

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TORVACARD 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

TORVACARD 20 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

#### **TORVACARD 10 mg:**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg atorvastatiini (atorvastatiinkaltsiumina);

#### **TORVACARD 20 mg:**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg atorvastatiini (atorvastatiinkaltsiumina);

INN. *Atorvastatinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

TORVACARD 10 mg: iga tablett sisaldab 26,30 mg laktoosmonohüdraati.

TORVACARD 20 mg: iga tablett sisaldab 52,60 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

**TORVACARD 10 mg:** valged kuni kahvatuvalged, ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, tableti mõõtmed ligikaudu 9.0 x 4.5 mm;

**TORVACARD 20 mg:** valged kuni kahvatuvalged, ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, tableti mõõtmed ligikaudu 12.0 x 6.0 mm;

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

##### Hüperkolesteroleemia

TORVACARD on näidustatud hüperkolesteroleemia, sealhulgas perekondliku hüperkolesteroleemia (heterosügootne variant) või kombineeritud (segatüüpi) hüperlipideemia (vastab Fredricksoni klassifikatsiooni järgi IIa ja IIb tüübile) raviks lisaks dieedile kolesterooli (üld-C), LDL-kolesterooli (LDL-C), 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.

TORVACARD on näidustatud ka üldkolesterooli ja LDL-kolesterooli sisalduse langetamiseks homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga täiskasvanutel lisaks muule lipiidide sisaldust langetavale ravile (nt LDL-aferees) või kui sellised ravid ei ole kättesaadavad.

##### Kardiovaskulaarse haiguse ennetamine

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

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Enne ravi alustamist TORVACARD'iga peab patsient olema standardsel kolesteroolisisaldust vähendaval dieedil, mis peab jätkuma kogu TORVACARD-ravi jooksul.

Annus peab olema individuaalne vastavalt LDL-C algtasemele, ravi eesmärgile ja patsiendi ravivastusele.

Tavaline algannus on 10 mg üks kord ööpäevas. Annust võib muuta 4 nädala või pikema aja järel. Maksimaalne annus on 80 mg üks kord ööpäevas.

#### Primaarne hüperkolesteroleemia ja kombineeritud (segatüüpi) hüperlipideemia

Enamus patsiente reageerib tõhusalt atorvastatiini 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 atorvastatiini 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

Ainult piiratud andmed on saadaval (vt lõik 5.1)..

Atorvastatiini annus homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel on 10...80 mg ööpäevas (vt lõik 5.1). Atorvastatiini tuleb kasutada täiendava ravimina muu lipiidide sisaldust vähendava ravi (nt LDL-aferees) korral või kui selline ravi ei ole kättesaadav.

#### Kardiovaskulaarse haiguse ennetamine

Primaarsetes ennetusuuringutes kasutati annust 10 mg ööpäevas. Suuremaid annuseid võib vaja olla selleks, et säilitada (LDL-) kolesterooli sisaldus kehtivatele ravijuhistele vastaval tasemel.

#### Neerukahjustus

Annust ei ole vaja kohandada (vt lõik 4.4).

#### Maksakahjustus

TORVACARD'i tuleb kasutada ettevaatusega maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2). TORVACARD on vastunäidustatud patsientidel, kelle on aktiivne maksahaigus (vt lõik 4.3).

#### Kasutamine eakatel patsientidel

Ravimi efektiivsus ja ohutus üle 70-aastastel patsientidel on tavalise annustamise juures samad kui üldisel populatsioonil.

#### Kasutamine lastel

##### Hüperkolesteroleemia

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

10-aastastele ja vanematele patsientidele on atorvastatiini soovitatav algannus 10 mg ööpäevas koos annuse suurendamisega kuni 20 milligrammini ööpäevas. Lastel tuleb annust suurendada individuaalse vastuse ja talutavuse alusel. Ohutusala teave 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

TORVACARD on suukaudseks manustamiseks. Atorvastatiini ööpäevane annus manustatakse korraga ükskõik millal päeva jooksul koos toiduga või ilma.

### 4.3 Vastunäidustused

Torvacard on vastunäidustatud patsientidel:

- kellel esineb ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- kellel on äge maksahaigus või ebaselge põhjusega püsivad seerumi transaminaaside kõrgenenud tasemed, mis ületavad kolm korda normi ülemise piiri;
- raseduse ajal; rinnaga toitmise ajal ja fertiilses eas naistel, 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 suurenemise korral tuleb patsienti jälgida kuni vastavate analüüside normaliseerumiseni. Kui transaminaaside suurenenud aktiivsus kolm või enam korda üle normi ülemise piiri püsib, on näidustatud annuse vähendamine või TORVACARD-ravi katkestamine (vt lõik 4.8).

TORVACARD'i tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kes tarbivad suurtes kogustes 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 koronaarhaigusega (*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. Suurenenud risk oli eriti märgatav patsientidel, kel uuringusse lülitamisel 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 skeletilihaseid ning põhjustada müalgiaid, müosiiti ja müopaatiaid, mis harvadel juhtudel võib üle minna rhabdomyolüüsiks, potsentsiaalselt eluohtlikuks seisundiks, mida iseloomustavad märgatavalt tõusnud kreatiinkinaasi (CK) tasemed (>10 korda üle normi ülemise piiri), müoglobineemia ja müoglobiinuuria, mis võivad põhjustada neerupuudulikkust.

