1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atoris, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Atoris, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Atoris, 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Atoris, 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Atoris, 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Atoris, 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg ,20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg või 80 mg atorvastatiini (kaltsiumsoolana).
INN. *Atorvastatinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat.

	10 mg	20 mg	40 mg	30 mg	60 mg	80 mg
Laktoos (mg/tablett)	57,1	114,25	199,5	175	350	467

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.
10 mg tablett: valged, ümmargused, kergelt kumerad tabletid, mis on kaetud õhukese polümeerikattega.
20 mg tablett: valged, ümardused, kergelt kumerad tabletid, mis on kaetud õhukese polümeerikattega.
40 mg tablett: valged, ümardused, kergelt kaksikkumerad tabletid, mis on kaetud õhukese polümeerikattega.
30 mg tablett: Valge kuni peaaegu valge, ümmargune, kergelt kumer õhukese polümeerikattega tablett, kaldservadega ja diameetriga 9 mm.
60 mg tablett: Valge kuni peaaegu valge, ovaalne, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett, mõõtmetega 16 mm x 8,5 mm.
80 mg tablett: Valge kuni peaaegu valge, kapslikujuline, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett, mõõtmetega 18 mm x 9 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hüperkolesteroleemia
Primaarse hüperkolesteroleemia, sealhulgas heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia või kombineeritud (segatüüpi) hüperlipideemia (vastab Fredricksoni klassifikatsiooni järgi IIa ja IIb tüübile) ravi lisaks dieedile üldkolesterooli, LDL-kolesterooli, apolipoproteiin B ja triglütseriidide tõusnud tasemete langetamiseks täiskasvanutel, noorukitel ja üle 10-aastastel lastel, kui dieedi muutmine ja teised mittefarmakoloogilised meetmed ei ole andnud soovitud tulemusi.

Üldkolesterooli ja LDL-kolesterooli sisalduse langetamine homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga täiskasvanutel täiendavalt lipiidide sisaldust langetavatele teistele ravimeetoditele (nt LDL-aferees) või kui need ei ole kättesaadavad.

Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine
Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine esimese kardiovaskulaarse tüsistuse suure tekkeriskiga täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.1) osana teiste riskifaktorite korrigeerimise kompleksis.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Enne ravi alustamist Atoris'ega peab patsient olema standardsel kolesteroolisisaldust langetaval dieedil, mis peab jätkuma kogu Atoris-ravi ajal.

Annustamine peab olema individuaalne vastavalt LDL-kolesterooli (LDL-C algtasemele, ravi eesmärgile ja patsiendi ravivastusele.

Tavaline algannus on 10 mg üks kord ööpäevas. Annust võib muuta 4 nädala või pikemate intervallide järel. Maksimaalne annus on 80 mg üks kord ööpäevas.
Atorvastatiini päevaannus manustatakse korraga ükskõik millal päeva jooksul koos toiduga või ilma.

Primaarne hüperkolesteroleemia ja kombineeritud (segatüüpi) hüperlipideemia
Enamus patsiente reageerib tõhusalt Atoris'e annusele 10 mg üks kord ööpäevas. Ravivastus ilmneb 2 nädala jooksul ravi alustamisest, maksimaalne toime saabub 4 nädala jooksul. Ravivastus püsib pideva ravi korral.

Heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia
Ravi tuleb patsientidel alustada Atoris'e annusega 10 mg ööpäevas. Annustamine on individuaalne ja annust võib kohandada iga 4 nädala järel kuni annuseni 40 mg ööpäevas. Seejärel suurendatakse annust maksimaalselt 80 mg-ni ööpäevas või kombineeritakse atorvastatiini annuses 40 mg üks kord ööpäevas sapphapete sekvestrantidega.

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia
Saadaval on ainult piiratud andmed (vt lõik 5.1).

Atorvastatiini annus homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel on 10...80 mg ööpäevas. Atorvastatiini tuleb kasutada täiendava ravimina muu lipiidide sisaldust langetava ravi (nt LDL-aferees) korral või kui need ei ole kättesaadavad.

Kardiovaskulaarse tüsistuse ennetamine
Esmastes ennetusuuringutes kasutati annust 10 mg ööpäevas. Suuremaid annuseid võib vaja olla selleks, et saavutada (LDL)-kolesterooli sisaldus kehtivatele ravijuhistele vastaval tasemel.

Neerukahjustus
Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus
Atoris´t tuleb maksakahjustusega patsientidele manustada ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Atoris on vastunäidustatud ägeda maksahaigusega patsientidel (vt lõik 4.3)

Kasutamine eakatel patsientidel
Ravimi tõhusus ja ohutus üle 70-aastastel patsientidel on tavalise annustamise juures samasugune, kui üldisel populatsioonil.

Lapsed

Ravimit võivad lastele määrata ainult arstid, kellel on kogemusi laste hüperlipideemia ravis. Patsiente tuleb ravi edukuse hindamiseks regulaarselt uuesti üle vaadata.

10-aastastele ja vanematele patsientidele on atorvastatiini soovitatav algannus 10 mg ööpäevas koos annuse suurendamisega kuni 20 mg-ni ööpäevas. Lastel tuleb annust suurendada individuaalse vastuse ja talutavuse alusel. Ohutusteave laste kohta, keda on ravitud annustega üle 20 mg, mis vastab ligikaudu 0,5 mg kehakaalu kilogrammi kohta, on piiratud.

Kogemus ravimi kasutamise kohta lastel vanuses 6…10 aastat on piiratud (vt lõik 5.1). Atorvastatiin ei ole näidustatud alla 10-aastaste patsientide raviks.

Selle populatsiooni jaoks võivad olla sobivamad muud ravimvormid/tugevused.

Manustamisviis

Atoris on suukaudseks manustamiseks. Atorvastatiini ööpäevane annus manustatakse korraga, päeva jooksul, koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Atorvastatiin on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb:
- ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes
- äge maksahaigus või seerumi transaminaaside aktiivsuse ebaselge põhjusega püsiv tõus, mis ületab 3 korda normi ülemise piiri
- raseduse ajal, rinnaga toitmise ajal ja fertiilses eas naised, kes ei kasuta tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Toime maksale
Enne ravi alustamist ning perioodiliselt ravi käigus tuleb kontrollida maksafunktsiooni näitajaid. Patsientidel, kellel tekivad maksakahjustusele viitavad nähud või sümptomid, tuleb kohe kontrollida maksafunktsiooni näitajaid. Transaminaaside aktiivsuse tõusu korral tuleb patsienti jälgida kuni vastavate analüüside normaliseerumiseni. Kui transaminaaside aktiivsuse tõus püsib 3 või enam korda üle normi ülemise piiri (ULN), on näidustatud annuse vähendamine või Atorisé ravi katkestamine (vt lõik 4.8).
Atoris´t tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kes tarvitavad väga palju alkoholi ja/või kellel on varem esinenud maksahaigust.

Insuldi ennetamine kolesteroolitaseme agressiivse langetamise teel (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)*)
Insuldi alatüüpide *hilisem* analüüs ilma südame koronaarhaiguseta (*Coronary Heart Disease (CHD)*) patsientidel, kellel oli hiljuti olnud insult või transitoorne isheemia atakk (*transient ischemic attack (TIA)*), näitas, et võrreldes platseeboga esines hemorraagilist insulti rohkem neil, kellel alustati ravi 80 mg atorvastatiiniga. Uuringusse lülitamisel oli eriti märgatav suurenenud risk patsientidel, kellel oli varem esinenud hemorraagiline insult või lakunaarne ajuinfarkt. Varasema hemorraagilise insuldiga või lakunaarse ajuinfarktiga patsientidel on 80 mg atorvastatiini manustamise riski/kasu suhe ebaselge ja enne ravi alustamist tuleb hoolikalt mõelda võimaliku hemorraagilise insuldi tekkeohu peale (vt lõik 5.1).

