Potilaan tulee noudattaa tavanomaista plasman kolesterolipitoisuutta pienentävää ruokavaliota sekä ennen [KAUPPANIMI]-hoidon aloittamista että sen aikana.

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

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

Päivittäinen atorvastatiiniannos otetaan kerta-annoksena. Annoksen voi ottaa mihin vuorokaudenaikaan tahansa joko aterian yhteydessä tai aterioiden välillä.

Hoitotavoite potilaille, joilla on todettu sepelvaltimotauti ja potilaille, joilla on suurentunut iskeemisten sydäntapahtumien riski: LDL-kolesterolipitoisuus < 3 mmol/l (tai < 115 mg/dl) ja kokonaiskolesterolipitoisuus < 5 mmol/l (tai < 190 mg/dl).

Lähde: ”Prevention of coronary heart disease in clinical practise: Recommendations of the Second Joint Force of European and Other Societies on Coronary Prevention” in Atherosclerosis 140 (1998) 199-270.

Primaarinen hyperkolesterolemia ja kombinoitunut hyperlipidemia

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

Heterotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Hoito aloitetaan 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.

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia

Atorvastatiinia on tutkittu 64 potilaan erityislupatutkimuksessa. Näistä potilaista 46:sta oli saatavilla varmistetut LDL-reseptoreiden määritystulokset. Näillä 46 potilaalla LDL-kolesterolin laski keskimäärin 21%, kun atorvastatiiniannos oli enintään 80 mg/vrk.

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

Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy

Primaaripreventiota koskevista tutkimuksista annos oli 10 mg/vrk. Tätä suurempaa annostusta voidaan tarvita nykyisten hoitosuosittelujen mukaisten LDL-kolesterolitasojen saavuttamiseksi.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaissairaus ei vaikuta atorvastatiinin pitoisuuteen plasmassa eikä [KAUPPANIMEN] lipidivaikutuksiin, joten annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoiminnassa.

lääkää potilaat

Käytettäessä suositusannoksia atorvastatiinin teho ja turvallisuus ovat yli 70-vuotiailla samaa luokkaa kuin väestössä yleensä.

Lapset

Lapsia tulee hoitaa [KAUPPANIMELLÄ] ainoastaan erikoislääkärin määräyksestä.

Kokemusta valmisteesta pediatriasta käytöstä on vain pienellä joukolla lapsia (4-17-vuotiaita), jotka sairastavat vaikeaa dyslipidemiaa, kuten homotsygoottista perinnöllistä hyperkolesterolemiaa. Suositeltava aloitusannos tälle potilasryhmälle on 10 mg/vrk. Annoksen voi suurentaa 80 mg:aan vuorokaudessa vasteen ja siedettävyyden mukaan. Lasten kehityksen turvallisuusseurantaa ei ole tehty.

4.3 Vasta-aiheet

[KAUPPANIMEÄ] ei saa antaa potilaalle

- jolla on yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille
- jolla on aktiivinen maksasairaus tai tuntemattomasta syystä pysyvästi suurentuneet (yli 3 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suuremmat) seerumin transaminaasiarvot
- jolla on lihassairaus
- joka on raskaana
- joka imettää
- joka on hedelmällisessä iässä oleva nainen eikä käytä asianmukaista raskaudenehkäisy menetelmää.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksavaikutukset

Maksan toimintakokeet tulee tehdä ennen hoidon aloittamista, säännöllisin väliajoin hoidon aikana sekä silloin, jos potilaalle ilmaantuu maksavaurioihin viittaavia merkkejä tai oireita. Jos potilaan transaminaasiarvot ovat suurentuneet, maksa-arvoja on tarkkailtava, kunnes ne palaavat normaalitasolle. Jos transaminaasiarvot pysyvät yli 3 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempina, suositellaan [KAUPPANIMI]-annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista (ks. 4.8).

Varovaisuutta tulee noudattaa [KAUPPANIMEN] käytössä potilaille, jotka käyttävät runsaasti alkoholia ja/tai joilla on anamneesissa maksasairaus.

Luustolihasvaikutukset

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

Ennen hoitoa

Varovaisuutta on noudatettava atorvastatiinin määräämisessä potilaille, joilla on rhabdomyolysille 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
- jos potilas on yli 70-vuotias, mittauksen tarpeellisuutta on arvioitava sen mukaan, onko hänellä muita rhabdomyolysille altistavia tekijöitä.

Näissä tilanteissa riski on punnittava hoidosta saatavaan hyötyyn nähden, ja kliinistä seurantaa 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, -kramppeja 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 haittaa, 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.

Rhabdomyolyyysin riski suurenee, jos atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti tiettyjen lääkeaineiden kanssa, joihin kuuluvat syklosporiini, erytromysiini, klaritromysiini, itrakonatsoli, ketokonatsoli, nefatsodoni, nikotiinihappo, gemfibrosiili, muut fibraatit ja HIV-proteaasin estäjät (ks. 4.5. ja 4.8).

Tätä valmistetta ei tulisi antaa potilaille, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä sairauksista: galaktoosi-intoleranssi, laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Myopatian riski suurenee, jos HMG-CoA-reduktaasin estäjiä annetaan samanaikaisesti syklosporiinin, fibraattien, makrolidiantibioottien (myös erytromysiinin), atsolityypisten sienilääkkeiden tai nikotiinihapon kanssa. Joissain harvinaisissa tapauksissa näiden lääkkeiden yhteiskäytöstä on seurannut rhabdomyolyyysi, johon on liittynyt myoglobiniuriasta johtuva munuaisten vajaatoiminta. Siksi samanaikaisen hoidon hyödyt ja riskit on harkittava tarkoin (ks. 4.4).

Sytokromi P450 3A4:n estäjät

Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4:n vaikutuksesta. Yhteisvaikutuksia saattaa ilmetä, jos atorvastatiinia annetaan samanaikaisesti sytokromi P450 3A4:n estäjien kanssa [(esim. syklosporiini, makrolidiantibiootit (kuten erytromysiini ja klaritromysiini), nefatsodoni, atsolityypiset sienilääkkeet (kuten itrakonatsoli) ja HIV-proteaasin estäjät)]. Samanaikainen anto voi suurentaa plasman atorvastatiinipitoisuuksia. Siksi atorvastatiinin yhteiskäytössä edellä mainitunlaisten lääkeaineiden kanssa on noudatettava erityistä varovaisuutta (ks. myös 4.4).

P-glykoproteiinin estäjät

Atorvastatiini ja sen metaboliitit ovat P-glykoproteiinin substraatteja. P-glykoproteiinin estäjät (esim. syklosporiini) voivat suurentaa atorvastatiinin biologista hyötyosuutta.

Erytromysiini, klaritromysiini

Atorvastatiinin (10 mg x 1/vrk) ja tunnettujen sytokromi P450 3A4:n estäjien, erytromysiinin (500 mg x 4/vrk) ja klaritromysiinin (500 mg x 2/vrk), samanaikaiseen käyttöön liittyi plasman

atorvastatiinipitoisuuden suureneminen. Klaritromysiini suurensi atorvastatiinin $C_{\max}$ -arvoa 56% ja AUC-arvoa 80%.

Itrakonatsoli

Samaan aikaan annettuna 40 mg atorvastatiinia ja 200 mg x 1/vrk itrakonatsolia kolminkertaisti atorvastatiinin AUC-arvon.

Proteaasineistäjät

Atorvastatiinin ja sytokromi P450 3A4:n estäjinä tunnettujen proteaasineistäjien samanaikaiseen antoon liittyi plasman atorvastatiinipitoisuuksien suureneminen.

Greippimehu

Greippimehu sisältää ainakin yhden aineosan, joka estää CYP3A4:ää ja voi suurentaa CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa. 240 ml greippimehua päivittäin suurensi atorvastatiinin AUC-arvoa 37% ja pienensi aktiivisen ortohydroksimetaboliitin AUC-arvoa 20,4%. Suuret greippimehumäärät (yli 1,2 litraa päivittäin 5 päivän ajan) suurensivat kuitenkin atorvastatiinin AUC-arvon 2,5-kertaiseksi ja aktiivisten HMG-CoA-reduktaasin estäjien (atorvastatiini ja metaboliitit) AUC-arvot 1,3-kertaisiksi. Siksi atorvastatiinin ja suurien greippimehumäärien samanaikaista nauttimista ei suositella.

Sytokromi P450 3A4:n induktorit

Sytokromi P450 3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini tai fenytoiini) vaikutusta [KAUPPANIMEEN] ei tunneta. Atorvastatiinin mahdollisia yhteisvaikutuksia tämän isoentsyymin muiden substraattien kanssa ei tunneta, mutta niiden mahdollisuus on otettava huomioon, jos käytetään lääkevalmisteita, joiden terapeuttinen indeksi on pieni, esimerkiksi ryhmän III rytmihäiriölääkkeitä (kuten amiodaronia).

Muu samanaikainen lääkitys

Gemfibrotsiili/fibraatit

Samanaikainen fibraattien käyttö voi suurentaa atorvastatiiniin liittyvää myopatian riskiä. *In vitro* -tutkimustulosten mukaan gemfibrotsiili estää atorvastatiinin metaboloitumisen glukuronidoitumalla, jolloin plasman atorvastatiinipitoisuudet saattavat suurentua (ks. myös 4.4).

Digoksiini

Toistuvasti otettujen digoksiiniannosten ja 10 mg atorvastatiiniannosten samanaikainen anto ei vaikuttanut plasman vakaan tilan digoksiinipitoisuuksiin. Digoksiinipitoisuudet suurensivat kuitenkin noin 20%, kun digoksiinin kanssa annettiin samanaikaisesti 80 mg atorvastatiinia vuorokaudessa. Tämä yhteisvaikutus johtuu solukalvon kuljetusproteiiniin, P-glykoproteiiniin, estosta. Digoksiinilla hoidettuja potilaita on seurattava asianmukaisesti.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen ja [KAUPPANIMEN] samanaikainen käyttö suurensi plasmassa noretisteroni- ja etinyyliestradiolipitoisuuksia. Suurentuneet pitoisuudet on otettava huomioon, kun määritetään suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen annosta.

Kolestipoli

Kun [KAUPPANIMEN] kanssa annettiin samanaikaisesti kolestipolia, atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa olivat pienempiä (noin 25%). Lipidivaikutukset olivat kuitenkin suuremmat [KAUPPANIMEN] ja kolestipolin samanaikaisessa käytössä kuin annettaessa jompaakumpaa lääkevalmistetta yksinään.