#### Enne ravi algust

Patsientidele, kellel on eelsoodumus rhabdomyolüüsi tekkimiseks, tuleb atorvastatiini kasutada ettevaatusega. Enne statiinravi alustamist tuleb järgmistes olukordades mõõta CK taset:

- neerukahjustus
  - hüpötüreoidism
  - pärilike lihashaiguste esinemine isiklikus või perekonna anamneesis
  - varem esinenud lihastoksilisus statiinide või fibraatide kasutamisel
  - varasem maksahaigus ja/või kui tarbitakse suurtes kogustes alkoholi
  - eakatel patsientidel (>70-aastased) tuleb rhabdomyolüüsi soodustavate faktorite olemasolu korral samuti kaaluda CK määramise vajadust.
- olukordades, kus plasmasisaldus võib suureneeda, nagu koostoimed (vt lõik 4.5) ja eripopulatsioonid, sealhulgas geneetilised allrühmad (vt lõik 5.2).

Eespool nimetatud juhtudel tuleb hinnata ravist saadava võimaliku kasu ja riski suhet ning soovitatav on patsientide hoolikas 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 sisaldust tulemuste kinnitamiseks süstemaatiliselt uuesti mõõta järgneva 5...7 päeva jooksul.

### Ravi ajal

- Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid kohe arstile, kui neil tekib teadmata põhjusel lihasvalu, lihaskrambid või nõrkus, eriti kui sellega kaasneb halb enesetunne või palavik.
- Kui sellised sümptomid tekivad patsiendil atorvastatiin-ravi ajal, tuleb määrata CK sisaldus. Kui leitakse, et CK sisaldus on oluliselt suurenenud (> 5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb ravi katkestada.
- Kui lihassümptomid on tõsised ja häirivad igapäevaelu, tuleb kaaluda ravi katkestamist, isegi kui CK sisaldus on  $\leq 5$  korda üle normi ülemise piiri.
- Kui sümptomid taanduvad ja CK tasemed normaliseeruvad, võib kaaluda atorvastatiini või mõne muu statiini taasmanustamist, alustada tuleb 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.

### Samaaegne ravi teiste ravimitega

Rabdomüolüüsi tekkimise risk suureneb atorvastatiini manustamisel koos teatud ravimitega, mis võivad atorvastatiini plasmakontsentratsiooni suurendada, nagu tugevad CYP3A4 või transportvalkude inhibiitorid (nt tsüklosporiin, telitromütsiin, klaritromütsiin, delavirdiin, stiripentool, ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, posakonasool ja HIV-proteaasi inhibiitorid, sh ritonaviir, lopinaviir, atasanaviir, indinaviir, darunaviir jne). Müopaatia risk võib suurened ka gemfibrosiili ja teiste fibraatide, erütromütsiini, niatsiini ja esetimiibi samaaegsel manustamisel. Võimalusel tuleb nende ravimite manustamise asemel kaaluda alternatiivseid ravimeetodeid (millel puuduvad koostoimed käesoleva ravimiga).

Kui nende ravimite manustamine koos atorvastatiiniga on vajalik, tuleb hoolikalt kaaluda kombineeritud ravi kasu ja riski suhet. Kui patsiendid kasutavad ravimeid, mis suurendavad vereplasma atorvastatiinisaldust, soovitatakse kasutada atorvastatiini väiksemat maksimaalset annust. Lisaks tuleb tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel kaaluda atorvastatiini väiksema algannuse kasutamist. Soovitav on nende patsientide sobiv kliiniline jälgimine (vt lõik 4.5).

Atorvastatiini ja fusidiinhappe samaaegne manustamine ei ole soovitatav. Ravi korral fusidiinhappega võib olla näidustatud atorvastatiini manustamise ajutine katkestamine (vt lõik 4.5).

### Lapsed

Ohutus arengule ei ole lastel kindlaks tehtud (vt lõik 4.8).

### Interstitsiaalne kopsuhaigus

Ravi korral mõnede statiinidega on erandjuhtudel registreeritud interstitsiaalset kopsuhaigust, seda eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.8). Sümptomitena mainitakse düspnoed, mitteproduktiivset köha ja häireid üldises tervises seisundis (väsimus, kehakaalu kaotus ja palavik). Interstitsiaalse kopsuhaiguse kahtluse korral on vajalik katkestada ravi statiinidega.

### Diabeet

On mõningaid viiteid, et statiinid kui ravimrühm võivad suurendada vere glükoosisaldust ja mõnedel kõrge diabeediriskiga patsientidel võib tekkida hüperglükeemia, juhul kui ka tavapärane diabeedikontroll on adekvaatne. See risk kaalub siiski üles statiinide poolt tekitatava vaskulaarse riski vähenemise ega ole seetõttu statiinravi lõpetamise põhjuseks. Riskipatsiente (kellel on glükoosisaldus tühja kõhuga 5,6...6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglütseriidide sisalduse tõus,

hüpertensioon) tuleb nii kliiniliselt kui biokeemiliselt jälgida vastavalt kehtivatele kohalikele ravijuhistele.