Toimed skeletilihastele
Nagu teisedki HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, võib atorvastatiin harvadel juhtudel mõjutada lihaseid ning põhjustada müalgiat, müosiiti ja müopaatiat, mis võib üle minna rabdomüolüüsiks, potentsiaalselt eluohtlikuks seisundiks, mida iseloomustavad märgatavalt tõusnud kretiinkinaasi CK tasemed (>10 korda üle normi ülemise piiri), müoglobineemia ja müoglobinuuria, mis võivad põhjustada neerupuudulikkust.

Enne ravi

Patsientidel, kellel on eelsoodumus rabdomüolüüsi tekkimiseks, tuleb atorvastatiini kasutada ettevaatusega. Enne statiinravi alustamist tuleb mõõta kreatiinkinaasi (CK) taset järgmistes olukordades:

- neerukahjustus
- hüpotüreoidism
- pärilike lihashaiguste esinemine isiklikus või perekonna anamneesis
- varem esinenud lihastoksilisus statiinide või fibraatide kasutamisel
- varasem maksahaigus ja/või kui tarvitatakse väga palju alkoholi
- eakatel patsientidel (>70-aastastel) tuleb rabdomüolüüsi soodustavate faktorite olemasolu korral samuti kaaluda selle näitaja määramise vajadust
- olukorrad, kus CK taseme tõus plasmas võib ilmneda, nt koostoimed (vt lõik 4.5) ja eripopulatsioonid sealhulgas geneetilised alarühmad (vt lõik 5.2).

Eespool nimetatud juhtudel tuleb hinnata ravist saadava võimaliku kasu ja riski suhet ning soovitatav on kliiniline jälgimine.
Kui CK tasemed on ravi alustamisel oluliselt tõusnud (>5 korda üle normi ülemise piiri), ei tohi ravi alustada.

Kreatiinkinaasi määramine
Kreatiinkinaasi (CK) ei ole mõtet määrata pärast pingutavat füüsilist koormust või mõne muu seisundi korral, millega kaasneb tõenäoliselt CK sisalduse suurenemine plasmas, sest see muudab tulemuste interpreteerimise keeruliseks. Kui CK sisaldus on enne ravi alustamist oluliselt suurenenud (>5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb tulemuste kinnitamiseks sisaldust süstemaatiliselt uuesti mõõta järgneva 5...7 päeva jooksul.

Ravi ajal

- Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid otsekohe arstile, kui neil tekib lihasvalu, krambid või nõrkus, eriti kui sellega kaasneb halb enesetunne või palavik.
- Kui sellised sümptomid tekivad patsiendil atorvastatiinravi ajal, tuleb määrata CK sisaldus. Kui leitakse, et CPK sisaldus on oluliselt suurenenud (>5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb ravi katkestada.
- Kui lihassümptomid on rasked ja häirivad igapäevaelu, isegi kui CK sisaldus on ≤5 korda üle normi ülemise piiri, tuleb kaaluda ravi katkestamist.
- Kui sümptomid taanduvad ja CK tasemed normaliseeruvad, võib kaaluda atorvastatiini või mõne teise statiini taasmanustamist, väikseima annusega ja hoolika arstliku järelevalve all.
- Atorvastatiini manustamine tuleb lõpetada, kui tekib CK sisalduse kliiniliselt oluline suurenemine (>10 korda üle normi ülemise piiri) või kui diagnoositakse või kahtlustatakse rabdomüolüüsi.

<u>*Samaaegne ravi teiste ravimitega*</u>
Rabdomüolüüsi tekkimise risk suureneb atorvastatiini manustamisel koos teatud ravimitega, mis võivad atorvastatiini plasmakontsentratsiooni suurendada, nagu CYP3A4 tugevad inhibiitorid või transportvalgud (nt tsüklosporiin, telitromütsiin, klaritromütsiin, delavirdiin, stiripentool, ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, posakonasool ja HIV-proteaasi inhibiitorid kaasa arvatud ritonaviir, lopinaviir, atasanaviir, indinaviir, darunaviir ja teised). Müopaatia tekkeoht võib suureneda ka samaaegsel gemfibrosiili ja teiste fibriinhappe derivaatide,erütromütsiini, niatsiini ja esetimiibi samaaegsel manustamisel. Võimalusel tuleb nende ravimite manustamise asemel kaaluda alternatiivseid ravimeetodeid (koostoime puudub).

Kui nende ravimite manustamine koos atorvastatiiniga on vajalik, tuleb hoolikalt kaaluda kombineeritud ravi kasu ja riski suhet. Kui patsiendid kasutavad ravimeid, mis suurendavad vereplasma atorvastatiinisisaldust, soovitatakse kasutada atorvastatiini väiksemat maksimaalset annust. Lisaks potentsiaalsete CYP3A4 inhibiitorite puhul, tuleks kaaluda atorvastatiini madalama algannuse kasutamist ning soovitatav on nende patsientide asjakohane kliiniline jälgimine (vt lõik 4.5).

Atorvastatiini ei soovitata kasutada koos fusidiinhappega, seetõttu võib kaaluda atorvastatiini ajutist katkestamist ravi ajal fusidiinhappega (vt lõik 4.5).

Interstitsiaalne kopsuhaigus
Ravi korral mõnede satiinidega on erandjuhtudel teatatud kõrvaltoimena interstitsiaalset kopsuhaigust esinemisest, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.8). Sümptomitena võivad olla düspnoe, mitteproduktiivne köha ja häired tervise üldseisundis (väsimus, kaalulangus ja palavik). Interstitsiaalse kopsuhaiguse kahtluse korral patsiendil on vajalik katkestada ravi statiinidega.

Lapsed
Ohutust laste arengule ei ole tõestatud (vt lõik 4.8).

Suhkrutõbi
Mõned tõendid viitavad sellele, et statiinid kui klass tõstavad veresuhkru taset ning mõningatel patsientidel, kellel on suur oht diabeedi tekkeks võib tekkitada hüperglükeemia tase, kus on vajalik diabeedi jälgimine. See oht on väljatoodud statiinide kasutamise vaskulaarse riski vähenemise tõttu ja seetõttu et tohiks olla statiinravi lõpetamise põhjuseks. Riskigrupi patsientide (tühja kõhuga glükoos 5,6-6,9 mmol/L, BMI> 30 kg/m^2, tõusnud triglütseriidid, kõrge vererõhk), tuleb jälgida nii kliiniliselt ja biokeemiliselt vastavalt riiklikele juhistele.

Ravim sisaldab laktoosi. Patsiendid, kes põevad harvaesinevat pärilikku galaktoositalumatust, laktaasidefitsiiti või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni, ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegselt kasutatud ravimite toime atorvastatiinile

Atorvastatiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) vahendusel ja on substraat proteiinide transpordil nagu maksa tagasihaarde transporter OATP1B1. Kui atorvastatiini manustatakse koos tsütokroom CYP3A4 inhibiitoritega või transportvalkudega,võib atorvastatiini plasmakontsentratsioon suureneda ja müopaatia risk tõusta. Risk võib tõusta atorvastatiini koosmanustamisel ka teiste ravimitega, milledel on potentsiaal esile kutsuda müopaatiat, nagu fibriinhappe derivaadid ja esetimiib (vt lõik 4.4).

CYP3A4 inhibiitorid
Tugevatel CYP3A4 inhibiitoritel on võime tekitada atorvastatiini kontsentratsiooni märkimisväärset tõusu (vt Tabel 1 ja täpsem teave allpool). Samaaegset manustamist tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt tsüklosporiin, telitromütsiin, klaritromütsiin, delavirdiin, stiripentool, ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, posakonasool ja HIV-proteaasi inhibiitorid kaasa arvatud ritonaviir, lopinaviir, atasanaviir, indinaviir, darunaviir ja teised) tuleks, võimalusel, vältida. Juhul kui nende ravimite koosmanustamist ei saa vältida, on soovitav arvesse võtta atorvastatiini madalamat algannust ja maksimumannust ning vajalik on nende patsientide asjakohane kliiniline jälgimine (vt Tabel 1).

Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid (nt erütromütsiin, diltiaseem, verapamiil ja flukonasool) võivad tõsta atorvastatiini plasmakonsentratsiooni (vt Tabel 1). Erütromütsiini kasutamine kombinatsioonis statiinidega võib viia müopaatia tekkeriski suurenemisele. Koostoimeuuringuid toimete kohta amiodarooni või verapamiili suhtes atorvastatiiniga pole läbi viidud. Mõlemad amiodaroon ja verapamiil inhibeerivad CYP3A4 aktiivsust ja koosmanustamisel atorvastatiiniga võivad viia atorvastatiini taseme tõusule. Seetõttu on soovitav arvesse võtta madalamat atorvastiini maksimumannust ja asjakohane kliiniline monitooring patsientidel, kes kasutavad samaaegselt mõõdukaid CYP3A4 inibiitoreid. Asjakohane kliiniline monitooring on soovitatav peale inhibiitori esmase või järgnevate annuste kohandamist.

P4503A4 indutseerijad

Atorvastatiini ja tsütokroom P450 3A indutseerijate (nt efavirens, rifampitsiin, naistepuna) samaaegne manustamine võib vähendada atorvastatiini plasmakontsentratsiooni erinevas ulatuses. Rifampitsiini kahetise koostoimemehhanismi tõttu (tsütokroom P450 3A indutseerimine ja transporteri OATP1B1 maksarakkudesse haaramise inhibeerimine) soovitatakse atorvastatiini koos rifampitsiiniga manustada täpselt ühel ajal, sest atorvastatiini hilisemat manustamist pärast rifampitsiini manustamist on seostatud atorvastatiini plasmakontsentratsiooni märkimisväärse vähenemisega. Rifampitsiini toime atorvastatiini tasemesse hepatotsüütides on teadmata ja kui samaaegset manustamist ei saa vältida tuleb patsiente tõhususe suhtes hoolikalt jälgida.

Transportvalgu inhibiitorid
Transportvalkude inhibiitorid (nt tsüklosporiin) võivad tõsta atorvastatiini süsteemset ekspositsiooni (vt Tabel 1). Hepaatilise tagasihaarde transporterite toime atorvastatiini konsentratsioonile hepatotsüütides on teadmata. Kui samaaegset manustamist ei saa vältida, on soovitatav annuse vähendamine ja tõhususe kliiniline monitooring (vt Tabel 1).

Gemfibrosiil/fibraatide derivaadid
Monoteraapiat fibraatidega seostatakse aeg-ajalt lihastega seotud seisundite tekkimisega, sh rabdomüolüüs. Nende toimete tekkimise risk võib suureneda fibraatderivaatide koosmanustamisel atorvastatiiniga. Kui samaaegset manustamisi ei saa vältida, tuleb kasutada terapeutiliselt madalaimat atorvastatiini annust ja patsienti tuleb sobivalt jälgida (vt lõik 4.4).

Esetimiib
Esetimiibi monoteraapiat seostatakse lihastega seotud seisundite tekkimisega, sh rabdomüolüüs. Esetimiibi ja atorvastatiini samaaegsel kasutamisel võib nende seisundite tekkeoht seega suureneda. Soovitatav on nende patsientide asjakohane kliiniline jälgimine.

Kolestipool
Atorvastatiini manustamisel koos kolestipooliga vähenevad atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid (ligikaudu 25% võrra). Samas on atorvastatiini ja kolestipooli koosmanustamisel lipiide langetav toime tugevam kui kummagi ravimi eraldi manustamisel.

Fusidiinhape
Koostoimeuuringuid atorvastatiini ja fusidiinhappega ei ole läbi viidud. Nagu teiste statiinidega, on turuletulekujärgselt teatatud atorvastatiini ja fusidiinhappe üheaegsel koostarvitamisel lihastega seonduvatest tervisehäiretest, nagu rabdomüolüüs. Koostoimemehhanism ei ole teada. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja atorvastatiinravi ajutine katkestamine võib olla asjakohane.

Atorvastatiini toime samaaegsel manustamisel teiste ravimitega

Digoksiin
10 mg atorvastatiini ja digoksiini korduvannuste koosmanustamisel digoksiini tasakaalukontsentratsioon plasmas tõusis vähesel määral. Patsiente, kes võtavad digoksiini tuleb asjakohaselt monitoorida.

Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid
Atorvastatiini kasutamisel koos suukaudsete rasestumisvastaste preparaatidega suureneb noretindrooni ja etünüülöstradiooli kontsentratsioon plasmas.

Varfariin
Kliinilises uuringus patsientidel, kes said pikaaegset ravi varfariiniga, koosmanustatuna 80 mg atorvastatiiniga ööpäevas, kaasnes ravi esimesel 4 päeval kerge protrombiiniaja lühenemine ligikaudu 1,7 sekundit, mis normaliseerus atorvastatiin-ravi 15 päeva jooksul. Kuigi ainult väga harvadel juhtudel on teateid kliiniliselt olulistest antikoagulandi koostoimetest, tuleb patsientidel kes võtavad kumariini antikoagulante protrombiini aega määrata enne atorvastatiiniga ravi alustamist ja ravi alguses piisava sagedusega, tagamaks, et protrombiini ajas ei esine märkimisväärseid muutusi. Kui stabiilne protrombiini aeg on ükskord dokumenteeritud, on soovitatav patsientidel, kes võtavad

kumariini antikoagulante protrombiini aega teatud intervalli tagant mõõta. Kui atorvastatiini annust muudetakse või ravi lõpetatakse, tuleb sama protseduuri korrata. Patsientidel, kes ei võta antikoagulante ei ole atorvastatiin-ravi seostatud veritsusega või muutustega protrombiini ajas.

Tabel 1: Samaaegselt manustatavate ravimite toime atorvastatiini farmakokineetikale.

Samaaegselt manustatav ravimprepraraat ja annustamise režiim	Atorvastatiin		
	Annus (mg)	Muutus AUC[&]	Kliiniline soovitus[#]
Tipranaviir 500 mg 2 korda ööpäevas/ Ritonaviir 200 mg 2 korda ööpäevas, 8 päeva (14. kuni 21. päeval)	40 mg 1. päeval, 10 mg 20. päeval	↑ 9,4 korda	Kui koosmanustamine atorvastatiiniga on vajalik, mitte ületada 10 mg atorvastatiini ööpäevas. Soovitatav on patsientide kliiniline jälgimine.
Tsüklosporiin 5,2 mg/kg/päevas, ühtlase annusena	10 mg 1 kord ööpäevas, 28 päeva	↑ 8,7 korda	
Lopinaviir 400 mg 2 korda ööpäevas/ Ritonaviir 100 mg 2 korda ööpäevas, 14 päeva	20 mg 1 kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 5,9 korda	Kui koosmanustamine atorvastatiiniga on vajalik soovitatakse kasutada madalamat atorvastatiini säilitusannust. Kui atorvastatiini annus ületab 20 mg on soovitatav patsiente kliiniliselt jälgida.
Klaritromütsiin 500 mg 2 korda ööpäevas, 9 päeva	80 mg 1 kord ööpäevas, 8 päeva	↑ 4,4 korda	
Sakvinaviir 400 mg 2 korda ööpäevas/ Ritonaviir 300 mg 2 korda ööpäevas alates 5-7 päevast, tõsta 400 mg 2 korda ööpäevas alates 8 päevast), päevad 5-18, 30 min peale atorvastatiini manustamist	40 mg 1 kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 3,9 korda	Juhtudel kus koosmanustamine atorvastatiiniga on vajalik soovitatakse kasutada madalamat atorvastatiini säilitusannust. Kui atorvastatiini annus ületab 40 mg on soovitatav patsiente kliiniliselt jälgida.
Darunaviir 300 mg 2 korda ööpäevas / Ritonaviir 100 mg 2 korda ööpäevas, 9 päeva	10 mg 1 kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 3,3 korda	
Itrakonasool 200 mg 1 kord ööpäevas, 4 päeva	40 mg ühekordne annus	↑ 3,3 korda	
Fosamprenaviir 700 mg 2 korda ööpäevas/ Ritonaviir 100 mg 2 korda ööpäevas, 14 päeva	10 mg 1 kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 2,5 korda	
Fosamprenaviir 1400 mg 2 korda ööpäevas, 14 päeva	10 mg 1 kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 2,3 korda	
Nelfinaviir 1250 mg 2 korda ööpäevas, 14 päeva	10 mg 1 kord ööpäevas, 28 päeva	↑ 1,7 korda ^	Spetsiifiline soovitus puudub.
Greipfruudimahl, 240 ml 1 kord ööpäevas*	40 mg, ühekordne annus	↑ 37%	Ei ole soovitatav juua suurtes kogustes greipfruudimahla ja võtta atorvastatiini.