Antasidit

Suun kautta otettavien magnesium- ja aluminiumhydroksidia sisältävien antasidisuspensioiden ja [KAUPPANIMEN] samanaikainen anto pienensi atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuutta plasmassa noin 35%. Tämä ei kuitenkaan vaikuttanut LDL-kolesterolipitoisuuden pienenemiseen.

Varfariini

[KAUPPANIMEN] ja varfariinin samanaikainen anto lyhensi hieman protrombiiniaikaa hoidon ensimmäisinä päivinä, mutta arvot palautuivat normaalitasolle 15 päivän kuluessa. Varfariinia saavia potilaita on kuitenkin tarkkailtava huolellisesti, jos heidän hoitoonsa lisätään [KAUPPANIMI].

Fenatsoni

Toistuvasti otettujen [KAUPPANIMI]- ja fenatsoniannosten samanaikainen anto vaikutti fenatsonin puhdistumaan vain vähän tai ei lainkaan.

Simetidiini

Simetidiinillä ja [KAUPPANIMELLÄ] tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa ei todettu yhteisvaikutuksia.

Amlodipiini

Samanaikainen hoito 80 mg:lla atorvastatiinia ja 10 mg:lla amlodipiiniä ei muuttanut atorvastatiinin vakaan tilan farmakokinetiikkaa.

Muut

Kliinisissä tutkimuksissa atorvastatiinin anto samanaikaisesti verenpainetta alentavien tai verensokeria laskevien aineiden kanssa ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

4.6 Raskaus ja imetys

[KAUPPANIMEÄ] ei saa käyttää raskaus- tai imetysaikana. Hedelmällisessä iässä olevien naisten tulee käyttää asianmukaista raskaudenehkäisymenetelmää. Atorvastatiinin turvallisuutta raskauden tai imetyksen aikana ei ole vielä osoitettu.

Eläintutkimukset viittaavat siihen, että HMG-CoA-reduktaasin estäjät saattavat vaikuttaa alkion- ja sikiökehitykseen. Kun rottaemoille annettiin atorvastatiinia yli 20 mg/kg/vrk (kliininen systeeminen altistus), rotanpoikasten kehitys viivästyi ja postnataalin eloonjääneisyys väheni.

Rotilla atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa ovat samaa luokkaa kuin sen pitoisuudet maidossa. Ei tiedetä, erittykö tämä lääkevalmiste tai sen metaboliitit äidinmaitoon.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

[KAUPPANIMELLÄ] ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tavallisimmat odotettavissa olevat haittavaikutukset ovat pääasiassa maha-suolikanavaan liittyviä, kuten ummetus, ilmavaivat, dyspepsia, vatsakipu, ja ne helpottuvat tavallisesti hoidon jatkuessa.

Kliinisissä tutkimuksissa [KAUPPANIMI]-hoito keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi alle 2%:lta potilaista.

Seuraavassa esitetyt [KAUPPANIMEN] 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ja hyvin harvinaiset ($\leq 1/10000$).

Ruoansulatuselimistö

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

Melko harvinaiset: ruokahaluttomuus, oksentelu.

Veri ja imukudos

Melko harvinaiset: trombosytopenia.

Immuunijärjestelmä

Yleiset: allergiset reaktiot.

Hyvin harvinaiset: anafylaksi.

Umpieritys

Melko harvinaiset: hiustenlähtö, hyperglykemia, hypoglykemia, haimatulehdus.

Psyykkiset haitat

Yleiset: unettomuus.

Melko harvinaiset: muistinmenetys.

Hermosto

Yleiset: päänsärky, heitehuimaus, tuntoharhat, tuntoaistin heikkeneminen.

Melko harvinaiset: perifeerinen neuropatia.

Maksa ja sappi

Harvinaiset: maksatulehdus, kolestaattinen keltaisuus.

Iho ja ihonalainen kudos

Yleiset: ihottuma, kutina.

Melko harvinaiset: nokkosihottuma.

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

Korva- ja sisäkorvahäiriöt

Melko harvinaiset: korvien soiminen.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleiset: lihaskipu, nivelsärky.

Melko harvinaiset: lihassairaus.

Harvinaiset: lihastulehdus, rhabdomyolyysi.

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinaiset: impotenssi.

Yleisoireet

Yleiset: voimattomuus, rintakipu, selkäkipu, ääreisturvotus.

Melko harvinaiset: sairaudentunne, painonnousu.

Tutkimukset

Muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin [KAUPPANIMEN] on ilmoitettu suurentavan seerumin transaminaasiarvoja. Muutokset olivat tavallisesti olleet 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.

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

4.9 Yliannostus

[KAUPPANIMEN] 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: HMG-CoA-reduktaasin estäjä, ATC-koodi: C10AA05

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

Atorvastatiini pienentää plasman kolesterolin- ja seerumin lipoproteiinipitoisuuksia estämällä HMG-CoA-reduktaasia ja siten kolesterolin biosynteesiä maksassa. Atorvastatiini lisää maksan LDL-reseptoreiden määrää solujen pinnalla, mikä lisää LDL:n solunottoa 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 perinnöllisessä hyperkolesterolemia, 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-kolesterolin- ja apolipoproteiini A-I -pitoisuuksia.

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

Kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja apolipoproteiini B -pitoisuuksien pienenemisen on todettu pienentävän sydän- ja verisuonitautitapahtumien ja -kuolleisuuden riskiä. Tutkimukset atorvastatiinin vaikutuksista kuolleisuuteen ja sairastuvuuteen ovat vielä kesken.

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 lähtötilanteesta 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 annosvavuudella. Siksi tulokset eivät ole ekstrapoloitavissa pienempiin annosvavuuksiin.

Näiden kahden hoitoryhmän turvallisuus- ja siedettävyysofiilit olivat toisiinsa verrattavat.

Sepelvaltimotautikohtaus

MIRACL-tutkimuksessa oli 3086 potilasta, joilla oli sepelvaltimotautikohtaus (non-Q-aaltointinfarkti tai epästabili angina). Atorvastatiinia (80 mg) sai 1538, lumelääkettä 1548 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 ≥ 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=5168) tai lumelääkettä (n=5137).

Atorvastatiinin vaikutus absoluuttisen ja suhteellisen riskin vähenemiseen:

Tapahtuma	Suhteellisen riskin vähenemä (%)	Tapahtumien lukumäärä (atorvastatiini vs lumelääke)	Absoluuttisen riskin vähenemä¹ (%)	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 miehistä 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=1428) tai lumelääkettä (n=1410) 3,9 vuoden (mediaani) seurannan ajan.

Atorvastatiinin vaikutus absoluuttisen ja suhteellisen riskin vähenemiseen:

Tapahtuma	Suhteellisen riskin vähenemä (%)	Tapahtumien lukumäärä (atorvastatiini vs lumelääke)	Absoluuttisen riskin vähenemä¹ (%)	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).

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% 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 $\geq 98\%$.

Metabolia

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. 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.

Erityispopulasryhmät

- Iäkkäät potilaat: Atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa ovat suuremmat terveillä iäkkäillä henkilöillä kuin nuorilla aikuisilla, kun taas lipidivaikutukset olivat heillä verrattavissa vaikutuksiin nuoremassa potilasryhmässä.
- Lapset: Atorvastatiinin farmakokinetiikasta lapsipotilaissa 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-Pughin luokka B).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Atorvastatiini ei ollut karsinogeeninen rotille. Verrattuna suurimpaan ihmiselle annettavaan annokseen (80 mg/vrk) tutkimuksissa käytetty enimmäisannos oli painokiloa kohti (mg/kg) laskettuna 63 kertaa suurempi ja kokonaisestoaktiivisuutena määritettyjen AUC_(0–24)-arvojen mukaan laskettuna 8–16 kertaa suurempi. Hiirillä tehdyssä 2 vuoden tutkimuksessa hepatosellulaarisen adenooman esiintyvyys lisääntyi enimmäisannoksen saaneilla uroksilla ja hepatosellulaarisen karsinooman esiintyvyys enimmäisannoksen saaneilla naarailla. Verrattuna suurimpaan ihmiselle annettavaan annokseen enimmäisannos oli painokiloa kohti (mg/kg) laskettuna 250 kertaa suurempi. Systeeminen altistus oli AUC_(0–24)-arvojen perusteella laskettuna 6–11 kertaa suurempi. Neljässä *in vitro* - atorvastatiinitutkimuksessa (metabolisella aktivaatiolla ja ilman aktivaatiota) ja yhdessä *in vivo* - tutkimuksessa atorvastatiinilla ei osoitettu mutageenisia eikä klastogeenisiä ominaisuuksia. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa atorvastatiini ei ollut teratogeeninen, eikä sillä ollut vaikutusta niiden hedelmällisyyteen, kun annos uroksille oli ≤ 175 mg/kg/vrk ja naaraille ≤ 225 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalsiumkarbonaatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Laktoosimonohydraatti
Kroskarmelloosinatrium
Polysorbaatti 80
Hydroksipropyyliselluloosa
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Makrogoli
Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Simetikoni
Stearaattiemulgaattorit
Sorbiinihappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkausissa.
Sairaalapakkaukset: 200 (10 × 20) tai 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Läpipainolevyt koostuvat polyamidi/alumiini/polyvinyylikloridikalvosta ja kuumasumatusta paperi/polyesteri/alumiinifolio/vinyylitaustasta tai kuumasumatusta alumiinifolio/vinyylitaustasta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

<[täytetään kansallisesti]>

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti]>

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

<[täytetään kansallisesti]>

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.8.2001

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS (läpipainopakkaukset: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tablettia)
SAIRAALAPAKKAUKSEN ETIKETTI (läpipainopakkaukset: 200 & 500 tablettia)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

{KAUPPANIMI} 10 mg kalvopäällysteinen tabletti
Atorvastatiinikalsium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg atorvastatiinia (kalsiumtrihydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia. Katso pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

4 tablettia
7 tablettia
10 tablettia
14 tablettia
20 tablettia
28 tablettia
30 tablettia
50 tablettia
56 tablettia
84 tablettia
98 tablettia
100 tablettia
200 tablettia
500 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
Käytä lääkärinmääräyksen mukaan.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Suljettu turvasinetillä.