#### Abiained

TORVACARD sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on tegemist selliste harvaesinevate pärilike haigustega nagu galaktoosi talumatus, laktaasi defitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi antud ravimit kasutada.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Samaaegselt kasutatud ravimite mõju atorvastatiinile

Atorvastatiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) vahendusel ja see on transportvalkude, nt maksarakkudesse haaramist vahendava transporteri OATP1B1 substraadiks. CYP3A4 või transportvalke inhibeerivate ravimite samaaegne manustamine võib põhjustada atorvastatiini plasmakontsentratsiooni suurenemist ja suurendada müopaatia riski. Risk võib samuti suureneeda atorvastatiini samaaegsel manustamisel koos teiste ravimitega, millel on võime indutseerida müopaatiat, nagu fibraadid ja esetimiib (vt lõik 4.4).

#### *CYP3A4 inhibiitorid*

On näidatud, et tugevad CYP3A4 inhibiitorid suurendavad märkimisväärselt atorvastatiini kontsentratsiooni (vt tabel 1 ja täpsem teave allpool). Võimaluse korral tuleb vältida samaaegset tugevate CYP3A4 inhibiitorite manustamist (nt tsüklosporiin, telitromütsiin, klaritromütsiin, delavirdiin, stiripentool, ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, posakonasool ja HIV-proteaasi inhibiitorid, sh ritonaviir, lopinaviir, atasanaviir, indinaviir, darunaviir jne). Kui nende ravimite ja atorvastatiini samaaegset manustamist ei saa vältida, tuleb kaaluda atorvastatiini väiksemate alg- ja maksimumannuste kasutamist. Soovitav on patsiendi vastav kliiniline jälgimine (vt tabel 1).

Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid (nt erütromütsiin, diltiaseem, verapamiil ja flukonasool) võivad atorvastatiini plasmakontsentratsioone suurendada (vt tabel 1). Erütromütsiini kasutamisel koos statiinidega on täheldatud müopaatia tekkeohtu suurenemist. Verapamiili ega amiodarooniga ei ole läbi viidud koostoimeuuringuid, kus hinnatakse nende toimet atorvastatiinile. On teada, et nii verapamiil kui ka amiodaroon inhibeerivad CYP3A4 aktiivsust ja nende manustamine koos atorvastatiiniga võib põhjustada atorvastatiini plasmakontsentratsiooni suurenemist. Seetõttu tuleb mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega samaaegsel kasutamisel kaaluda atorvastatiini väiksema maksimaalse annuse kasutamist ja soovitav on patsiendi vastav kliiniline jälgimine. Vastav kliiniline jälgimine on soovitatav peale inhibiitori algannuse või järgneva annuse kohandamist.

#### *CYP3A4 indutseerijad*

Atorvastatiini ja tsütokroom P450 3A indutseerijate (nt efavirens, rifampitsiin, naistepuna) samaaegne manustamine võib atorvastatiini plasmakontsentratsiooni erinevas ulatuses vähendada. 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 kontsentratsioonile maksarakkudes ei ole siiski teada ja kui samaaegset manustamist vältida ei saa, tuleb ravimi tõhusust patsientidel hoolikalt jälgida.

#### *Transportvalkude inhibiitorid*

Transportvalkude inhibiitorid (nt tsüklosporiin) võivad atorvastatiini süsteemset ekspositsiooni suurendada (vt tabel 1). Maksarakkudesse haaramist vahendavate transporterite inhibiitorite toime atorvastatiini kontsentratsioonile maksarakkudes ei ole teada. Kui samaaegset manustamist vältida ei saa, soovitatakse annuste vähendamist ja ravimi tõhususe kliinilist jälgimist (vt tabel 1).

#### *Gemfibrosiil/fibraadid*

Monoteraapiat fibraatidega seostatakse aeg-ajalt lihaskoe kahjustuste, sh rabdomüolüüsi tekkimisega. Nende nähtude tekkeoht võib fibraatide ja atorvastatiini samaaegsel kasutamisel suureneeda. Kui

samaaegset kasutamist vältida ei saa, tuleb kasutada väikseimat atorvastatiini annust, mis on vajalik ravieesmärgi saavutamiseks. Patsiente tuleb vastavalt jälgida (vt lõik 4.4).

#### *Esetimiib*

Esetimiibi monoterapiat seostatakse lihaskoe kahjustuste, sh rabdomüolüüsi tekkimisega. Esetimiibi ja atorvastatiini samaaegsel kasutamisel võib nende nähtude tekkeoht seega suurened. Soovitatav on nende patsientide sobiv kliiniline jälgimine.

#### *Kolestipool*

TORVACARD'i manustamisel koos kolestipooliga vähenevad atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid (ligikaudu 25% võrra). Samas on TORVACARD'i ja kolestipooli koosmanustamisel lipiide langetav toime tugevam kui kummalgi ravimil eraldi.