Diltiaseem 240 mg 1 kord ööpäevas, 28 päeva	40 mg, ühekordne annus	↑ 51%	Peale diltiaseemiga ravi alustamist või annuse kohandamist on soovitatav patsientide asjakohane kliiniline jälgimine.
Erütromütsiin 500 mg 4 korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg, ühekordne annus	↑ 33%^	Soovitatav on madalam maksimumannus ja patsientide kliiniline jälgimine.
Amlodipiin 10 mg, üksikannusena	80 mg, ühekordne annus	↑ 18%	Spetsiifiline soovitus puudub.
Tsimetidiin 300 mg 4 korda ööpäevas, 2 nädalat	10 mg 1 kord ööpäevas, 4 nädalat	□↓ vähem kui 1%^	Spetsiifiline soovitus puudub.
Magneesium- ja alumiinium-hüdroksiidide antatsiidisuspensioon, 30 ml 4 korda ööpäevas, 2 nädalat.	10 mg 1 kord ööpäevas, 4 nädalat	↓ 35%^	Spetsiifiline soovitus puudub.
Efavirens 600 mg 1 kord ööpäevas, 14 päeva	10 mg 3 päeva	↓ 41%	Spetsiifiline soovitus puudub.
Rifampiin 600 mg 1 kord ööpäevas, 7 päeva(koosmanustatuna)	40 mg, ühekordne annus	↑ 30%	Kui samaaegset manustamist ei saa vältida on soovitatav manustada atorvastatiini ja rifampitsiini üheaegselt, koos kliinilise jälgimisega.
Rifampiin 600 mg 1 kord ööpäevas, 5 päeva (eraldi annustena)	40 mg, ühekordne annus	↓ 80%	
Gemfibrosiil 600 mg 2 korda ööpäevas, 7 päeva	40 mg, ühekordne annus	↑ 35%	Soovitatav on madalam algannus ja patsientide kliiniline jälgimine.
Fenofibraat 160 mg 1 kord ööpäevas, 7 päeva	40 mg, ühekordne annus	↑ 3%	Soovitatav on madalam algannus ja patsientide kliiniline jälgimine.

[&] Andmed, mis on antud x-kordse muutusena on esitatud lihtsa suhtena koosmanustamisel ja manustatuna atorvastatiini üksi (nt 1-kord = ei muutu). Andmed tooduna % muutust esitavalt % erinevus relatiivselt atorvastatiinile üksi (nt 0% = ei muutu).

[#] Vt lõigud 4.4 ja 4.5 kliiniline olulisus.

***** Sisaldab ühte või enamat komponenti mis inhibeerib CYP3A4 ja võib tõsta plasmakonsentratsiooni ravimitel mida metaboliseeritakse CYP3A4 poolt. Ühe 240 ml klaasitäie greipfruudimahla joomine vähendab aktiivse ortohüdroksümetaboliidi AUC-d 20,4%. Suurte koguste greipfuudimahla joomine (ligikaudu 1,2 l ööpäevas 5 päeva jooksul) tõstis atorvastatiini AUC-d 2,5 korda ja aktiivset (atorvastatiin ja metaboliidid) AUC-d.

^ Üldine atorvastatiini ekvivalentsuse aktiivsus

Tõus on näidatud "↑", langus kui "↓"

Tabel 2: Atorvastatiini toime samaaegselt manustatavate ravimite farmakokineetikale

Atorvastatiin ja annustamis režiim	Samaaegselt manustatav ravim		
	Ravim/Annus (mg)	Muutus AUC[&]	Kliiniline soovitus
80 mg 1 kord ööpäevas, 10 päeva	Digoksiin 0,25 mg 1 kord ööpäevas, 20 päeva	↑ 15%	Patsiente kes võtavad digoksiini tuleb asjakohaselt jälgida.

40 mg 1 kord ööpäevas, 22 päeva	Suukaudsed kontraseptiivid 1 kord ööpäevas, 2 kuud - noretindroon 1 mg - etünüülöstradiool 35 mikrogrammi	↑ 28% ↑ 19%	Spetsiifiline soovitus puudub.
80 mg 1 kord ööpäevas, 15 päeva	Fenasoon, 600 mg ühekordne annus*	↑ 3%	Spetsiifiline soovitus puudub

& Andmed tooduna % muutust esitavalt % erinevus relatiivselt atorvastatiinile üksi (nt 0% = ei muutu).
* Atorvastatiin ja fenasooni korduvannuste koosmanustamisel oli väike või märkamatu toime fenasooni kliirensis.
Tõus on näidatud "↑", langus kui "↓"

Lapsed
Ravimite koostoimeuuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel. Koostoimete ulatus lastel ei ole teada. Laste puhul tuleb arvestada ülalmainitud täiskasvanute koostoimeid ja lõigus 4.4 toodud hoiatusi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised
Fertiilses eas naised peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3).

Rasedus
Atoris on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ohutus rasedatel naistel ei ole tõestatud. Kontrollitud kliinilisi uuringuid atorvastatiiniga ei ole rasedatel läbi viidud. Harva on teatatud kongenitaalsete anomaaliate tekkest peale intrauteriinselt HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite leidu. Loomkatsed on näidanud reproduktsiooni toksilisust. (vt lõik 5.3).

Atorvastatiin-ravi emal võib vähendada lootel mevalonaadi taset, mis on kolesterooli biosünteesi prekursor. Ateroskleroos on krooniline protsess ja tavapärane lipiidide taset langetava ravi ärajätmine raseduse ajal omab vähest mõju pikaajalise riskiga seotud primaarse hüperkolesteroleemia puhul.

Nendel põhjustel ei tohi Atoris´t kasutada rasedatel naistel, kes proovivad rasestuda või kahtlustavad rasedust. Ravi Atoris´ega tuleb raseduse ajaks katkestada, või kuni on selgeks tehtud, et naine ei ole rase (vt lõik 4.3).

Imetamine
Ei ole teada, kas atorvastatiin või tema metaboliidid imenduvad inimese rinnapiima. Rottidel on atorvastatiini plasmakonsentratsioon ja tema aktiivsed metaboliidid sarnased sellele, mis on piimas (vt lõik 5.3). Potentsiaalselt raskete kõrvaltoimete tõttu, naised kes võtavad Atoris´t ei tohi oma imikuid imetada (vt lõik 4.3). Atorvastatiin on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus
Loomkatsetes puudus atorvastatiinil toime isaste ja emaste fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Teadaolevalt ei oma Atoris märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Atorvastatiini platseebokontrollitud kliinilise uuringu andmetel, mille jooksul raviti 16 066 patsienti (8755 atorvastatiiniga, 7311 platseeboga) keskmiselt 53 nädala jooksul, katkestas kõrvaltoimete tõttu 5,2% patsientidest ravi atorvastatiiniga ja 4,0% patsientidest ravi platseeboga.

Põhinedes kliiniliste uuringute andmetel ja ulatuslikul turuletulekujärgsel kogemusel on järgnevas tabelis toodud atorvastatiini kõrvaltoimete profiil.

Kõrvaltoimete esinemissagedus liigitatakse järgnevalt: sage (≥1/100, <1/10); aeg-ajalt (≥1/1000, <1/100); harv (≥1/10000, <1/1000); väga harv (≤1/10000).

Infektsioonid ja infestatsioonid:
Sage: nasofarüngiit.

Vere ja lümfisüsteemi häired:
Harv: trombotsütopeenia.

Immuunsüsteemi häired:
Sage: allergilised reaktsioonid.
Väga harv: anafülaksia.