Älä käytä pakkausta, jos turvasinetti ei ole ehjä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

Lot / Käyt. viim.: katso yksittäinen pakkaus (tarraetiketti vain sairaalapakkauksia varten)

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

<[täytetään kansallisesti]>

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

<[täytetään kansallisesti]>

13. ERÄNUMERO

Lot:

Lot / Käyt. viim.: katso yksittäinen pakkaus (tarraetiketti vain sairaalapakkauksia varten)

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

<[täytetään kansallisesti]>

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

[KAUPPANIMI] 10 mg kalvopäällysteinen tabletti

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

[KAUPPANIMI] 10 mg kalvopäällysteinen tabletti
Atorvastatiinikalsium

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

<[täytetään kansallisesti]>
{Nimi}

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

(7 tabletin läpipainoliуска: viikonpäivälyhenteet voi painaa jokaisen tabletin foliosuojukseen, esim.
MA, TI, KE, TO, PE, LA, SU)

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS (läpipainopakkaukset: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tablettia)
SAIRAALAPAKKAUKSEN ETIKETTI (läpipainopakkaukset: 200 & 500 tablettia)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

{KAUPPANIMI} 20 mg kalvopäällysteinen tabletti
Atorvastatiinikalsium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg atorvastatiinia (kalsiumtrihydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia. Katso pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

4 tablettia
7 tablettia
10 tablettia
14 tablettia
20 tablettia
28 tablettia
30 tablettia
50 tablettia
56 tablettia
84 tablettia
98 tablettia
100 tablettia
200 tablettia
500 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
Käytä lääkärinmääräyksen mukaan.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Suljettu turvasinetillä.
Älä käytä pakkausta, jos turvasinetti ei ole ehjä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:
Lot / Käyt. viim.: katso yksittäinen pakkaus (tarraetiketti vain sairaalapakkauksia varten)

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

<[täytetään kansallisesti]>

{Nimi ja osoite}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

<[täytetään kansallisesti]>

13. ERÄNUMERO

Lot:
Lot / Käyt. viim.: katso yksittäinen pakkaus (tarraetiketti vain sairaalapakkauksia varten)

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

<[täytetään kansallisesti]>

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[KAUPPANIMI] 20 mg kalvopäällysteinen tabletti

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

[KAUPPANIMI] 20 mg kalvopäällysteinen tabletti
Atorvastatiinikalsium

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

<[täytetään kansallisesti]>
{Nimi}

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

(7 tabletin läpipainoliуска: viikonpäivälyhenteet voi painaa jokaisen tabletin foliosuojukseen, esim.
MA, TI, KE, TO, PE, LA, SU)

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS (läpipainopakkaukset: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tablettia)
SAIRAALAPAKKAUKSEN ETIKETTI (läpipainopakkaukset: 200 & 500 tablettia)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

{KAUPPANIMI} 40 mg kalvopäällysteinen tabletti
Atorvastatiinikalsium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg atorvastatiinia (kalsiumtrihydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia. Katso pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

4 tablettia
7 tablettia
10 tablettia
14 tablettia
20 tablettia
28 tablettia
30 tablettia
50 tablettia
56 tablettia
84 tablettia
98 tablettia
100 tablettia
200 tablettia
500 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
Käytä lääkärinmääräyksen mukaan.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Suljettu turvasinetillä.

Älä käytä pakkausta, jos turvasinetti ei ole ehjä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

Lot / Käyt. viim.: katso yksittäinen pakkaus (tarraetiketti vain sairaalapakkauksia varten)

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

<[täytetään kansallisesti]>

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

<[täytetään kansallisesti]>

13. ERÄNUMERO

Lot:

Lot / Käyt. viim.: katso yksittäinen pakkaus (tarraetiketti vain sairaalapakkauksia varten)

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

<[täytetään kansallisesti]>

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

[KAUPPANIMI] 40 mg kalvopäällysteinen tabletti

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

[KAUPPANIMI] 40 mg kalvopäällysteinen tabletti
Atorvastatiinikalsium

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

<[täytetään kansallisesti]>
{Nimi}

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

(7 tabletin läpipainoliуска: viikontäivälyhenteet voi painaa jokaisen tabletin foliosuojukseen, esim.
MA, TI, KE, TO, PE, LA, SU)

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS (läpipainopakkaukset: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tablettia)
SAIRAALAPAKKAUKSEN ETIKETTI (läpipainopakkaukset: 200 & 500 tablettia)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

{KAUPPANIMI} 80 mg kalvopäällysteinen tabletti
Atorvastatiinikalsium

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 kalvopäällysteinen tabletti sisältää 80 mg atorvastatiinia (kalsiumtrihydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosimonohydraattia. Katso pakkausseloste.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

4 tablettia
7 tablettia
10 tablettia
14 tablettia
20 tablettia
28 tablettia
30 tablettia
50 tablettia
56 tablettia
84 tablettia
98 tablettia
100 tablettia
200 tablettia
500 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
Käytä lääkärinmääräyksen mukaan.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Suljettu turvasinetillä.

Älä käytä pakkausta, jos turvasinetti ei ole ehjä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

Lot / Käyt. viim.: katso yksittäinen pakkaus (tarraetiketti vain sairaalapakkauksia varten)

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

<[täytetään kansallisesti]>

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

<[täytetään kansallisesti]>

13. ERÄNUMERO

Lot:

Lot / Käyt. viim.: katso yksittäinen pakkaus (tarraetiketti vain sairaalapakkauksia varten)

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

<[täytetään kansallisesti]>

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

[KAUPPANIMI] 80 mg kalvopäällysteinen tabletti

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

[KAUPPANIMI] 80 mg kalvopäällysteinen tabletti
Atorvastatiinikalsium

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

<[täytetään kansallisesti]>
{Nimi}

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. MUUTA

(7 tabletin läpipainoliуска: viikontäivälyhenteet voi painaa jokaisen tabletin foliosuojukseen, esim.
MA, TI, KE, TO, PE, LA, SU)

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

{KAUPPANIMI} 10 mg kalvopäällysteinen tabletti

Atorvastatiinikalsium

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti]>

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin 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 selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä {KAUPPANIMI} 10 mg on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat {KAUPPANIMI} 10 mg -tabletteja
3. Miten {KAUPPANIMI} 10 mg -tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. {KAUPPANIMI} 10 mg -tablettien säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ {KAUPPANIMI} 10 mg ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

{KAUPPANIMI} kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan statiineiksi. Statiinilääkkeillä säädelään veren lipidi(rasva)tasoja.

{KAUPPANIMEÄ} käytetään alentamaan veren rasvojen, eli kolesterolin ja triglyseridien, tasoja, silloin kun tätä ei ole saavutettu vähärasvaisella ruokavaliolla ja elintapamuutoksilla. Lääkäri voi määrätä {KAUPPANIMEÄ} sinulle myös silloin, jos riskisi saada sydäntauti on suurentunut normaaleista kolesterolitasoista huolimatta. Tavanomaista kolesterolitasoja alentavaa ruokavaliota on jatkettava myös hoidon aikana.

Kolesteroli on elimistön luonnollinen aine, joka on välttämätön normaalille kasvuille. Jos veressä on kuitenkin liikaa kolesterolia, se voi kertyä verisuonten seinämiin ja lopulta tukkia verisuonet. Tämä on yksi sydäntaudin yleisimmistä syistä. Kohonneiden kolesterolitasojen tiedetään suurentavan sydäntaudin riskiä. Muita sydäntautiriskiä suurentavia tekijöitä ovat korkea verenpaine, diabetes, painonnousu, liikunnan puute, tupakointi ja sydäntauti suvussa.

2. ENNEN KUIN OTAT {KAUPPANIMI} 10 mg -tabletteja

Älä ota {KAUPPANIMI} 10 mg -tabletteja

- jos olet allerginen (yliherkkä) {KauppanimELLE} 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 lisääntymiskykyinen nainen etkä käytä luotettavaa raskaudenestettä
- jos olet raskaana, yrität tulla raskaaksi tai imetät
- jos sinulla on lihassairaus nimeltä myopatia (toistuvia tai selittämättömiä lihassärkyjä tai -kipuja)

Ole erityisen varovainen {KAUPPANIMI} 10 mg -tablettien suhteen

{KAUPPANIMI} ei ehkä sovi sinulle, jos

- sinulla on munuaisvaivoja
- sinulla on kilpirauhasen vajaatoiminta (hypotyreoosi)
- sinulla on ollut toistuvia tai selittämättömiä lihassärkyjä tai -kipuja tai sinulla tai sukulaisellasi on ollut lihasvaivoja
- sinulla on ollut lihasvaivoja aiemman veren rasvatasoja alentavan lääkehoidon (esim. muiden statiini- tai fibraattilääkkeiden käytön) yhteydessä
- käytät säännöllisesti runsaasti alkoholia
- sinulla on ollut jokin maksasairaus
- olet yli 70-vuotias
- lääkärisi on kertonut sinulle, että elimistösi ei siedä tiettyjä sokerityyppejä. Keskustele tällöin lääkärisi kanssa, ennen kuin otat tätä lääkevalmistetta.

Jos jokin edellä mainituista kohdista koskee sinua, lääkärisi on tehtävä sinulle ennen {KAUPPANIMI}-hoidon aloittamista ja mahdollisesti myös sen aikana verikoe; sen avulla voidaan ennustaa riskiäsi saada lihaksiin kohdistuvia haittavaikutuksia.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen otto

Joillakin lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia {KAUPPANIMEN} kanssa:

- immuunijärjestelmän toimintaa muuttavat lääkkeet, kuten syklosporiini
- tietyt antibiootit tai sienilääkkeet, kuten erytromysiini, klaritromysiini, ketokonatsoli, itrakonatsoli, rifampisiini
- muut veren rasvatasoja säätelevät lääkkeet, kuten gemfibrotsiili, muut fibraatit, nikotiinihappojohdokset, kolestipoli
- jotkut kalsiumsalpaajat, joilla hoidetaan rasisusrintakipua ja korkeaa verenpainetta, kuten nifedipiini; rytmihäiriölääkkeet, kuten digoksiini
- jotkut bentsodiatsepiinit, joilla hoidetaan mm. ahdistuneisuutta, kuten nefatsodoni
- proteaasinestäjät, joilla hoidetaan HIV:iä
- muut lääkkeet, joilla tiedetään olevan yhteisvaikutuksia {KauppanimEN} kanssa, kuten varfariini (vähentää veren hyytymistä), suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet, fenytoiini (epilepsialääke) ja mahahappolääkkeet eli antasidit (aluminiumia tai magnesiumia sisältävät ruoansulatushäiriöiden lääkkeet).

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, koska niillä voi olla yhteisvaikutuksia.

{KAUPPANIMI} 10 mg -tablettien otto ruuan ja juoman kanssa

Greippimehu

Nauti greippimehua enintään yksi tai kaksi pientä lasillista päivää kohti, koska suuret määrät greippimehua voivat muuttaa {KAUPPANIMEN} vaikutuksia.