#### *Fusidiinhape*

Atorvastatiini ja fusidiinhappe koostoimetele keskenduvaid uuringuid ei ole läbi viidud. Nagu teiste statiinidega, on turuletulekujärgselt teatatud nende kahe ravimi koostarvitamisel mitmetest lihastega seonduvatest kahjustustest, sh rabdomüolüüs. Selle koostoime mehhanism ei ole teada. Patsienti tuleb hoolikalt jälgida ja ajutine atorvastatiinravi katkestamine võib olla näidustatud.

#### Atorvastatiini toimed samaaegselt manustatud ravimitele

#### *Digoksiin*

10 mg atorvastatiini ja digoksiini korduval koosmanustamisel digoksiini tasakaalukontsentratsioon plasmas veidi tõusis. Digoksiini saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

#### *Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid*

Atorvastatiini kasutamisel koos suukaudsete rasestumisvastaste preparaatidega suureneb noretindrooni ja etüüülöstradiooli kontsentratsioon plasmas.

#### *Varfariin*

Kliinilises uuringus, kus patsiendid said kaua kestvat varfariini ravi, kaasnes atorvastatiini 80 mg ööpäevas manustamisel koos varfariiniga ravi esimesel neljal päeval ligikaudu 1,7 sekundiline kerge protrombiiniaja lühenemine, mis normaliseerus atorvastatiini ravi 15 päeva jooksul. Kuigi väga harvadel juhtudel on teatatud kliiniliselt olulistest antikoagulantide koostoimetest, tuleb kumariin tüüpi antikoagulante saavatel patsientidel enne ravi alustamist atorvastatiiniga kindlaks määrata protrombiini aeg ja ravi alguses piisava sagedusega tagada, et protrombiinias ajas olulist muutust ei tekiks. Peale protrombiiniaja stabiliseerumist võib protrombiiniaja jälgimiseks kasutada kumariin tüüpi antikoagulantide ajavahemikke. Sama protseduuri tuleb korrata kui muudetakse annust või lõpetatakse ravi atorvastatiiniga. Atorvastatiinravi ei ole olnud seotud veritsustega või protrombiiniaja muutustega nendel patsientidel, kes ei võta antikoagulante.

**Tabel 1: Samaaegselt kasutatud ravimite mõju atorvastatiini farmakokineetikale**

Samaaegselt kasutatud ravim ja manustamisskeem	Atorvastatiin		
	Annus (mg)	Muutus AUCs <sup>&amp;</sup>	Kliiniline soovitus <sup>#</sup>
Tipranaviir 500 mg kaks korda ööpäevas / ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas, 8 päeva (päevad 14...21)	40 mg 1. päeval, 10 mg 20. päeval	↑ 9,4 korda	Kui samaaegne manustamine koos atorvastatiiniga on vajalik, ei tohi ületada annust 10 mg atorvastatiini ööpäevas.
Tsüklosporiin 5,2 mg/kg/päevas, stabiilne annus	10 mg üks kord ööpäevas, 28 päeva	↑ 8,7 korda	Soovitatakse ka nende patsientide kliinilist jälgimist

Lopinaviir 400 mg kaks korda ööpäevas/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	20 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 5,9 korda	Kui samaaegne manustamine koos atorvastatiiniga on vajalik, on soovitatav kasutada väiksemaid atorvastatiini säilitusannuseid. Kui atorvastatiini annus ületab 20 mg, on soovitatav neid patsiente kliiniliselt jälgida.
Klaritromütsiin 500 mg kaks korda ööpäevas, 9 päeva	80 mg üks kord ööpäevas, 8 päeva	↑ 4,4 korda	
Sakvinaaviir 400 mg kaks korda ööpäevas/ritonaviir (300 mg kaks korda ööpäevas alates päevast 5...7, suurendatud kuni 400 mg kaks korda ööpäevas 8. päeval), päevad 5...18, 30 min pärast atorvastatiini annust	40 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 3,9 korda	Kui samaaegne manustamine koos atorvastatiiniga on vajalik, on soovitatav kasutada väiksemaid atorvastatiini säilitusannuseid. Kui atorvastatiini annus ületab 40 mg, on soovitatav neid patsiente kliiniliselt jälgida.
Darunaviir 300 mg kaks korda ööpäevas/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 9 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 3,3 korda	
Itrakonasool 200 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	40 mg SD	↑ 3,3 korda	
Fosamprenaviir 700 mg kaks korda ööpäevas/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 2,5 korda	
Fosamprenaviir 1400 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 2,3 korda	
Nelfinaviir 1250 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 28 päeva	↑ 1,7 korda <sup>^</sup>	Ei ole konkreetseid soovitusi
Greipfruudi mahl, 240 ml üks kord ööpäevas*	40 mg, ühekordse annusena	↑ 37%	Ravi ajal atorvastatiiniga ei ole soovitatav juua suurtes kogustes greipfruudimahla
Diltiaseem 240 mg üks kord ööpäevas, 28 päeva	40 mg, ühekordse annusena	↑ 51%	Pärast diltiaseemravi alustamist või annuste kohandamist on soovitatav neid patsiente kliiniliselt jälgida.
Erütromütsiin 500 mg neli korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg, ühekordse annusena	↑ 33% <sup>^</sup>	Soovitatakse väiksemat maksimaalset annust ja nende patsientide kliinilist jälgimist.
Amlodipiin 10 mg, ühekordne annus	80 mg, ühekordse annusena	↑ 18%	Ei ole konkreetseid soovitusi.
Tsimetidiin 300 mg neli korda ööpäevas, 2 nädalat	10 mg üks kord ööpäevas, 4 nädalat	□↓ vähem kui 1% <sup>^</sup>	Ei ole konkreetseid soovitusi.