Ainevahetus- ja toitumishäired:
Sage: hüperglükeemia
Aeg-ajalt: hüpoglükeemia, kehakaalu tõus, anoreksia.

Psühhiaatrilised häired:
Aeg-ajalt: õudusunenäod, unetus.

Närvisüsteemi häired:
Sage: peavalu.
Aeg-ajalt: pearinglus, paresteesia, hüpesteesia, düsgeusia, amneesia.
Harv: perifeerne neuropaatia.

Silma kahjustused:
Aeg-ajalt: nägemise ähmastumine.
Harv: nägemishäired.

Kõrva ja labürindi kahjustused:
Aeg-ajalt: tinnitus.
Väga harv: kuulmiskaotus.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:
Sage: farüngolarüngeaalne valu, ninaverejooks.

Seedetrakti häired:
Sage: kõhukinnisus, kõhupuhitus, düspepsia, iiveldus, kõhulahtisus.
Aeg-ajalt: oksendamine, üla- ja alakõhu valu, röhatused, pankreatiit.

Maksa ja sapiteede häired:
Aeg-ajalt: hepatiit.
Harv: kolestaas.
Väga harv: maksapuudulikkus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:
Aeg-ajalt: nõgeslööve, nahalööbed, kihelus, alopeetsia.
Harv: angioneurootiline turse, bulloosne dermatiit koos multiformse erüteemiga, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs.

Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused:
Sage: müalgia, artralgia, jäsemete valu, lihasspasmid, liigeste turse, seljavalu.
Aeg-ajalt: kaelavalu, lihasväsimus.
Harv: müopaatia, müosiit, rabdomüolüüs, tendinopaatia mõnikord koos rebendiga.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:
Väga harv: günekomastia.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:
Aeg-ajalt: halb enesetunne, asteenia, valu rinnus, perifeerne turse, kurnatus, palavik.

Uuringud:
Sage: maksafunktsiooni analüüsides kõrvalekalded, kreatiinfosfokinaaside taseme tõus veres.
Aeg-ajalt: leukotsüütide esinemine uriinis.

Sarnaselt teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamisega on ka atorvastatiin raviga täheldatud seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemist. See oli tavaliselt kerge ja mööduv ega vajanud ravi katkestamist. Kliiniliselt oluline (>3 korda üle normi ülemise piiri) seerumi transaminaaside aktiivsuse tõus esines 0,8%-l patsientidel atorvastatiini puhul. See suurenemine oli annusest sõltuv ja kõikidel patsientidel mööduv.

2,5% patsientidest, kellele manustati atorvastiini kliinilistes uuringutes, täheldati nii nagu teistegi HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamisel seerumi kreatiinkinaasi (CK) aktiivsuse suurenemist rohkem kui 3 korda üle normi ülemise piiri. Suurenemist rohkem kui 10 korda üle normi ülemise piiri esines 0,4% atorvastatiiniga ravitud patsientidest (vt lõik 4.4).

Mõnede statiinide kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:
- Seksuaalfunktsiooni häired
- Depressioon
- Üksikjuhtudel interstitsiaalne kopsuhaigus, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4).
- Diabeet: Esinemissagedus sõltub riskifaktorite (tühja kõhu vereglükoos ≥ 5,6 mmol/l, kehamassiindeks rohkem kui 30 kg/m^2, kõrgenenud triglütseriidide tase, anamneesis hüpertensioon) olemasolust või puudumisest.

Lapsed
Kliinilise ohutuse andmebaasis sisalduvad andmed 249 lapse kohta, kes said atorvastatiini, nende hulgas 7 patsienti, kes olid alla 6 aasta vanused; 14 patsienti, kes olid vanuses 6…9 aastat ja 228 patsienti vanuses 10…17 aastat.
Närvisüsteemi häired:
Sage: peavalu

Seedetrakti häired:
Sage: kõhuvalu

Uuringud:
Sage: alaniinaminotransferaasi tõus, vere kreatiinfosfokinaasi tõus.

Olemasolevate andmete alusel oletatakse, et kõrvaltoimete sagedus, tüüp ja raskusaste lastel on samasugused kui täiskasvanutel. Käesoleval hetkel on kogemused seoses pikaajalise ohutusega lastel piiratud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine
Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Atorvastatiini üleannustamise puhul ei ole spetsiifilist ravi. Üleannustamise korral tuleks patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajadusel rakendada üldisi toetavaid meetmeid. Tuleb teostada maksafunktsiooni analüüse ja jälgida seerumi CK tasemeid. Ulatusliku seondumise tõttu plasmavalkudega ei ole oodata, et hemodialüüs atorvastatiini kliirensit oluliselt suurendaks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Lipiidisisaldust muutvad ained, HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorid, ATC-kood: C10AA05

Atorvastatiin on HMG-CoA reduktaasi selektiivne konkureeriv inhibiitor. HMG-CoA reduktaas on ensüüm, mis reguleerib 3-hüdroksü-3-metüülglutarüülkoensüümi A steroolide (sh kolesterool) eelühendiks mevalonaadiks muutumise kiirust. Maksas muudetakse triglütseriidid ja kolesterool väga madala tihedusega lipoproteiinideks (VLDL) ja vabastatakse plasmas transportimiseks perifeersetesse kudedesse. Madala tihedusega lipoproteiinid (LDL) moodustuvad VLDL-ist ja kataboliseeritakse eeskätt LDL-i suhtes kõrge afiinsusega retseptorite poolt (LDL-retseptor).
Atorvastatiin vähendab kolesterooli kontsentratsiooni plasmas ja lipoproteiinide kontsentratsiooni seerumis, inhibeerides HMG-CoA reduktaasi ja seejärel kolesterooli biosünteesi maksas ning suurendades maksas rakkude pinnal LDL-retseptorite arvu LDL-i haarde ja katabolismi suurendamiseks.
Atorvastatiin vähendab LDL-i produktsiooni ja LDL-i partiklite arvu. Atorvastatiini manustamisel suureneb tugevalt ja püsivalt LDL-retseptorite aktiivsus, millega kaasneb veres ringlevate LDLpartiklite omaduste soodne muutumine. Atorvastatiin on tõhus LDL-C vähendamisel homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel, populatsioonil, kes tavaliselt ei reageeri ravile lipiidide sisaldust vähendavate ravimitega.
Annuse-vastuse uuringus on näidatud, et atorvastatiin vähendab lipiidide kontsentratsiooni järgmiselt: üldkolesterool (30%...46%), LDL-C (41%...61%), apolipoproteiin B (34%...50%) ja triglütseriidid (14%...33%) ning suurendab samal ajal HDL-C ja apolipoproteiin A-1 kontsentratsiooni. Need tulemused on ühesugused nii heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga kui ka hüperkolesteroleemia mitteperekondlike vormidega ja segatüüpi hüperlipideemiaga patsientidel, samuti insuliinsõltumatu suhkurtõvega patsientidel.
On tõestatud, et üldkolesterooli ja apolipoproteiin B kontsentratsiooni vähenemine vähendab kardiovaskulaarsete tüsistuste ja kardiovaskulaarse suremuse riski.

<u>Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia</u>
8 nädalases avatud mitmekeskuselises ravimi tasuta kasutamise uuringus valikuliselt pikendatud faasis kaasati 335 patsienti, kellest 89-l oli diagnoositud homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia. Nendel 89-l patsiendil oli LDL-C üldine vähenemine ligikaudu 20%. Atorvastatiini manustati annuses 80 mg/päevas.

<u>Ateroskleroos</u>
Uuringus Reversing Atherosclerosis with Aggresssive Lipid Lowering (REVERSAL) hinnati südame isheemiatõvega patsientidel lipiidide intensiivse langetamise 80 mg atorvastatiiniga ja lipiidide standardse langetamise 40 mg pravastatiiniga toimet koronaarateroskleroosile angiograafia ajal intravaskulaarse ultraheliuuringuga (intravascular ultrasound, (IVUS)). Selles randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises kontrollitud kliinilises uuringus viidi IVUS läbi 502 patsiendil uuringu alguses ja 18 kuu pärast. Atorvastatiinirühmas (n=253) ei esinenud ateroskleroosi progresseerumist.
Keskmine protsentuaalne muutus võrreldes esialgsega kogu ateroomi mahus (primaarne uuringu kriteerium) oli -0,4% (p=0,98) atorvastatiinirühmas ja +2,7% (p=0,001) pravastatiinirühmas (n=249).