Alkoholi

Vältä alkoholin liiallista käyttöä tämän lääkehoidon aikana. Katso lisätietoja kohdasta 2 ”Ennen kuin otat {KAUPPANIMI} 10 mg -tabletteja”.

Raskaus

Älä ota {KAUPPANIMEÄ}, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai yrität tulla raskaaksi. Jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen, käytä asianmukaista raskauden ehkäisyä. Kysy lääkäritäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Imetys

Älä ota {KAUPPANIMEÄ}, jos imetät.

Kysy lääkäritäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja, jos tämä lääke vaikuttaa ajokykyysi. Älä käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos tämä lääke vaikuttaa kykyysi käyttää niitä.

3. MITEN {KAUPPANIMI} 10 mg -tabletteja OTETAAN

{KAUPPANIMEN} tavanomainen aloitusannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Lääkärisi voi tarvittaessa suurentaa annostusta, kunnes saat tarvitsemasi annoksen. Lääkäri tekee muutoksia annostukseen korkeintaan neljän viikon välein. {KAUPPANIMEN} enimmäisannos on 80 mg kerran vuorokaudessa.

Ota {KAUPPANIMI}-tabletit kokonaisina suun kautta veden kera. Voit ottaa tabletit mihin vuorokaudenaikaan tahansa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Yritä kuitenkin ottaa tablettisi joka päivä samaan aikaan.

Ota {KAUPPANIMI} 10 mg -tabletteja juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäritäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Lääkäri kehottaa sinua aloittamaan ennen tätä lääkehoitoa vähäkolesterolisen ruokavalion: jatka tätä ruokavaliota myös {KAUPPANIMI} 10 mg -hoidon aikana.

Lääkärisi arvioi, kuinka pitkään tarvitset {KAUPPANIMI} 10 mg -hoitoa.

Käänny lääkärisi puoleen, jos sinusta tuntuu, että {KAUPPANIMI} 10 mg -tablettien vaikutus on liian voimakas tai liian heikko.

Jos otat enemmän {KAUPPANIMI} 10 mg -tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian monta {KAUPPANIMI} 10 mg -tablettia (enemmän kuin tavanomaisen vuorokausiannoksesi), ota yhteys lääkäriisi tai lähimpään sairaalaan ohjeita varten.

Jos unohdat ottaa {KAUPPANIMI} 10 mg -tabletteja

Jos unohdit ottaa annoksen, ota seuraava annoksesi oikeaan aikaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat {KAUPPANIMI} 10 mg -tablettien oton

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös {KAUPPANIMI} 10 mg -tabletit voivat aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Seuraavat haittavaikutukset ovat tärkeitä ja vaativat välitöntä toimintaa, jos sinulla ilmenee niitä:

- Angioneuroottinen edeema (kasvojen, kielen ja henkitorven turvotus, mikä voi aiheuttaa merkittäviä hengitysvaikeuksia). Tämä on hyvin harvinainen reaktio, joka voi kuitenkin ilmetessään olla vakava. Ota heti yhteys lääkäriisi, jos sinulla ilmenee tällainen reaktio.
- Joillakin potilailla on ilmennyt lihasten kuihtumista tai lihastulehdus. Joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa tällainen reaktio on edennyt vakavaksi, jopa henkeä uhkaavaksi tilaksi (rabdomyolyyysi). Jos sinulla ilmenee lihassheikkoutta, -arkuutta tai -kipua, ja erityisesti jos

samaan aikaan tunnet itsesi huonovointiseksi tai sinulla on korkea kuume, lopeta {KAUPPANIMI} 10 mg -tablettien ottaminen ja ota heti yhteys lääkäriisi.

Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia, joita esiintyy harvemmallakin yhdellä {KAUPPANIMEÄ} käyttävällä potilaalla kymmenestä tuhannesta (eli näitä haittavaikutuksia ei odoteta ilmaantuvan 9 999:llä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta), ovat:

- Odottamaton tai epätavallinen verenvuoto tai mustelmien muodostuminen voi viitata maksavaivaan. Käänny lääkäriisi puoleen mahdollisimman pian.

{KAUPPANIMEN} aiheuttamia muita haittavaikutuksia:

Kuten kaikki lääkkeet, myös {KAUPPANIMI} voi joskus aiheuttaa haittavaikutuksia joillekin yksilöille. Yleisiä haittavaikutuksia, joita esiintyy vähintään sadalla {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta (eli näitä haittavaikutuksia ei odoteta ilmaantuvan 9 900:llä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta), ovat:

- Pahoinvointi, vatsakipu, ummetus, ilmavaivat, ruoansulatushäiriöt, päänsärky, lihaskipu, heikkous, ripuli, unettomuus, heitehuimaus, rintakipu, allergiset reaktiot, puutuminen, nivelkipu ja selkäkipu, voimattomuus, ääreisturvotus, kutina.

Myös muita, melko harvinaisia haittavaikutuksia on esiintynyt joillakin {KAUPPANIMEÄ} tai muita samankaltaisia lääkkeitä käyttäneillä potilailla. Kaikkia näitä vaikutuksia ei välttämättä ole yhdistetty näiden lääkkeiden käyttöön. Melko harvinaisia haittavaikutuksia, joita esiintyy harvemmallakin yhdellä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta (eli näitä haittavaikutuksia ei odoteta ilmaantuvan 9 900:llä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta), ovat:

- Ruokahaluttomuus, sormien ja varpaiden puutuminen tai kihelmöinti, oksentelu, ihottuma, lihaskrampit, odottamaton verenvuoto tai mustelmien muodostuminen, korvien ja/tai pään soiminen, painonnousu, muistinmenetys, nokkosihottuma, huonovointisuus, impotenssi, hiustenlähtö, haimatulehdus (aiheuttaa vatsakipua).

Harvinaisia haittavaikutuksia, joita esiintyy harvemmallakin yhdellä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta (eli näitä haittavaikutuksia ei odoteta ilmaantuvan 9 990:llä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta), ovat:

- Ihon heikentynyt tunto kevyelle kosketukselle tai kivulle, lihasarkuus, rakkuloiva ihottuma, ääreisturvotus (esim. nilkkojen turvotus), maksatulehdus, keltaisuus (ihon ja silmänvalkuaisten kellertyminen), rhabdomyolyyysi (vakava lihaskipu ja -heikkous, usein myös kuumetta).

Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia esiintyy harvemmallakin yhdellä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta (eli näitä haittavaikutuksia ei odoteta ilmaantuvan 9 999:llä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta), ovat:

- Angioneuroottinen edeema (kasvojen, kielen ja henkitorven turvotus, mikä voi aiheuttaa merkittäviä hengitysvaikeuksia), Stevens-Johnsonin oireyhtymä (vakava sairaus, jossa muodostuu rakkuloita ihoon, suuhun, silmien alueelle ja sukupuolielimiin), erythema multiforme (punoittava, läiskäinen ihottuma). Verensokeriarvojen suurenemista ja pienenemistä on myös todettu. (Jos sinulla on diabetes, seuraa verensokeriarvojasi tarkasti).

Jos sinulla ilmenee haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärillesi. Lääkäri päättää tarvittavista toimenpiteistä.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi.

5. {KAUPPANIMI} 10 mg -TABLETTIEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä {KAUPPANIMI} 10 mg -tabletteja tablettipurkissa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (Käyt. viim.). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä {KAUPPANIMI} 10 mg -tabletteja, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteeseen ulkonäössä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä {KAUPPANIMI} 10 mg sisältää

{KAUPPANIMEN} vaikuttava aine on atorvastatiini. Yksi tabletti sisältää 10 mg atorvastatiinia atorvastatiinikalsiumtrihydraattina.

{KAUPPANIMI} 10 mg -tabletit sisältävät myös seuraavat apuaineet: kalsiumkarbonaatti, mikrokiteinen selluloosa, laktoosi, kroskarmelloosinatrium, polysorbaatti 80, hydroksipropyyliselluloosa ja magnesiumstearaatti.

{KAUPPANIMI} 10 mg -tablettien kalvopäällyste sisältää hypromelloosia, makrogoli 8000:tta, titaanidioksidia (E171), talkkia, simetikonia, makrogolistearaattia, sorbiinihappoa ja kandelillavahaa.

{KAUPPANIMI} 10 mg -tablettien kuvaus ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset {KAUPPANIMI} 10 mg -tabletit ovat valkoisia ja soikeita, ja niiden toiselle puolelle on painettu 10 ja toiselle puolelle PD 155.

{KAUPPANIMI} 10 mg -tabletteja on saatavana läpipainopakkauksissa, joissa on 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 kalvopäällysteistä tablettia, ja sairaalapakkauksissa, joissa on 200 (10 x 20) tai 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

<[täytetään kansallisesti]>

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti]>

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Tämä lääkevalmiste on saanut myyntiluvan Euroopan talousalueen jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

Alankomaat Lipitor

Belgia Lipitor

Espanja Zarator

Italia Xarator

Itävalta Sortis

Kreikka Lipitor

Luxemburg Lipitor

Portugali	Zarator
Ruotsi	Lipitor
Saksa	Sortis
Suomi	Lipitor
Tanska	Zarator

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

<[täytetään kansallisesti]>

PAKKAUSSELOSTE

{KAUPPANIMI} 20 mg kalvopäällysteinen tabletti

Atorvastatiinikalsium

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti]>

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin 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 selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä {KAUPPANIMI} 20 mg on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat {KAUPPANIMI} 20 mg -tabletteja
3. Miten {KAUPPANIMI} 20 mg -tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. {KAUPPANIMI} 20 mg -tablettien säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ {KAUPPANIMI} 20 mg ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

{KAUPPANIMI} kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan statiineiksi. Statiinilääkkeillä säädelään veren lipidi(rasva)tasoja.

{KAUPPANIMEÄ} käytetään alentamaan veren rasvojen, eli kolesterolin ja triglyseridien, tasoja, silloin kun tätä ei ole saavutettu vähärasvaisella ruokavaliolla ja elintapamuutoksilla. Lääkäri voi määrätä {KAUPPANIMEÄ} sinulle myös silloin, jos riskisi saada sydäntauti on suurentunut normaaleista kolesterolitasoista huolimatta. Tavanomaista kolesterolitasoja alentavaa ruokavaliota on jatkettava myös hoidon aikana.