Antatsiidi suspensioon (magneesium- ja alumiiniumhüdroksiidid), 30 ml neli korda ööpäevas, 2 nädalat	10 mg üks kord ööpäevas, 4 nädalat	↓ 35%^	Ei ole konkreetseid soovitusi.
Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva	10 mg, 3 päeva	↓ 41%	Ei ole konkreetseid soovitusi.
Rifampitsiin 600 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva (samaaegselt manustatud)	40 mg, ühekordse annusena	↑ 30%	Kui samaaegset manustamist ei saa vältida, soovitatakse atorvastatiiniga samal ajal manustada rifampitsiini ja patsienti kliiniliselt jälgida.
Rifampitsiin 600 mg üks kord ööpäevas, 5 päeva (eraldi annustena)	40 mg, ühekordse annusena	↓ 80%	
Gemfibrosiil 600 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva	40 mg, ühekordse annusena	↑ 35%	Soovitatakse väiksemat algannust ja nende patsientide kliinilist jälgimist.
Fenofibraat 160 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	40 mg, ühekordse annusena	↑ 3%	Soovitatakse väiksemat algannust ja nende patsientide kliinilist jälgimist.

& Andmed, mis on esitletud “x-korda”, kirjeldatakse kui muutust harilikku suhtarvu samaaegselt ning monoterapiiana manustatud atorvastatiini vahel (nt, 1-kord = muutust pole). Andmed, mis on esitletud %-na, kirjeldatakse kui protsendilist erinevust võrreldes atorvastatiiniga (nt 0% = muutust pole).

# Vt lõigud 4.4 ja 4.5 kliinilise tähtsuse jaoks.

\* Sisaldab ühte või mitut CYP3A4 inhibeerivat ühendit ja võib suurendada CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate ravimite plasmakontsentratsiooni. Ühe 240 ml klaasi greipfruudimahla joomine vähendas ka aktiivse ortohüdroksümetaboliidi AUC-d 20,4% võrra. Suurte greipfruudimahla koguste (rohkem kui 1,2 liitrit ööpäevas viie päeva jooksul) tarbimine suurendas atorvastatiini AUC-d 2,5 korda ja AUC aktiivsust (atorvastatiin ja metaboliidid).

^ Atorvastatiini üldine ekvivalentne aktiivsus

Suurenemine: “↑”, vähenemine: “↓”



**Tabel 2: Atorvastatiini toimed samaaegselt manustatud ravimite farmakokineetikale**

Atorvastatiin ja annustamisskeem	Samaaegselt manustatud ravim		
	Ravim/annus (mg)	Muutus AUCs <sup>&amp;</sup>	Kliiniline soovitus
80 mg üks kord ööpäevas, 10 päeva	Digoksiin 0,25 mg üks kord ööpäevas, 20 päeva	↑ 15%	Digoksiini saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.
40 mg üks kord ööpäevas, 22 päeva	Suukaudne rasestumisvastane preparaat üks kord ööpäevas, 2 kuud - noretindroon 1 mg - etüüülöstradiool 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Ei ole konkreetseid soovitusi.
80 mg üks kord ööpäevas, 15 päeva	* Fenasoon, 600 mg ühekordse annusena	↑ 3%	Ei ole konkreetseid soovitusi.

<sup>&</sup> Andmed, mis on esitletud %-na, kirjeldatatakse kui protsendilist erinevust võrreldes atorvastatiiniga (nt 0% = muutust pole).

\* Atorvastatiini ja fenasooni korduv koosmanustamine mõjutas fenasooni kliirensit vähe või ei mõjutanud üldse.

Suurenemine: “↑”, vähenemine: “↓”

### Lapsed

Ravimite koostoimete uuringuid 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 ravi ajal kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3).

### Rasedus

TORVACARD on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3). Atorvastatiini ohutus raseduse ajal ei ole veel tõestatud. Rasedate naistega pole läbi viidud atorvastatiini kontrollitud kliinilisi uuringuid. On saadud harvu teateid kaasasündinud väärarendite kohta vastsündinutel, kes puutusid emakas kokku HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega. Loomuuringud on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Atorvastatiini ravi emadel võib vähendada mevalonaadi taset lootel, mis on kolesterooli biosünteesi eelkäija. Ateroskleroos on krooniline protsess ja tavaliselt lipiididesisaldust vähendavate ravimite katkestamine raseduse ajal peaks omama vähest mõju primaarse hüperkolsteroleemiaga seotud pikaajalisele riskile.