Võrreldes pravastatiiniga olid atorvastatiini toimed statistiliselt olulised (p=0,02). Lipiidide intensiivse langetamise toimet kardiovaskulaarsetele tulemusnäitajatele (st revaskulariseerimise vajadus, mittefataalne müokardiinfarkt, koronaarne surm) selles uuringus ei vaadeldud. Atorvastatiinirühmas vähenes LDL-C keskmise väärtuseni 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) algsest väärtusest 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) ning pravastatiinirühmas vähenes LDL-C keskmise väärtuseni 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) algsest väärtusest 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ±26) (p<0,0001). Atorvastatiin langetas oluliselt ka keskmist TC taset 34,1% (pravastatiin: -18,4%, p<0,0001), keskmist TG taset 20% (pravastatiin: -6,8%, p <0,0009) ja keskmist apolipoproteiin B taset 39,1% (pravastatiin: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatiin tõstis keskmist HDL-C taset 2,9% võrra (pravastatiin: +5,6%, p=ei ole oluline). Atorvastatiinirühmas esines keskmine CRP 36,4%-line vähenemine võrreldes 5,2%-lise vähenemisega pravastatiinirühmas (p<0,0001). Uuringu tulemused saadi annusega 80 mg. Seepärast ei saa neid ekstrapoleerida väiksematele annustele.
Mõlema ravirühma ohutuse ja talutavuse profiilid olid võrreldavad.

Selles uuringus ei vaadeldud lipiidide intensiivse langetamise toimet peamistele kardiovaskulaarsetele tulemusnäitajatele. Seetõttu ei ole teada nende kliiniline tähtsus seoses primaarsete ja sekundaarsete kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamisega.

Äge koronaarsündroom
MIRACL-i uuringus on 80 mg atorvastatiini hinnatud 3086 ägeda koronaarsündroomiga (mitte-Q-saki müokardiinfarkt või ebastabiilne stenokardia) patsiendil (atorvastatiin n=1538; platseebo n=1548). Ravi alustati ägedas faasis pärast hospitaliseerimist ja see kestis 16 nädalat. Ravi atorvastatiiniga annuses 80 mg/päevas pikendas aega kombineeritud esmase lõpp-punkti saabumiseni, mida defineeriti kui surma ükskõik millisel põhjusel, mittefataalset müokardiinfarkti, elustatud südameseiskust või stenokardiat müokardi isheemia nähtudega, mis vajas hospitaliseerimist. Risk vähenes 16% võrra (p=0,048). See oli peamiselt põhjustatud 26%-lisest taashospitaliseerimise vähenemisest müokardi isheemia nähtudega stenokardia tõttu (p=0,018). Teised sekundaarsed tulemusnäitajad ei olnud statistiliselt olulised (üldiselt: platseebo 22,2%, atorvastatiin 22,4%).

Atorvastatiini ohutusprofiil MIRACL-i uuringus vastas sellele, mis on kirjeldatud lõigus 4.8.

Kardiovaskulaarse tüsistuse ennetamine
Atorvastatiini toimet fataalsele ja mittefataalsele südame isheemiatõvele hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm* (ASCOT-LLA). Patsiendid olid hüpertensiivsed, vanuses 40...79 aastat, kes ei olnud varem põdenud müokardiinfarkti ega saanud stenokardiaravi ja kelle TC tase oli ≤6,5 mmol/l (251 mg/dl). Lisaks oli kõikidel patsientidel vähemalt kolm järgmistest eelnevalt määratletud kardiovaskulaarsetest riskifaktoritest: meessugu, vanus ≥55, suitsetamine, diabeet, enneaegse südame isheemiatõve (CHD) esinemine esimese astme sugulasel, TC : HDL-C>6, perifeersete veresoonte haigus, vasaku vatsakese hüpertroofia, varasem tserebrovaskulaarne tüsistus, spetsiifilised kõrvalekalded EKG-s, proteinuuria/albuminuuria. Mitte kõik uuringusse hõlmatud patsiendid ei omanud hinnanguliselt suurt riski esimese kardiovaskulaarse tüsistuse tekkimiseks.

Patsiendid said hüpertensioonivastast ravi (kas amlodipiinil või atenoloolil põhineva skeemi järgi) ja kas atorvastatiini 10 mg päevas (n=5168) või platseebot (n=5137).

Atorvastatiini toime absoluutse ja suhtelise riski vähendamisel oli järgmine:

Tüsistus	Suhtelise riski vähenemine (%)	Tüsistuste arv (Atorvastatiin *vs* platseebo	Absoluutse riski vähenemine 1 (%)	(p väärtus)

Fataalne CHD pluss mittefataalne MI	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Üldised kardiovaskulaarsed tüsistused ja revaskularisatsiooniprotseduurid	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Üldised koronaarsed tüsistused	29%	178 vs 247	1,4%	0,0006

[1]Põhinedes 3,3-aastase jälgimisperioodi jooksul esinenud tüsistuste esinemismäärade erinevusel. CHD=südame isheemiatõbi; MI=müokardiinfarkt.

Üldine suremus ja kardiovaskulaarne suremus ei vähenenud märkimisväärselt (185 vs 212 juhtu, p=0,17 ja 74 vs 82 juhtu, p=0,51). Alarühma analüüsimisel soo alusel (81% mehed, 19% naised) täheldati atorvastatiini kasulikku toimet meestel, kuid mitte naistel, mis võis olla tingitud tüsistuste väiksemast esinemissagedusest naiste alarühmas. Üldine ja kardiovaskulaarne suremus oli arvuliselt suurem naispatsientidel (38 vs 30 ja 17 vs 12), kuid see ei olnud statistiliselt oluline. Esines märkimisväärne ravimite koostoime varem kasutatavate hüpertensioonivastaste ravimitega. Esmane tulemusnäitaja (fataalne CHD pluss mittefataalne MI) vähenes atorvastatiiniga oluliselt amlodipiiniga ravitud patsientidel (HR 0,47 (0,32…0,69), p=0,00008), kuid mitte nendel, keda raviti atenolooliga (HR 0,83 (0,59…1,17), p=0,287).

Atorvastatiini toimet fataalsele ja mittefataalsele kardiovaskulaarsele haigusele hinnati ka randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises platseeboga kontrollitud uuringus Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) II tüüpi diabeediga patsientidel (40…75-aastased), kellel ei olnud varem esinenud kardiovaskulaarset haigust ja kelle LDL-C≤4,14 mmol/l (160 mg/dl) ning TG≤6,78 mmol/l (600 mg/dl). Lisaks oli kõikidel patsientidel vähemalt üks järgmistest eelnevalt määratletud kardiovaskulaarsetest riskifaktoritest: hüpertensioon, aktiivne suitsetamine, retinopaatia, mikroalbuminuuria või makroalbuminuuria.

Patsiente raviti kas atorvastatiiniga annuses 10 mg päevas (n=1428) või platseeboga (n=1410) keskmise jälgimisaja jooksul 3,9 aastat.

Atorvastatiini toime absoluutse ja suhtelise riski vähendamisel oli järgmine:

Tüsistus	Suhtelise riski vähenemine (%)	Tüsistuste arv (Atorvastatiin vs platseebo	Absoluutse riski vähenemine[1] (%)	(p-väärtus)
Raske kardiovaskulaarne tüsistus (fataalne ja mittefataalne AMI, sümptomiteta MI, äge CHD surm, ebastabiilne stenokardia, CABG, PTCA, revaskularisatsioon, insult)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
MI (fataalne ja mittefataalne AMI, sümptomiteta MI)	42%	38 vs 64	1,9%	0,0070
Insuldid (fataalne ja mittefataalne)	48%	21 vs 39	1,3%	0,0163

1Põhinedes 3,9-aastase jälgimisperioodi jooksul esinenud tüsistuste esinemismäärade erinevusel. AMI=äge müokardiinfarkt; CABG=koronaararteri šuntsiirik; CHD=südame isheemiatõbi; MI=müokardiinfarkt; PTCA=perkutaanne transluminaalne koronaarangioplastika.