Kolesteroli on elimistön luonnollinen aine, joka on välttämätön normaalille kasvuille. Jos veressä on kuitenkin liikaa kolesterolia, se voi kertyä verisuonten seinämiin ja lopulta tukkia verisuonet. Tämä on yksi sydäntaudin yleisimmistä syistä. Kohonneiden kolesterolitasojen tiedetään suurentavan sydäntaudin riskiä. Muita sydäntautiriskiä suurentavia tekijöitä ovat korkea verenpaine, diabetes, painonnousu, liikunnan puute, tupakointi ja sydäntauti suvussa.

2. ENNEN KUIN OTAT {KAUPPANIMI} 20 mg -tabletteja

Älä ota {KAUPPANIMI} 20 mg -tabletteja

- jos olet allerginen (yliherkkä) {KauppanimELLE} 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 lisääntymiskykyinen nainen etkä käytä luotettavaa raskaudenestettä
- jos olet raskaana, yrität tulla raskaaksi tai imetät
- jos sinulla on lihassairaus nimeltä myopatia (toistuvia tai selittämättömiä lihassärkyjä tai -kipuja)

Ole erityisen varovainen {KAUPPANIMI} 20 mg -tablettien suhteen

{KAUPPANIMI} ei ehkä sovi sinulle, jos

- sinulla on munuaisvaivoja
- sinulla on kilpirauhasen vajaatoiminta (hypotyreoosi)
- sinulla on ollut toistuvia tai selittämättömiä lihassärkyjä tai -kipuja tai sinulla tai sukulaisellasi on ollut lihasvaivoja
- sinulla on ollut lihasvaivoja aiemman veren rasvatasoja alentavan lääkehoidon (esim. muiden statiini- tai fibraattilääkkeiden käytön) yhteydessä
- käytät säännöllisesti runsaasti alkoholia
- sinulla on ollut jokin maksasairaus
- olet yli 70-vuotias
- lääkärisi on kertonut sinulle, että elimistösi ei siedä tiettyjä sokerityyppejä. Keskustele tällöin lääkärisi kanssa, ennen kuin otat tätä lääkevalmistetta.

Jos jokin edellä mainituista kohdista koskee sinua, lääkärisi on tehtävä sinulle ennen {KAUPPANIMI}-hoidon aloittamista ja mahdollisesti myös sen aikana verikoe; sen avulla voidaan ennustaa riskiäsi saada lihaksiin kohdistuvia haittavaikutuksia.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen otto

Joillakin lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia {KAUPPANIMEN} kanssa:

- immuunijärjestelmän toimintaa muuttavat lääkkeet, kuten syklosporiini
- tietyt antibiootit tai sienilääkkeet, kuten erytromysiini, klaritromysiini, ketokonatsoli, itrakonatsoli, rifampisiini
- muut veren rasvatasoja säätelevät lääkkeet, kuten gemfibrotsiili, muut fibraatit, nikotiinihappojohdokset, kolestipoli
- jotkut kalsiumsalpaajat, joilla hoidetaan rasisusrintakipua ja korkeaa verenpainetta, kuten nifedipiini; rytmihäiriölääkkeet, kuten digoksiini
- jotkut bentsodiatsepiinit, joilla hoidetaan mm. ahdistuneisuutta, kuten nefatsodoni
- proteaasinestäjät, joilla hoidetaan HIV:iä
- muut lääkkeet, joilla tiedetään olevan yhteisvaikutuksia {KauppanimEN} kanssa, kuten varfariini (vähentää veren hyytymistä), suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet, fenytoiini (epilepsialääke) ja mahahappolääkkeet eli antasidit (aluminiumia tai magnesiumia sisältävät ruoansulatushäiriöiden lääkkeet).

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, koska niillä voi olla yhteisvaikutuksia.

{KAUPPANIMI} 20 mg -tablettien otto ruuan ja juoman kanssa

Greippimehu

Nauti greippimehua enintään yksi tai kaksi pientä lasillista päivää kohti, koska suuret määrät greippimehua voivat muuttaa {KAUPPANIMEN} vaikutuksia.

Alkoholi

Vältä alkoholin liiallista käyttöä tämän lääkehoidon aikana. Katso lisätietoja kohdasta 2 ”Ennen kuin otat {KAUPPANIMI} 20 mg -tabletteja”.

Raskaus

Älä ota {KAUPPANIMEÄ}, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai yrität tulla raskaaksi. Jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen, käytä asianmukaista raskauden ehkäisyä.

Kysy lääkäritäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Imetys

Älä ota {KAUPPANIMEÄ}, jos imetät.

Kysy lääkäritäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja, jos tämä lääke vaikuttaa ajokykyysi. Älä käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos tämä lääke vaikuttaa kykyysi käyttää niitä.

3. MITEN {KAUPPANIMI} 20 mg -tabletteja OTETAAN

{KAUPPANIMEN} tavanomainen aloitusannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Lääkärisi voi tarvittaessa suurentaa annostusta, kunnes saat tarvitsemasi annoksen. Lääkäri tekee muutoksia annostukseen korkeintaan neljän viikon välein. {KAUPPANIMEN} enimmäisannos on 80 mg kerran vuorokaudessa.

Ota {KAUPPANIMI}-tabletit kokonaisina suun kautta veden kera. Voit ottaa tabletit mihin vuorokaudenaikaan tahansa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Yritä kuitenkin ottaa tablettisi joka päivä samaan aikaan.

Ota {KAUPPANIMI} 20 mg -tabletteja juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäritäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Lääkäri kehottaa sinua aloittamaan ennen tätä lääkehoitoa vähäkolesterolisen ruokavalion: jatka tätä ruokavaliota myös {KAUPPANIMI} 20 mg -hoidon aikana.

Lääkärisi arvioi, kuinka pitkään tarvitset {KAUPPANIMI} 20 mg -hoitoa.

Käänny lääkärisi puoleen, jos sinusta tuntuu, että {KAUPPANIMI} 20 mg -tablettien vaikutus on liian voimakas tai liian heikko.

Jos otat enemmän {KAUPPANIMI} 20 mg -tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian monta {KAUPPANIMI} 20 mg -tablettia (enemmän kuin tavanomaisen vuorokausiannoksesi), ota yhteys lääkäriisi tai lähimpään sairaalaan ohjeita varten.

Jos unohdat ottaa {KAUPPANIMI} 20 mg -tabletteja

Jos unohdit ottaa annoksen, ota seuraava annoksesi oikeaan aikaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat {KAUPPANIMI} 20 mg -tablettien oton

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös {KAUPPANIMI} 20 mg -tabletit voivat aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Seuraavat haittavaikutukset ovat tärkeitä ja vaativat välitöntä toimintaa, jos sinulla ilmenee niitä:

- Angioneuroottinen edeema (kasvojen, kielen ja henkitorven turvotus, mikä voi aiheuttaa merkittäviä hengitysvaikeuksia). Tämä on hyvin harvinainen reaktio, joka voi kuitenkin ilmetessään olla vakava. Ota heti yhteys lääkäriisi, jos sinulla ilmenee tällainen reaktio.
- Joillakin potilailla on ilmennyt lihasten kuihtumista tai lihastulehdus. Joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa tällainen reaktio on edennyt vakavaksi, jopa henkeä uhkaavaksi tilaksi (rabdomyolyyysi). Jos sinulla ilmenee lihassheikkoutta, -arkuutta tai -kipua, ja erityisesti jos

samaan aikaan tunnet itsesi huonovointiseksi tai sinulla on korkea kuume, lopeta {KAUPPANIMI} 20 mg -tablettien ottaminen ja ota heti yhteys lääkäriisi.

Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia, joita esiintyy harvemmallakin yhdellä {KAUPPANIMEÄ} käyttävällä potilaalla kymmenestä tuhannesta (eli näitä haittavaikutuksia ei odoteta ilmaantuvan 9 999:llä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta), ovat:

- Odottamaton tai epätavallinen verenvuoto tai mustelmien muodostuminen voi viitata maksavaivaan. Käänny lääkäriisi puoleen mahdollisimman pian.

{KAUPPANIMEN} aiheuttamia muita haittavaikutuksia:

Kuten kaikki lääkkeet, myös {KAUPPANIMI} voi joskus aiheuttaa haittavaikutuksia joillekin yksilöille. Yleisiä haittavaikutuksia, joita esiintyy vähintään sadalla {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta (eli näitä haittavaikutuksia ei odoteta ilmaantuvan 9 900:llä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta), ovat:

- Pahoinvointi, vatsakipu, ummetus, ilmavaivat, ruoansulatushäiriöt, päänsärky, lihaskipu, heikkous, ripuli, unettomuus, heitehuimaus, rintakipu, allergiset reaktiot, puutuminen, nivelkipu ja selkäkipu, voimattomuus, ääreisturvotus, kutina.

Myös muita, melko harvinaisia haittavaikutuksia on esiintynyt joillakin {KAUPPANIMEÄ} tai muita samankaltaisia lääkkeitä käyttäneillä potilailla. Kaikkia näitä vaikutuksia ei välttämättä ole yhdistetty näiden lääkkeiden käyttöön. Melko harvinaisia haittavaikutuksia, joita esiintyy harvemmallakin sadalla {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta (eli näitä haittavaikutuksia ei odoteta ilmaantuvan 9 900:llä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta), ovat:

- Ruokahaluttomuus, sormien ja varpaiden puutuminen tai kihelmöinti, oksentelu, ihottuma, lihaskrampit, odottamaton verenvuoto tai mustelmien muodostuminen, korvien ja/tai pään soiminen, painonnousu, muistinmenetykset, nokkosihottuma, huonovointisuus, impotenssi, hiustenlähtö, haimatulehdus (aiheuttaa vatsakipua).

Harvinaisia haittavaikutuksia, joita esiintyy harvemmallakin kymmenellä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta (eli näitä haittavaikutuksia ei odoteta ilmaantuvan 9 990:llä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta), ovat:

- Ihon heikentynyt tunto kevyelle kosketukselle tai kivulle, lihasarkuus, rakkuloiva ihottuma, ääreisturvotus (esim. nilkkojen turvotus), maksatulehdus, keltaisuus (ihon ja silmänvalkuaisten kellertäminen), rhabdomyolyyysi (vakava lihaskipu ja -heikkous, usein myös kuumetta).

Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia esiintyy harvemmallakin yhdellä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta (eli näitä haittavaikutuksia ei odoteta ilmaantuvan 9 999:llä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta), ovat:

- Angioneuroottinen edeema (kasvojen, kielen ja henkitorven turvotus, mikä voi aiheuttaa merkittäviä hengitysvaikeuksia), Stevens-Johnsonin oireyhtymä (vakava sairaus, jossa muodostuu rakkuloita ihoon, suuhun, silmien alueelle ja sukupuolielimiin), erythema multiforme (punoittava, läiskäinen ihottuma). Verensokeriarvojen suurenemista ja pienenemistä on myös todettu. (Jos sinulla on diabetes, seuraa verensokeriarvojasi tarkasti).

Jos sinulla ilmenee haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärillesi. Lääkäri päättää tarvittavista toimenpiteistä.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi.

5. {KAUPPANIMI} 20 mg -TABLETTIEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä {KAUPPANIMI} 20 mg -tabletteja tablettipurkissa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (Käyt. viim.). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä {KAUPPANIMI} 20 mg -tabletteja, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteeseen ulkonäössä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä {KAUPPANIMI} 20 mg sisältää

{KAUPPANIMEN} vaikuttava aine on atorvastatiini. Yksi tabletti sisältää 20 mg atorvastatiinia atorvastatiinikalsiumtrihydraattina.

{KAUPPANIMI} 20 mg -tabletit sisältävät myös seuraavat apuaineet: kalsiumkarbonaatti, mikrokiteinen selluloosa, laktoosi, kroskarmelloosinatrium, polysorbaatti 80, hydroksipropyyliselluloosa ja magnesiumstearaatti.

{KAUPPANIMI} 20 mg -tablettien kalvopäällyste sisältää hypromelloosia, makrogoli 8000:tta, titaanidioksidia (E171), talkkia, simetikonia, makrogolistearaattia, sorbiinihappoa ja kandelillavahaa.

{KAUPPANIMI} 20 mg -tablettien kuvaus ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset {KAUPPANIMI} 20 mg -tabletit ovat valkoisia ja soikeita, ja niiden toiselle puolelle on painettu 20 ja toiselle puolelle PD 156.

{KAUPPANIMI} 20 mg -tabletteja on saatavana läpipainopakkauksissa, joissa on 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 kalvopäällysteistä tablettia, ja sairaalapakkauksissa, joissa on 200 (10 x 20) tai 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

<[täytetään kansallisesti]>

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti]>

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Tämä lääkevalmiste on saanut myyntiluvan Euroopan talousalueen jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

Alankomaat Lipitor

Belgia Lipitor

Espanja Zarator

Italia Xarator

Itävalta Sortis

Kreikka Lipitor

Luxemburg Lipitor

Portugali	Zarator
Ruotsi	Lipitor
Saksa	Sortis
Suomi	Lipitor
Tanska	Zarator

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

<[täytetään kansallisesti]>

PAKKAUSSELOSTE

{KAUPPANIMI} 40 mg kalvopäällysteinen tabletti

Atorvastatiinikalsium

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti]>

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin 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 selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä {KAUPPANIMI} 40 mg on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat {KAUPPANIMI} 40 mg -tabletteja
3. Miten {KAUPPANIMI} 40 mg -tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. {KAUPPANIMI} 40 mg -tablettien säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ {KAUPPANIMI} 40 mg ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

{KAUPPANIMI} kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan statiineiksi. Statiinilääkkeillä säädelään veren lipidi(rasva)tasoja.

{KAUPPANIMEÄ} käytetään alentamaan veren rasvojen, eli kolesterolin ja triglyseridien, tasoja, silloin kun tätä ei ole saavutettu vähärasvaisella ruokavaliolla ja elintapamuutoksilla. Lääkäri voi määrätä {KAUPPANIMEÄ} sinulle myös silloin, jos riskisi saada sydäntauti on suurentunut normaaleista kolesterolitasoista huolimatta. Tavanomaista kolesterolitasoja alentavaa ruokavaliota on jatkettava myös hoidon aikana.

Kolesteroli on elimistön luonnollinen aine, joka on välttämätön normaalille kasvuille. Jos veressä on kuitenkin liikaa kolesterolia, se voi kertyä verisuonten seinämiin ja lopulta tukkia verisuonet. Tämä on yksi sydäntaudin yleisimmistä syistä. Kohonneiden kolesterolitasojen tiedetään suurentavan sydäntaudin riskiä. Muita sydäntautiriskiä suurentavia tekijöitä ovat korkea verenpaine, diabetes, painonnousu, liikunnan puute, tupakointi ja sydäntauti suvussa.

2. ENNEN KUIN OTAT {KAUPPANIMI} 40 mg -tabletteja

Älä ota {KAUPPANIMI} 40 mg -tabletteja

- jos olet allerginen (yliherkkä) {KauppanimELLE} 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 lisääntymiskykyinen nainen etkä käytä luotettavaa raskaudenehkäisyä
- jos olet raskaana, yrität tulla raskaaksi tai imetät
- jos sinulla on lihassairaus nimeltä myopatia (toistuvia tai selittämättömiä lihassärkyjä tai -kipuja)

Ole erityisen varovainen {KAUPPANIMI} 40 mg -tablettien suhteen

{KAUPPANIMI} ei ehkä sovi sinulle, jos

- sinulla on munuaisvaivoja
- sinulla on kilpirauhasen vajaatoiminta (hypotyreoosi)
- sinulla on ollut toistuvia tai selittämättömiä lihassärkyjä tai -kipuja tai sinulla tai sukulaisellasi on ollut lihasvaivoja
- sinulla on ollut lihasvaivoja aiemman veren rasvatasoja alentavan lääkehoidon (esim. muiden statiini- tai fibraattilääkkeiden käytön) yhteydessä
- käytät säännöllisesti runsaasti alkoholia
- sinulla on ollut jokin maksasairaus
- olet yli 70-vuotias
- lääkärisi on kertonut sinulle, että elimistösi ei siedä tiettyjä sokerityyppejä. Keskustele tällöin lääkärisi kanssa, ennen kuin otat tätä lääkevalmistetta.

Jos jokin edellä mainituista kohdista koskee sinua, lääkärisi on tehtävä sinulle ennen {KAUPPANIMI}-hoidon aloittamista ja mahdollisesti myös sen aikana verikoe; sen avulla voidaan ennustaa riskiäsi saada lihaksiin kohdistuvia haittavaikutuksia.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen otto

Joillakin lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia {KAUPPANIMEN} kanssa:

- immuunijärjestelmän toimintaa muuttavat lääkkeet, kuten syklosporiini
- tietyt antibiootit tai sienilääkkeet, kuten erytromysiini, klaritromysiini, ketokonatsoli, itrakonatsoli, rifampisiini
- muut veren rasvatasoja säätelevät lääkkeet, kuten gemfibrotsiili, muut fibraatit, nikotiinihappojohdokset, kolestipoli
- jotkut kalsiumsalpaajat, joilla hoidetaan rasisusrintakipua ja korkeaa verenpainetta, kuten nifedipiini; rytmihäiriölääkkeet, kuten digoksiini
- jotkut bentsodiatsepiinit, joilla hoidetaan mm. ahdistuneisuutta, kuten nefatsodoni
- proteaasinestäjät, joilla hoidetaan HIV:iä
- muut lääkkeet, joilla tiedetään olevan yhteisvaikutuksia {KauppanimEN} kanssa, kuten varfariini (vähentää veren hyytymistä), suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet, fenytoiini (epilepsialääke) ja mahahappolääkkeet eli antasidit (aluminiumia tai magnesiumia sisältävät ruoansulatushäiriöiden lääkkeet).

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, koska niillä voi olla yhteisvaikutuksia.

{KAUPPANIMI} 40 mg -tablettien otto ruuan ja juoman kanssa

Greippimehu

Nauti greippimehua enintään yksi tai kaksi pientä lasillista päivää kohti, koska suuret määrät greippimehua voivat muuttaa {KAUPPANIMEN} vaikutuksia.

Alkoholi

Vältä alkoholin liiallista käyttöä tämän lääkehoidon aikana. Katso lisätietoja kohdasta 2 ”Ennen kuin otat {KAUPPANIMI} 40 mg -tabletteja”.

Raskaus

Älä ota {KAUPPANIMEÄ}, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai yrität tulla raskaaksi. Jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen, käytä asianmukaista raskauden ehkäisyä.

Kysy lääkäritäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Imetys

Älä ota {KAUPPANIMEÄ}, jos imetät.

Kysy lääkäritäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja, jos tämä lääke vaikuttaa ajokykyysi. Älä käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos tämä lääke vaikuttaa kykyysi käyttää niitä.

3. MITEN {KAUPPANIMI} 40 mg -tabletteja OTETAAN

{KAUPPANIMEN} tavanomainen aloitusannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Lääkärisi voi tarvittaessa suurentaa annostusta, kunnes saat tarvitsemasi annoksen. Lääkäri tekee muutoksia annostukseen korkeintaan neljän viikon välein. {KAUPPANIMEN} enimmäisannos on 80 mg kerran vuorokaudessa.

Ota {KAUPPANIMI}-tabletit kokonaisina suun kautta veden kera. Voit ottaa tabletit mihin vuorokaudenaikaan tahansa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Yritä kuitenkin ottaa tablettisi joka päivä samaan aikaan.

Ota {KAUPPANIMI} 40 mg -tabletteja juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäritäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Lääkäri kehottaa sinua aloittamaan ennen tätä lääkettä vähäkolesterolisen ruokavalion: jatka tätä ruokavaliota myös {KAUPPANIMI} 40 mg -hoidon aikana.

Lääkärisi arvioi, kuinka pitkään tarvitset {KAUPPANIMI} 40 mg -hoitoa.

Käänny lääkärisi puoleen, jos sinusta tuntuu, että {KAUPPANIMI} 40 mg -tablettien vaikutus on liian voimakas tai liian heikko.

Jos otat enemmän {KAUPPANIMI} 40 mg -tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian monta {KAUPPANIMI} 40 mg -tablettia (enemmän kuin tavanomaisen vuorokausiannoksesi), ota yhteys lääkäriisi tai lähimpään sairaalaan ohjeita varten.