Nendel põhjustel ei tohi TORVACARD'i kasutada naistel, kes on rasedad, soovivad rasestuda või kahtlustavad rasedust. Ravi TORVACARD'iga tuleb lõpetada raseduse ajal või kuni on kindlaks tehtud, et naine ei ole rase (vt lõik 4.3).

### Imetamine

Ei ole teada, kas atorvastatiin või tema metaboliidid erituvad rinnapiima. Rottidel on atorvastatiini ja tema aktiivsete metaboliitide kontsentratsioonid vereplasmas ja rinnapiimas võrdsed (vt lõik 5.3).

Potentsiaalselt tõsiste kõrvaltoimete tekkimise tõttu ei tohi naised, kes võtavad TORVACARD'i lapsi rinnaga toita ( vt lõik 4.3). Atorvastatiin on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt. lõik 4.3).

#### Fertiilsus

Loomkatsetes ei olnud atorvastatiinil mõju meeste või naiste viljakusele (vt lõik 5.3).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Atorvastatiin ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

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

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

Kõrvaltoimete esinemissagedus liigitatakse järgnevalt: sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $\leq 1/10000$ ).

#### 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: hüperglükeemia, kehakaalu tõus, anoreksia.

#### Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: luupainajad, unetus.

#### Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu.

Aeg-ajalt: peeringlus, paresteesia, hüpoteesia, 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: kõri-neelu valu, ninaverejooks.

#### Seedetrakti häired

Sage: kõhukinnisus, kõhupuhitus, düspepsia, iiveldus, kõhulahtisus.

Aeg-ajalt: oksendamise, ala- ja ülakõhuvalu, rõhatised, pankreatiit.

### Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: hepatiit.

Harv: kolestaas.

Väga harv: maksapuudulikkus.

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: nõgeslööve, nahalööbed, sügelus, alopeetsia.

Harv: angioneurootiline turse, villilised lööbed, sh mitmekujuline erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs.

### Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: müalgia, artralgia, jäsemete valu, lihasspasmid, liigeste turse, seljavalu.

Aeg-ajalt: kaelavalu, lihasväsimus.

Harv: müopaatia, müosiit, rabdomüolüüs, tendopaatia, mis mõnikord komplitseeruvad kõõluserebendiks.

### 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: maksanäitajate kõrvalekalded, kreatiinkinaaside taseme tõus veres.

Aeg-ajalt: leukotsüütide esinemine uriinis.

Sarnaselt teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamisega on ka TORVACARD -raviga täheldatud seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemist. Need olid tavaliselt kerged ja mööduvad ega vajanud ravi katkestamist. Kliiniliselt oluline (> 3 korda üle normi ülemise piiri) seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemine esines 0,8% TORVACARD'i saanud patsientidest. Need suurenemised olid annusest sõltuvad ja kõikidel patsientidel mööduvad.

2,5% patsientidest, kellele manustati TORVACARD'i 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% TORVACARD'iga ravitud patsientidest (vt lõik 4.4).

### Ravimirütmale omased kõrvaltoimed:

- seksuaalfunktsiooni langus
- depressioon
- üksikjuhtudel interstitsiaalne kopsuhaigus, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4)
- suhkurtõbi: Esinemissagedus sõltub riskifaktorite olemasolust või nende puudumisest (vere glükoosisisaldus tühja kõhuga  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, triglütseriidide sisalduse tõus, anamneesis hüpertensioon).

### 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 oodatakse, et kõrvaltoimete sagedus, tüüp ja raskusaste lastel on samasugused kui täiskasvanutel. Käesoleval hetkel on kogemused seoses pikaajalise ohutusega lastel piiratud.

#### 4.9 Üleannustamine

Atorvastatiini üleannustamise puhul ei ole spetsiifilist ravi. Kui peaks esinema üleannustamine, tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajadusel rakendada toetavaid meetmeid. Jälgida tuleb maksafunktsiooni näitajaid ja 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, ensüüm, mis reguleerib 3-hüdroksü-3-metüül-glutarüül-koensüümi A steroolide (sh kolesterool) eelühendiks mevalonaadiks muutumise kiirust. Maksas liidetakse 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 alandab 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, millele lisandub soodne toime tsirkuleerivate LDL-partiklite kvaliteedile. 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 üldkolesterooli (30%...46%), LDL-C (41%...61%), apolipoproteiini B (34%...50%) ja triglütseriidide taset (14%...33%) ning suurendab samal ajal HDL-C ja apolipoproteiini A-I 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, LDL-C ja apolipoproteiin B kontsentratsiooni alanemine vähendab kardiovaskulaarsete sündmuste ja kardiovaskulaarse suremuse riski.

#### Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

Avatud mitmekeskuselises muutliku pikkusega valikulises laiendatud faasis olevas 8-nädalases ravimi tasuta kasutamise uuringus värvati 335 patsienti, kellest 89 patsiendil tuvastati homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia. Nendel 89 patsiendil vähenes LDL-C väärtus ligikaudu 20%. Atorvastatiini manustati annuses kuni 80 mg ööpäevas.

#### Ateroskleroos

Uuringus *Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering* (REVERSAL) hinnati lipiidide intensiivse langetamise toimet 80 mg atorvastatiiniga ja lipiidide standardse langetamise toimet 40 mg pravastatiiniga koronaarateroskleroosile südame isheemiatõvega patsientidel intravaskulaarse ultraheliuuringuga (*intravascular ultrasound*, (IVUS)), angiograafia ajal. 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 algsega kogu ateroosi 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.

Lipiidide intensiivse langetamise toimet peamistele kardiovaskulaarsetele tulemusnäitajatele selles uuringus ei vaadeldud. Seetõttu ei ole nende tulemuste kliiniline tähtsus seoses primaarsete ja sekundaarsete kardiovaskulaarsete sündmuste ennetamisega teada.

#### 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 müokardiisheemia nähtudega, mis vajas hospitaliseerimist. Risk vähenes 16% võrra (p=0,048). See oli peamiselt põhjustatud 26%-lisest taashospitaliseerimise vähenemisest müokardiisheemia 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, mida on kirjeldatud lõigus 4.8.

#### Kardiovaskulaarse haiguse ennetamine

Atorvastatiini toimet fataalsele ja mittefataalsele südame isheemiatõvele hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud 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). Kõikidel patsientidel oli vähemalt kolm järgmistest eelnevalt määratletud kardiovaskulaarsetest riskifaktoritest: meessugu, vanus ≥55 aastat, suitsetamine, diabeet, enneaegse südame isheemiatõve (CHD) esinemine esimese astme sugulasel, TC : HDL-C>6, perifeersetes veresoontes haigus, vasaku vatsakese hüpertroofia, varasem tserebrovaskulaarne sündmus, spetsiifilised kõrvalekalded EKG-s, proteiinuuria/albumiinuuria. Mitte kõik uuringusse hõlmatud patsiendid ei omanud hinnanguliselt suurt riski esimese kardiovaskulaarse sündmuse tekkimiseks.

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

Atorvastatiini toime absoluutse ja suhtelise riski vähendamisel oli järgmine:

Sündmus	Suhtelise riski vähenemine (%)	Sündmuste arv (Atorvastatiin vs. platseebo)	Absoluutse riski vähenemine (%) *	p-väärtus
Fataalne CHD pluss mittefataalne MI	36%	100 vs.154	1.1%	0.0005
Üldised kardiovaskulaarsed	20%	389 vs. 483	1.9%	0.0008

sünnimused ja revaskulari- satsiooniprotseduurid				
Üldised koronaarsed sünnimused	29%	178 vs. 247	1.4%	0.0006

\* Põhinedes 3,3-aastase jälgimisperioodi jooksul esinenud sündmuste umbkaudsete 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 ei saadud tuvastada naistel, mis võis olla tingitud sündmuste 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  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) ning TG  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). Kõikidel patsientidel oli 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:

Sündmus	Suhtelise riski vähenemine (%)	Sündmuste arv (Atorvastatiin vs platseebo)	Absoluutse riski vähenemine (%)*	p-väärtus
Tõsine kardiovaskulaarne sündmus (fataalne ja mittefataalne AMI, tumm MI, äge CHD surm, ebastabiilne stenokardia, CABG, PTCA, revaskularisatsioon, insult)	37%	83 vs.127	3.2%	0.0010
MI (fataalne ja mittefataalne AMI, tumm MI)	42%	38 vs. 64	1.9%	0.0070
Insuldid (fataalne ja mittefataalne)	48%	21 vs. 39	1.3%	0.0163

\* Põhinedes 3.9-aastase jälgimisperioodi jooksul esinenud sündmuste umbkaudsete 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 surmajuhumit platseeborühmas vs. 61 surmajuhumit atorvastatiinirühmas;  $p=0,0592$ ).

#### Korduv insult

Uuringus SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) – Insuldi ennetamine kolesteroolitaseme agressiivse langetamise teel) hinnati 80 mg atorvastatiini ööpäevas 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 (keskmise 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). Keskmise uuringujärone 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 üldsuresus 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 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 üldsuresus 15,6% (7/45) ja platseebo puhul 10,4% (5/48). Patsientide alagrupis, kellel oli lakunaarne ajuinfarkt esinenud enne uuringusse arvamist, oli atorvastatiini puhul üldsuresus 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  $\geq 4$  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  $\geq 2$ .

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.