Patsiendi sugu, vanus või algtaseme LDL-C sisaldus ei mõjutanud ravimi toimet. Soodsat toimet täheldati suremuse määrale (82 surmajuhtumit platseeborühmas vs 61 surmajuhtumit atorvastatiinirühmas; p=0,0592).

Korduv insult
Uuringus *SPARCL* (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)* – Insuldi ennetamine kolesteroolitaseme agressiivse langetamise teel) hinnati 80 mg atorvastatiini või platseebo toimet 4731 patsiendil, kellel oli eelneva 6 kuu jooksul olnud insult või transitoorne isheemia atakk (TIA) ja kelle anamneesis ei olnud südame koronaarhaigust (CHD). 60% patsientidest olid mehed, patsientide vanusevahemik oli 21…92 aastat (keskmine vanus 63 aastat) ja nende LDL-I algtasemeks oli 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Atorvastatiinravi ajal oli keskmine LDL-kolesterooli tase 73 mg/dl (1,9 mmol/l), samas kui platseebo manustamisel oli see näitaja 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Keskmine uuringujärgne jälgimisperiood oli 4,9 aastat.

Võrreldes platseeboga vähendas atorvastatiini manustamine (annuses 80 mg) nii fataalse kui ka mittefataalse insuldi tekkeohtu esmase tulemusnäitajana 15% võrra (riskimäärade suhe 0,85; 95% usaldusintervall, 0,72…1,00; p=0,05 või 0,84; 95% usaldusintervall, 0,71…0,99; p=0,03 pärast kohandamist algsete tegurite suhtes). Atorvastatiini puhul oli üldsuremus 9,1% (216/2365) ja platseebo puhul 8,9% (211/2366).

Post-hoc analüüs näitas, et atorvastatiini (annuses 80 mg) manustamine vähendas isheemilise insuldi esinemissagedust (218/2365, 9,2% *vs* 274/2366, 11,6%, p=0,01) ja suurendas hemorraagilise insuldi esinemissagedust (55/2365, 2,3% *vs* 33/2366, 1,4%, p=0,02) võrreldes platseeboga.

- Hemorraagilise insuldi tekkeoht suurenes patsientidel, kellel oli hemorraagiline insult esinenud enne uuringusse kaasamist (7/45 atorvastatiini puhul *vs* 2/48 platseebo puhul; riskimäärade suhe 4,06; 95% usaldusintervall, 0,84…19,57) ja isheemilise insuldi tekkeoht oli erinevates uuringugruppides samasugune (3/45 atorvastatiini puhul *vs* 2/48 platseebo puhul; riskimäärade suhe 1,64; 95% usaldusintervall, 0,27…9,82).

- Hemorraagilise insuldi tekkeoht suurenes ka patsientidel, kellel oli enne uuringusse kaasamist esinenud lakunaarne ajuinfarkt (20/708 atorvastatiini puhul *vs* 4/701 platseebo puhul; riskimäärade suhe 4,99; 95% usaldusintervall, 1,71…14,61), kuid samas vähenes sellistel patsientidel isheemilise insuldi tekkeoht (79/708 atorvastatiini puhul *vs* 102/701 platseebo puhul; riskimäärade suhe 0,76; 95% usaldusintervall, 0,57…1,02). On võimalik, et insuldi üldine tekkeoht on suurenenud patsientidel, kellel oli eelnevalt esinenud lakunaarne ajuinfarkt ja kes said atorvastatiini annuses 80 mg/ööpäevas.

Patsientide alagrupis, kellel oli hemorraagiline insult esinenud enne uuringusse kaasamist, oli atorvastatiini puhul üldsuremus 15,6% (7/45) ja platseebo puhul 10,4% (5/48). Patsientide alagrupis, kellel oli lakunaarne ajuinfarkt esinenud enne uuringusse arvamist, oli atorvastatiini puhul üldsuremus 10,9% (77/708) ja platseebo puhul 9,1% (64/701).

Lapsed

Heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia lastel vanuses 6…17 aastat
8-nädalane avatud uuring atorvastatiini farmakokineetika, farmakodünaamika, ohutuse ja talutavuse hindamiseks viidi läbi lastel ja noorukitel, kellel esines geneetiliselt kinnitatud heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia ja kelle esialgne LDL-C oli ≥4 mmol/l. Kokku osales uuringus 39 last ja noorukit vanuses 6…17 aastat. Kohorti A kuulus 15 last vanuses 6…12 aastat Tanneri staadiumiga 1. Kohorti B kuulus 24 last vanuses 10…17 aastat Tanneri staadiumiga ≥2.

Atorvastatiini algannus oli 5 mg ööpäevas närimistabletina kohordis A ja 10 mg ööpäevas tabletina kohordis B. Atorvastatiini annust võis kahekordistada, kui osaleja ei olnud saavutanud eesmärgiks seatud LDL-C-d <3,35 mmol/l neljandaks nädalaks ja kui atorvastatiini taluti hästi.

Keskmised LDL-C, TC, VLDL-C ja Apo B väärtused vähenesid 2. nädalaks kõigil osalejatel. Osalejatel, kelle annust kahekordistati, täheldati lisavähenemist juba esimesel hindamisel 2 nädalat pärast annuse suurendamist. Keskmine lipiidide parameetrite protsentuaalne vähenemine oli sarnane mõlemas kohordis sõltumata sellest, kas osalejad jäid esialgse annuse juurde või kahekordistati nende esialgset annust. Keskmiselt 8. nädalal oli LDL-C ja TC muutus võrreldes esialgsega vastavalt ligikaudu 40% ja 30% erineva ekspositsiooni puhul.

Heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia lastel vanuses 10…17 aastat
Topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus, millele järgnes avatud faas, randomiseeriti 187 heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia (FH) või raske hüperkolesteroleemiaga poissi ja menarhejärgset tüdrukut vanuses 10…17 aastat (keskmine vanus 14,1 aastat) saama atorvastatiini (n=140) või platseebot (n=47) 26 nädala jooksul. Seejärel said kõik atorvastatiini 26 nädala jooksul. Atorvastatiini annus (üks kord ööpäevas) oli 10 mg esimese 4 nädala jooksul ja seda suurendati 20 milligrammini, kui LDL-C tase oli >3,36 mmol/l. Atorvastatiin vähendas oluliselt üld-C, LDL-C, triglütseriidide ja apolipoproteiin B sisaldust plasmas 26-nädalase topeltpimeda faasi jooksul. Keskmine saavutatud LDL-C väärtus oli 3,38 mmol/l (ulatus: 1,81…6,26 mmol/l) atorvastatiinirühmas võrreldes 5,91 mmol/l-ga (ulatus: 3,93…9,96 mmol/l) platseeborühmas 26-nädalase topeltpimeda faasi jooksul.

Veel üks atorvastatiini ja kolestipooli võrdlusuuring hüperkolesteroleemiaga lastel vanuses 10…18 aastat näitas, et atorvastatiin (N=25) põhjustas olulise LDL-C vähenemise 26. nädalal ($p<0,05$) võrreldes kolestipooliga (N=31).

Ravimi tasuta kasutamise uuring raske hüperkolesteroleemiaga (sealhulgas homosügootse hüperkolesteroleemiaga) patsientidel hõlmas 46 last, keda raviti atorvastatiiniga, kelle annust kohandati vastuse alusel (mõned osalejad said 80 mg atorvastatiini päevas). Uuring kestis 3 aastat: LDL-kolesterool vähenes 36% võrra.

Lapseea atorvastatiinravi pikaajalist tõhusust täiskasvanuea haigestumuse ja suremuse vähendamisel ei ole kindlaks tehtud.