Jos unohdat ottaa {KAUPPANIMI} 40 mg -tabletteja

Jos unohdit ottaa annoksen, ota seuraava annoksesi oikeaan aikaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat {KAUPPANIMI} 40 mg -tablettien oton

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös {KAUPPANIMI} 40 mg -tabletit voivat aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Seuraavat haittavaikutukset ovat tärkeitä ja vaativat välitöntä toimintaa, jos sinulla ilmenee niitä:

- Angioneuroottinen edeema (kasvojen, kielen ja henkitorven turvotus, mikä voi aiheuttaa merkittäviä hengitysvaikeuksia). Tämä on hyvin harvinainen reaktio, joka voi kuitenkin ilmetessään olla vakava. Ota heti yhteys lääkäriisi, jos sinulla ilmenee tällainen reaktio.
- Joillakin potilailla on ilmennyt lihasten kuihtumista tai lihastulehdus. Joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa tällainen reaktio on edennyt vakavaksi, jopa henkeä uhkaavaksi tilaksi (rabdomyolyyysi). Jos sinulla ilmenee lihasheikkoutta, -arkuutta tai -kipua, ja erityisesti jos

samaan aikaan tunnet itsesi huonovointiseksi tai sinulla on korkea kuume, lopeta {KAUPPANIMI} 40 mg -tablettien ottaminen ja ota heti yhteys lääkäriisi.

Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia, joita esiintyy harvemmallakin yhdellä {KAUPPANIMEÄ} käyttävällä potilaalla kymmenestä tuhannesta (eli näitä haittavaikutuksia ei odoteta ilmaantuvan 9 999:llä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta), ovat:

- Odottamaton tai epätavallinen verenvuoto tai mustelmien muodostuminen voi viitata maksavaivaan. Käänny lääkärisi puoleen mahdollisimman pian.

{KAUPPANIMEN} aiheuttamia muita haittavaikutuksia:

Kuten kaikki lääkkeet, myös {KAUPPANIMI} voi joskus aiheuttaa haittavaikutuksia joillekin yksilöille. Yleisiä haittavaikutuksia, joita esiintyy vähintään sadalla {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta (eli näitä haittavaikutuksia ei odoteta ilmaantuvan 9 900:llä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta), ovat:

- Pahoinvointi, vatsakipu, ummetus, ilmavaivat, ruoansulatushäiriöt, päänsärky, lihaskipu, heikkous, ripuli, unettomuus, heitehuimaus, rintakipu, allergiset reaktiot, puutuminen, nivelkipu ja selkäkipu, voimattomuus, ääreisturvotus, kutina.

Myös muita, melko harvinaisia haittavaikutuksia on esiintynyt joillakin {KAUPPANIMEÄ} tai muita samankaltaisia lääkkeitä käyttäneillä potilailla. Kaikkia näitä vaikutuksia ei välttämättä ole yhdistetty näiden lääkkeiden käyttöön. Melko harvinaisia haittavaikutuksia, joita esiintyy harvemmallakin yhdellä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta (eli näitä haittavaikutuksia ei odoteta ilmaantuvan 9 900:llä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta), ovat:

- Ruokahaluttomuus, sormien ja varpaiden puutuminen tai kihelmöinti, oksentelu, ihottuma, lihaskrampit, odottamaton verenvuoto tai mustelmien muodostuminen, korvien ja/tai pään soiminen, painonnousu, muistinmenetys, nokkosihottuma, huonovointisuus, impotenssi, hiustenlähtö, haimatulehdus (aiheuttaa vatsakipua).

Harvinaisia haittavaikutuksia, joita esiintyy harvemmallakin yhdellä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta (eli näitä haittavaikutuksia ei odoteta ilmaantuvan 9 990:llä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta), ovat:

- Ihon heikentynyt tunto kevyelle kosketukselle tai kivulle, lihasarkuus, rakkuloiva ihottuma, ääreisturvotus (esim. nilkkojen turvotus), maksatulehdus, keltaisuus (ihon ja silmänvalkuaisten kellertyminen), rhabdomyolyyysi (vakava lihaskipu ja -heikkous, usein myös kuumetta).

Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia esiintyy harvemmallakin yhdellä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta (eli näitä haittavaikutuksia ei odoteta ilmaantuvan 9 999:llä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta), ovat:

- Angioneuroottinen edeema (kasvojen, kielen ja henkitorven turvotus, mikä voi aiheuttaa merkittäviä hengitysvaikeuksia), Stevens-Johnsonin oireyhtymä (vakava sairaus, jossa muodostuu rakkuloita ihoon, suuhun, silmien alueelle ja sukupuolielimiin), erythema multiforme (punoittava, läiskäinen ihottuma). Verensokeriarvojen suurenemista ja pienenemistä on myös todettu. (Jos sinulla on diabetes, seuraa verensokeriarvojasi tarkasti).

Jos sinulla ilmenee haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärillesi. Lääkärisi päättää tarvittavista toimenpiteistä.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi.

5. {KAUPPANIMI} 40 mg -TABLETTIEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä {KAUPPANIMI} 40 mg -tabletteja tablettipurkissa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (Käyt. viim.). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä {KAUPPANIMI} 40 mg -tabletteja, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteeseen ulkonäössä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä {KAUPPANIMI} 40 mg sisältää

{KAUPPANIMEN} vaikuttava aine on atorvastatiini. Yksi tabletti sisältää 40 mg atorvastatiinia atorvastatiinikalsiumtrihydraattina.

{KAUPPANIMI} 40 mg -tabletit sisältävät myös seuraavat apuaineet: kalsiumkarbonaatti, mikrokiteinen selluloosa, laktoosi, kroskarmelloosinatrium, polysorbaatti 80, hydroksipropyyliselluloosa ja magnesiumstearaatti.

{KAUPPANIMI} 40 mg -tablettien kalvopäällyste sisältää hypromelloosia, makrogoli 8000:tta, titaanidioksidia (E171), talkkia, simetikonia, makrogolistearaattia, sorbiinihappoa ja kandelillavahaa.

{KAUPPANIMI} 40 mg -tablettien kuvaus ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset {KAUPPANIMI} 40 mg -tabletit ovat valkoisia ja soikeita, ja niiden toiselle puolelle on painettu 40 ja toiselle puolelle PD 157.

{KAUPPANIMI} 40 mg -tabletteja on saatavana läpipainopakkauksissa, joissa on 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 kalvopäällysteistä tablettia, ja sairaalapakkauksissa, joissa on 200 (10 x 20) tai 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

<[täytetään kansallisesti]>

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti]>

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Tämä lääkevalmiste on saanut myyntiluvan Euroopan talousalueen jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

Alankomaat Lipitor

Belgia Lipitor

Espanja Zarator

Italia Xarator

Itävalta Sortis

Kreikka Lipitor

Luxemburg Lipitor

Portugali	Zarator
Ruotsi	Lipitor
Saksa	Sortis
Suomi	Lipitor
Tanska	Zarator

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

<[täytetään kansallisesti]>

PAKKAUSSELOSTE

{KAUPPANIMI} 80 mg kalvopäällysteinen tabletti

Atorvastatiinikalsium

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti]>

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin 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 selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä {KAUPPANIMI} 80 mg on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin otat {KAUPPANIMI} 80 mg -tabletteja
3. Miten {KAUPPANIMI} 80 mg -tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. {KAUPPANIMI} 80 mg -tablettien säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ {KAUPPANIMI} 80 mg ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

{KAUPPANIMI} kuuluu lääkeaineryhmään, jota kutsutaan statiineiksi. Statiinilääkkeillä säädelään veren lipidi(rasva)tasoja.

{KAUPPANIMEÄ} käytetään alentamaan veren rasvojen, eli kolesterolin ja triglyseridien, tasoja, silloin kun tätä ei ole saavutettu vähärasvaisella ruokavaliolla ja elintapamuutoksilla. Lääkäri voi määrätä {KAUPPANIMEÄ} sinulle myös silloin, jos riskisi saada sydäntauti on suurentunut normaaleista kolesterolitasoista huolimatta. Tavanomaista kolesterolitasoja alentavaa ruokavaliota on jatkettava myös hoidon aikana.

Kolesteroli on elimistön luonnollinen aine, joka on välttämätön normaalille kasvuille. Jos veressä on kuitenkin liikaa kolesterolia, se voi kertyä verisuonten seinämiin ja lopulta tukkia verisuonet. Tämä on yksi sydäntaudin yleisimmistä syistä. Kohonneiden kolesterolitasojen tiedetään suurentavan sydäntaudin riskiä. Muita sydäntautiriskiä suurentavia tekijöitä ovat korkea verenpaine, diabetes, painonnousu, liikunnan puute, tupakointi ja sydäntauti suvussa.

2. ENNEN KUIN OTAT {KAUPPANIMI} 80 mg -tabletteja

Älä ota {KAUPPANIMI} 80 mg -tabletteja

- jos olet allerginen (yliherkkä) {KauppanimELLE} 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 lisääntymiskykyinen nainen etkä käytä luotettavaa raskaudenehkäisyä
- jos olet raskaana, yrität tulla raskaaksi tai imetät
- jos sinulla on lihassairaus nimeltä myopatia (toistuvia tai selittämättömiä lihassärkyjä tai -kipuja)

Ole erityisen varovainen {KAUPPANIMI} 80 mg -tablettien suhteen

{KAUPPANIMI} ei ehkä sovi sinulle, jos

- sinulla on munuaisvaivoja
- sinulla on kilpirauhasen vajaatoiminta (hypotyreoosi)
- sinulla on ollut toistuvia tai selittämättömiä lihassärkyjä tai -kipuja tai sinulla tai sukulaisellasi on ollut lihasvaivoja
- sinulla on ollut lihasvaivoja aiemman veren rasvatasoja alentavan lääkehoidon (esim. muiden statiini- tai fibraattilääkkeiden käytön) yhteydessä
- käytät säännöllisesti runsaasti alkoholia
- sinulla on ollut jokin maksasairaus
- olet yli 70-vuotias
- lääkärisi on kertonut sinulle, että elimistösi ei siedä tiettyjä sokerityyppejä. Keskustele tällöin lääkärisi kanssa, ennen kuin otat tätä lääkevalmistetta.

Jos jokin edellä mainituista kohdista koskee sinua, lääkärisi on tehtävä sinulle ennen {KAUPPANIMI}-hoidon aloittamista ja mahdollisesti myös sen aikana verikoe; sen avulla voidaan ennustaa riskiäsi saada lihaksiin kohdistuvia haittavaikutuksia.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen otto

Joillakin lääkkeillä voi olla yhteisvaikutuksia {KAUPPANIMEN} kanssa:

- immuunijärjestelmän toimintaa muuttavat lääkkeet, kuten syklosporiini
- tietyt antibiootit tai sienilääkkeet, kuten erytromysiini, klaritromysiini, ketokonatsoli, itrakonatsoli, rifampisiini
- muut veren rasvatasoja säätelevät lääkkeet, kuten gemfibrotsiili, muut fibraatit, nikotiinihappojohdokset, kolestipoli
- jotkut kalsiumsalpaajat, joilla hoidetaan rasisusrintakipua ja korkeaa verenpainetta, kuten nifedipiini; rytmihäiriölääkkeet, kuten digoksiini
- jotkut bentsodiatsepiinit, joilla hoidetaan mm. ahdistuneisuutta, kuten nefatsodoni
- proteaasinestäjät, joilla hoidetaan HIV:iä
- muut lääkkeet, joilla tiedetään olevan yhteisvaikutuksia {KauppanimEN} kanssa, kuten varfariini (vähentää veren hyytymistä), suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet, fenytoiini (epilepsialääke) ja mahahappolääkkeet eli antasidit (aluminiumia tai magnesiumia sisältävät ruoansulatushäiriöiden lääkkeet).