Keskmsed LDL-C, TC, VLDL-C ja Apo B väärtused vähenesid 2. nädalaks kõigil osalejatel. Osalejatel, kelle annust kahekordistati, täheldati lisavähendamist juba esimesel hindamisel 2 nädalat pärast annuse suurendamist. Keskmise 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 menarhejargset 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 topeltpimedada 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 topeltpimedada 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, mille 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 Raviamet 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 sündmuste ennetamisel (vt lõik 4.2 teavet kasutamise kohta lastel).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Atorvastatiin imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti, maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) saabub 1...2 tunni jooksul. Imendumise määr suureneb proportsionaalselt atorvastatiini annusega. Pärast suukaudset manustamist on bioaadavus atorvastatiini õhukese polümeerikattega tablettidest 95...99%, võrreldes suukaudse lahusega. Atorvastatiini absoluutne bioaadavus on ligikaudu 12% ja HMG-CoA reduktaasi inhibiitori toime süsteemne bioaadavus ligikaudu 30%. Väike süsteemne bioaadavus on tingitud presüsteemsest kliirensist seedetrakti limaskestas ja/või metabolismist esmasel maksapassaažil.

### Jaotumine

Atorvastatiini keskmine jaotusruumala on ligikaudu 381 liitrit. Atorvastatiin on  $\geq 98\%$  ulatuses seondunud plasmavalkudega.

### Biotransformatsioon

Atorvastatiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 vahendusel orto- ja parahüdroksüülitud derivaatideks ja mitmesugusteks beeta-oksüdatsiooni produktideks. Arvestamata teisi metabolismi 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 aktiivsetele metaboliitidele.

### Eritumine

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

### Eripopulatsioonid



- *Eakad*: atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid on tervetel eakatel suuremad kui noortel täiskasvanutel, kuid toime lipiididele oli võrreldav toimega nooremale patsientide populatsioonile.
- *Lapsed*: Avatud 8-nädalases uuringus raviti heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia ja esialgse LDL-C-ga  $\geq 4$  mmol/l lapsi (vanuses 6...17 aastat) Tanneri staadiumiga 1 (N=15) ja Tanneri staadiumiga  $\geq 2$  (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 ohüdrosüatorvastatiini ekspositsioonide korral..
- *Soolised erinevused*: atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide kontsentratsioonid naistel erinevad meeste omadest (naistel:  $C_{max}$  ligikaudu 20% kõrgem ja AUC ligikaudu 10% väiksem). 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 (Child-Pugh B) suurenevad atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid oluliselt ( $C_{max}$  ligikaudu 16 korda ja AUC 11 korda).
- *SLCO1B1 polümorfism*: Kõigi HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (sh atorvastatiin) haaramine maksarakkudesse sõltub transporterist OATP1B1. SLCO1B1 polümorfismiga patsientidel on risk atorvastatiini suurenenud ekspositsiooniks, mis võib viia rabdomüolüüsi suurenenud riskile (vt lõik 4.4). Polümorfismi geen, mis kodeerib OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), seostatakse 2,4 korda suurema atorvastatiini ekspositsiooniga (AUC) kui inimestel, kellel sellist genotüüpi ei ole (c.521TT). Sellistel patsientidel on samuti võimalik atorvastatiini geneetilisel kahjustatud maksa haaratus. Võimalikud tagajärjed efektiivsusele pole teada.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Neljas *in vitro* testis ning ühes *in vivo* testis ei leitud atorvastatiinil mutageenset ega klastogeenset potentsiaali. Atorvastatiin ei olnud rottidel kartsinogeenne, kuid suurte annuste manustamisel hiirtele (mis andsid 6...11 korda suurema  $AUC_{0-24 h}$ , kui on täheldatud inimestel, kellele manustati maksimaalseid soovitatavaid annuseid) suurenes hepatotsellulaarse adenoomi esinemissagedus isas- ja hepatotsellulaarsete kartsinoomide esinemissagedus emasloomadel. Loomkatsed on näidanud, et HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid võivad mõjutada embrüo või loote arengut. Rottidel, küülikutel ja koertel ei olnud atorvastatiinil toimet fertiilsusele ja see ei olnud teratogeenne, kuigi emasloomale toksilistes annustes märgati toksilisust rottide ja küülikute loodetes. Rottide järglaste areng peetus ja postnataalne elulemus lühenes, kui emasloomadele manustati atorvastatiini suuri annuseid. Tõendid on olemas rottide platsentaarbarjääri läbitavuse kohta. Rottidel on atorvastatiini kontsentratsioonid vereplasmas ja piimas võrdsed. Ei ole teada, kas atorvastatiin või tema metaboliidid erituvad inimese rinnapiima.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalne tselluloos (E460)  
 Raske magneesiumoksiid  
 Laktoosmonohüdraat  
 Kroskarmelloosnaatrium  
 Madal-asendatud hüdroksüpropüültselluloos  
 Veevaba kolloidne ränidioksiid  
 Magneesiumstearaat  
 Hüpromelloos (E464)  
 Makrogool 6000  
 Titaandioksiid (E171)

Talk

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

4 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Al/Al blisterpakend, kartong karp.

Pakendi suurused:

**TORVACARD 10 mg:** 30 ja 90 tabletti

**TORVACARD 20 mg:** 30 ja 90 tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Zentiva k.s.,  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10,  
Tšehhi Vabariik

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Torvacard 10 mg: 490205

Torvacard 20 mg: 490305

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.08.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.02.2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud** mais 2014