Euroopa Ravimiamet on loobunud nõudest esitada uuringute tulemused atorvastatiinravi kohta lastel vanuses 0…6 aastat heterosügootse hüperkolesteroleemia puhul ja lastel vanuses 0…18 aastat homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia, kombineeritud (segatüüpi) hüperkolesteroleemia ja esmase hüperkolesteroleemia puhul ning kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamisel (vt lõik 4.2 teavet kasutamise kohta lastel).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine
Atorvastatiin imendub kiiresti, maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (Cmax) saabuvad 1...2 tunni jooksul. Imendumismäär suureneb proportsionaalselt atorvastatiini annusega. Pärast suukaudset manustamist on biosaadavus atorvastatiini õhukese polümeerikattega tablettidest 95...99% võrrelduna suukaudse lahusega. Atorvastatiini absoluutne biosaadavus on ligikaudu 12% ja HMG-CoA reduktaasi inhibeeriva toime süsteemne biosaadavus ligikaudu 30%. Väike süsteemne biosaadavus on tingitud presüsteemsest kliirensist seedetrakti limaskestas ja/või metabolismist esmasel maksapassaažil.

Jaotumine
Atorvastatiini keskmine jaotusruumala on ligikaudu 381 l. Atorvastatiin on ≥98% ulatuses seondunud plasmavalkudega.

Biotransformatsioon
Atorvastatiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 vahendusel orto- ja parahüdroksüülitud derivaatideks ja mitmesugusteks beetaoksüdatsiooni produktideks. Arvestamata teisi metabolism radasid metaboliseeritakse need produktid edasi glükuroniseerimise kaudu. HMG-CoA reduktaasi in

vitro inhibeerimine orto- ja parahüdroksüülitud metaboliitide poolt on võrdväärne atorvastatiiniga. Ligikaudu 70% HMG-CoA reduktaasi inhibeerivast toimest omistatakse veres ringlevatele aktiivsetele metaboliitidele.

Eritumine
Atorvastatiin elimineeritakse pärast hepaatilist ja/või ekstrahepaatilist metaboliseerumist peamiselt sapiga. Kuid ravimi enterohepaatiline retsirkulatsioon on ebaoluline. Atorvastatiini keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg inimestel on ligikaudu 14 tundi. HMG-CoA reduktaasi inhibeeriva toime poolväärtusaeg on aktiivsete metaboliitide arvel ligikaudu 20...30 tundi.

Eripopulatsioonid

Eakad: atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide kontsentratsioon plasmas on tervetel eakatel isikutel suurem kui noortel täiskasvanutel, kui toime lipiididele oli võrreldav toimega nooremale patsientide populatsioonile.

Lapsed: Avatud 8 nädalases uuringus raviti heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia ja esialgse LDL-C-ga ≥4 mmol/l lapsi (vanuses 6…17 aastat) Tanneri staadiumiga 1 (N=15) ja Tanneri staadiumiga ≥2 (N=24) vastavalt atorvastatiini 5 või 10 mg närimistablettide või 10 või 20 mg õhukese polümeerikattega tablettidega üks kord ööpäevas. Kehakaal oli ainuke oluline ühismuutuja atorvastatiini farmakokineetika mudelis. Atorvastatiini näiv suukaudne kliirens lastel oli sarnane täiskasvanutel esinevaga, kui seda allomeetriliselt kehakaalule skaleerida. Vastavat LDL-C ja TC vähenemist täheldati erinevate atorvastatiini ja o-hüdroksüatorvastatiini ekspositsioonide korral.

Soolised erinevused: atorvastatiini ja selle aktiivse metaboliidi kontsentratsioonid naistel erinevad meeste omadest (naistel: ligikaudu 20% kõrgem Cmax ja ligikaudu 10% väiksem AUC). Need erinevused meestel ja naistel ei olnud kliiniliselt olulised ja ei põhjustanud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi toimetes lipiididele.

Neerupuudulikkus: neeruhaigus ei mõjuta atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioone ega toimet lipiididele.

Maksapuudulikkus: kroonilise alkohoolse maksakahjustusega patsientidel (Childs-Pugh B) suurenevad atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid oluliselt (Cmax ligikaudu 16 korda ja AUC 11 korda).

SLCO1B1 polümorfism: Kõik HMG-CoA hepaatilise tagasihaarde reduktaasi inhibiitori, kaasa arvatud atorvastatiin, hõlmavad OATP1B1 transporterit. Patsientidel SLCO1B1 polümorfismiga on risk atorvastatiini ekspositsiooniks, mis võib viia rabdomüolüüsi suurenenud ohule (vt lõik 4.4). Geeni polümorfism kodeerib lahti OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), mis on seotud 2,4 kordselt suurema atorvastatiini ekspositsineerimisega (AUC) kui indiviididel, kellel see genotüübi variant puudub (c.521TT). Nende patsientide puhul on võimalik ka hepaatilise atorvastatiini tagasihaarde kahjustumine. Võimalikud tõhususe põhjused on teadmata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Neljas in vitro testis ning ühes in vivo testis ei leitud atorvastatiinil mutageenset või klastogeenset potentsiaali.Atorvastatiin ei olnud rottidel kartsinogeenne, aga hiirtel kõrgetes annustes (annus ületades 6-11 korda AUC_{0-24h} suurimat inimesel kasutatavat soovitatavat annus) suurenes hepatotsellulaarse adenoomi esinemissagedus isas- ja hepatotsellulaarsete kartsinoomide esinemissagedus emasloomadel.

Loomkatsetes ilmnes, et HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid võivad mõjutada embrüo ja loote arengut. Atorvastatiinil ei olnud toimet rottide, jäneste ja koerte fertiilsusele ja ei olnud teratogeensed, kuigi rottidel ja jänestel ilmnes lootetoksilisus emasloomale toksiliste annuste puhul. Suurte annuste atorvastatiini esinemisel, aeglustus rottidel järglaste areng ja vähenes postnataalne elulemus. Rottidel

on tõendeid platsenta ülekande kohta. Rottidel on atorvastatiini plasmakonsentratsioonid sarnased piimas leiduvale. Pole teada, kas atorvastatiin või tema metaboliidid erituvad inimese rinnapiima.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Atoris 10 mg ja 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
Tableti sisu:
Povidoon
Naatriumlaurüülsulfaat
Kaltsiumkarbonaat (E170)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Laktoosmonohüdraat
Kroskarmelloosnaatrium (E468)
Magneesiumstearaat (E572)
Talk (E553b)
Tableti kate:
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3000
Polüvinüülalkohol.

Atoris 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
Tableti sisu:
Povidoon
Naatriumlaurüülsulfaat
Kaltsiumkarbonaat (E170)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Laktoosmonohüdraat
Kroskarmelloosnaatrium (E468)
Krospovidoon
Magneesiumstearaat (E572)
Tableti kate:
Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 400.

Atoris 30 mg, 60 mg ja 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid:
Tableti sisu:
Naatriumhüdroksiid
Hüdroksüpropüültselluloos (E463)
Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Kroskarmelloosnaatrium
Krospovidoon Tüüp A
Polüsorbaat 80
Magneesiumstearaat (E572)

Tableti kate:
Opadry II valge koosneb:
Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3000
Talk (E553b)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

10 mg, 20 mg, 40 mg:
Hoida temperatuuril kuni 25°C.

30 mg, 60 mg, 80 mg:
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 mg, 20 mg, 40 mg:
Al-fooliumist ja OPA/Al/PVC-fooliumist blisterpakend.
10 mg õhukese polümeerikattega tabletid – 30 tk pappkarbis.
20 mg õhukese polümeerikattega tabletid – 30 tk pappkarbis.
40 mg õhukese polümeerikattega tabletid – 30 tk, 60 tk või 90 tk pappkarbis.
30 mg, 60 mg, 80 mg:
Blisterpakend (OPA/Al/PVC-alumiiniumfoolium): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

10 mg: 462505
20 mg: 462605
40 mg: 529706
30 mg: 744111
60 mg: 744211
80 mg: 744011

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Atoris 10 mg, Atoris 20 mg:
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4.02.2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.01.2015

Atoris 40 mg:
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.12.2006
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.12.2011

Atoris 30 mg, 60 mg, 80 mg:
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 3.05.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015