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, koska niillä voi olla yhteisvaikutuksia.

{KAUPPANIMI} 80 mg -tablettien otto ruuan ja juoman kanssa

Greippimehu

Nauti greippimehua enintään yksi tai kaksi pientä lasillista päivää kohti, koska suuret määrät greippimehua voivat muuttaa {KAUPPANIMEN} vaikutuksia.

Alkoholi

Vältä alkoholin liiallista käyttöä tämän lääkehoidon aikana. Katso lisätietoja kohdasta 2 ”Ennen kuin otat {KAUPPANIMI} 80 mg -tabletteja”.

Raskaus

Älä ota {KAUPPANIMEÄ}, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai yrität tulla raskaaksi. Jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen, käytä asianmukaista raskauden ehkäisyä.

Kysy lääkäritäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Imetys

Älä ota {KAUPPANIMEÄ}, jos imetät.

Kysy lääkäritäsi tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja, jos tämä lääke vaikuttaa ajokykyysi. Älä käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos tämä lääke vaikuttaa kykyysi käyttää niitä.

3. MITEN {KAUPPANIMI} 80 mg -tabletteja OTETAAN

{KAUPPANIMEN} tavanomainen aloitusannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Lääkärisi voi tarvittaessa suurentaa annostusta, kunnes saat tarvitsemasi annoksen. Lääkäri tekee muutoksia annostukseen korkeintaan neljän viikon välein. {KAUPPANIMEN} enimmäisannos on 80 mg kerran vuorokaudessa.

Ota {KAUPPANIMI}-tabletit kokonaisina suun kautta veden kera. Voit ottaa tabletit mihin vuorokaudenaikaan tahansa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa. Yritä kuitenkin ottaa tablettisi joka päivä samaan aikaan.

Ota {KAUPPANIMI} 80 mg -tabletteja juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista lääkäritäsi tai apteekistasi, mikäli olet epävarma.

Lääkäri kehottaa sinua aloittamaan ennen tätä lääkehoitoa vähäkolesterolisen ruokavalion: jatka tätä ruokavaliota myös {KAUPPANIMI} 80 mg -hoidon aikana.

Lääkärisi arvioi, kuinka pitkään tarvitset {KAUPPANIMI} 80 mg -hoitoa.

Käänny lääkärisi puoleen, jos sinusta tuntuu, että {KAUPPANIMI} 80 mg -tablettien vaikutus on liian voimakas tai liian heikko.

Jos otat enemmän {KAUPPANIMI} 80 mg -tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa liian monta {KAUPPANIMI} 80 mg -tablettia (enemmän kuin tavanomaisen vuorokausiannoksesi), ota yhteys lääkäriisi tai lähimpään sairaalaan ohjeita varten.

Jos unohdat ottaa {KAUPPANIMI} 80 mg -tabletteja

Jos unohdit ottaa annoksen, ota seuraava annoksesi oikeaan aikaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat {KAUPPANIMI} 80 mg -tablettien oton

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös {KAUPPANIMI} 80 mg -tabletit voivat aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Seuraavat haittavaikutukset ovat tärkeitä ja vaativat välitöntä toimintaa, jos sinulla ilmenee niitä:

- Angioneuroottinen edeema (kasvojen, kielen ja henkitorven turvotus, mikä voi aiheuttaa merkittäviä hengitysvaikeuksia). Tämä on hyvin harvinainen reaktio, joka voi kuitenkin ilmetessään olla vakava. Ota heti yhteys lääkäriisi, jos sinulla ilmenee tällainen reaktio.
- Joillakin potilailla on ilmennyt lihasten kuihtumista tai lihastulehdus. Joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa tällainen reaktio on edennyt vakavaksi, jopa henkeä uhkaavaksi tilaksi (rabdomyolyyysi). Jos sinulla ilmenee lihasheikkoutta, -arkuutta tai -kipua, ja erityisesti jos

samaan aikaan tunnet itsesi huonovointiseksi tai sinulla on korkea kuume, lopeta {KAUPPANIMI} 80 mg -tablettien ottaminen ja ota heti yhteys lääkäriisi.

Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia, joita esiintyy harvemmallakin yhdellä {KAUPPANIMEÄ} käyttävällä potilaalla kymmenestä tuhannesta (eli näitä haittavaikutuksia ei odoteta ilmaantuvan 9 999:llä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta), ovat:

- Odottamaton tai epätavallinen verenvuoto tai mustelmien muodostuminen voi viitata maksavaivaan. Käänny lääkäriisi puoleen mahdollisimman pian.

{KAUPPANIMEN} aiheuttamia muita haittavaikutuksia:

Kuten kaikki lääkkeet, myös {KAUPPANIMI} voi joskus aiheuttaa haittavaikutuksia joillekin yksilöille. Yleisiä haittavaikutuksia, joita esiintyy vähintään sadalla {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta (eli näitä haittavaikutuksia ei odoteta ilmaantuvan 9 900:llä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta), ovat:

- Pahoinvointi, vatsakipu, ummetus, ilmavaivat, ruoansulatushäiriöt, päänsärky, lihaskipu, heikkous, ripuli, unettomuus, heitehuimaus, rintakipu, allergiset reaktiot, puutuminen, nivelkipu ja selkäkipu, voimattomuus, ääreisturvotus, kutina.

Myös muita, melko harvinaisia haittavaikutuksia on esiintynyt joillakin {KAUPPANIMEÄ} tai muita samankaltaisia lääkkeitä käyttäneillä potilailla. Kaikkia näitä vaikutuksia ei välttämättä ole yhdistetty näiden lääkkeiden käyttöön. Melko harvinaisia haittavaikutuksia, joita esiintyy harvemmallakin yhdellä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta (eli näitä haittavaikutuksia ei odoteta ilmaantuvan 9 900:llä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta), ovat:

- Ruokahaluttomuus, sormien ja varpaiden puutuminen tai kihelmöinti, oksentelu, ihottuma, lihaskrampit, odottamaton verenvuoto tai mustelmien muodostuminen, korvien ja/tai pään soiminen, painonnousu, muistinmenetys, nokkosihottuma, huonovointisuus, impotenssi, hiustenlähtö, haimatulehdus (aiheuttaa vatsakipua).

Harvinaisia haittavaikutuksia, joita esiintyy harvemmallakin yhdellä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta (eli näitä haittavaikutuksia ei odoteta ilmaantuvan 9 990:llä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta), ovat:

- Ihon heikentynyt tunto kevyelle kosketukselle tai kivulle, lihasarkuus, rakkuloiva ihottuma, ääreisturvotus (esim. nilkkojen turvotus), maksatulehdus, keltaisuus (ihon ja silmänvalkuaisten kellertyminen), rabdomyolyyysi (vakava lihaskipu ja -heikkous, usein myös kuumetta).

Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia esiintyy harvemmallakin yhdellä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta (eli näitä haittavaikutuksia ei odoteta ilmaantuvan 9 999:llä {KAUPPANIMEÄ} käyttävästä kymmenestä tuhannesta potilaasta), ovat:

- Angioneuroottinen edeema (kasvojen, kielen ja henkitorven turvotus, mikä voi aiheuttaa merkittäviä hengitysvaikeuksia), Stevens-Johnsonin oireyhtymä (vakava sairaus, jossa muodostuu rakkuloita ihoon, suuhun, silmien alueelle ja sukupuolielimiin), erythema multiforme (punoittava, läiskäinen ihottuma). Verensokeriarvojen suurenemista ja pienenemistä on myös todettu. (Jos sinulla on diabetes, seuraa verensokeriarvojesi tarkasti).

Jos sinulla ilmenee haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärillesi. Lääkäri päättää tarvittavista toimenpiteistä.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi.

5. {KAUPPANIMI} 80 mg -TABLETTIEN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä {KAUPPANIMI} 80 mg -tabletteja tablettipurkissa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (Käyt. viim.). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Älä käytä {KAUPPANIMI} 80 mg -tabletteja, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä {KAUPPANIMI} 80 mg sisältää

{KAUPPANIMEN} vaikuttava aine on atorvastatiini. Yksi tabletti sisältää 80 mg atorvastatiinia atorvastatiinikalsiumtrihydraattina.

{KAUPPANIMI} 80 mg -tabletit sisältävät myös seuraavat apuaineet: kalsiumkarbonaatti, mikrokiteinen selluloosa, laktoosi, kroskarmelloosinatrium, polysorbaatti 80, hydroksipropyyliselluloosa ja magnesiumstearaatti.

{KAUPPANIMI} 80 mg -tablettien kalvopäällyste sisältää hypromelloosia, makrogoli 8000:ta, titaanidioksidia (E171), talkkia, simetikonaa, makrogolistearaattia ja sorbiinihappoa.

{KAUPPANIMI} 80 mg -tablettien kuvaus ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset {KAUPPANIMI} 80 mg -tabletit ovat valkoisia ja soikeita, ja niiden toiselle puolelle on painettu 80 ja toiselle puolelle PD 158.

{KAUPPANIMI} 80 mg -tabletteja on saatavana läpipainopakkauksissa, joissa on 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 kalvopäällysteistä tablettia, ja sairaalapakkauksissa, joissa on 200 (10 x 20) tai 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

<[täytetään kansallisesti]>

<[Ks liite I - täytetään kansallisesti]>

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Tämä lääkevalmiste on saanut myyntiluvan Euroopan talousalueen jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

Alankomaat Lipitor

Belgia Lipitor

Espanja Zarator

Italia Xarator

Itävalta Sortis

Kreikka Lipitor

Luxemburg Lipitor

Portugali	Zarator
Ruotsi	Lipitor
Saksa	Sortis
Suomi	Lipitor
Tanska	Zarator

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {pvm}

<[täytetään kansallisesti]>