

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atorvastatin Actavis, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Atorvastatin Actavis, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Atorvastatin Actavis, 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Atorvastatin Actavis, 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg, 20 mg, 40 mg või 80 mg atorvastatiini (atorvastatiinkaltsiumina).

INN. *Atorvastatinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

10 mg: valged, ümmargused, kaksikkumerad, 7 mm, õhukese polümeerikattega tabletid.

20 mg: valged, ümmargused, kaksikkumerad, 9 mm, õhukese polümeerikattega tabletid.

40 mg: valged, ovaalsed, kaksikkumerad, 8,2 x 17 mm, õhukese polümeerikattega tabletid.

80 mg: valged, ovaalsed, kaksikkumerad, 10 x 19 mm, õhukese polümeerikattega tabletid.

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 Atorvastatin Actavis'ega, tuleb patsient viia standardsele kolesteroolisisaldust alandavale dieedile, mis peab jätkuma kogu raviperioodi vältel Atorvastatin Actavis'ega.

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

Algannus on tavaliselt 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 Atorvastatin Actavis`e annusele 10 mg üks kord ööpäevas. Ravivastus ilmneb 2 nädala jooksul ravi alustamisest, maksimaalne toime saabub 4 nädala jooksul. Ravitoime püsib stabiilne pika-ajalise ravi korral.

Heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

Ravi alustatakse Atorvastatin Actavis`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

Ainult piiratud andmed on saadaval (vt lõik 5.1).

Atorvastatiini ööpäevane annus homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel on 10...80 mg (vt lõik 5.1). Atorvastatiini tuleks kasutada täiendava ravimina muu lipiididesisaldust langetava ravi (nt teised LDL-kolesterooli langetavad ravimid) korral või kui nimetatud ravi ei ole kättesaadav.

Kardiovaskulaarse tüsistuse 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

Atorvastatin Actavis`t tuleb kasutada ettevaatusega maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Atorvastatin Actavis on ägeda maksahaigusega patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3.).

Kasutamine eakatel

Atorvastatiini efektiivsus ja ohutus üle 70-aastastel patsientidel on tavalise annustamise juures samad, kui teiste täiskasvanud inimeste puhul.

Lapsed

Hüperkolesteroleemia

Ravi lastel peab toimuma üksnes laste hüperlipideemia ravis kogenud raviarsti järelevalve all ning patsiente tuleb ravi edukuse hindamiseks korrapäraselt uuesti üle vaadata.

10-aastastele ja vanematele patsientidele on atorvastatiini soovituslik algannus 10 mg ööpäevas, mida võib tiitrida kuni 20 mg-ni ööpäevas. Tiitrida tuleb lähtuvalt individuaalsest ravivastusest ja taluvusest. Ohutusandmed laste kohta, keda on ravitud annustega üle 20 mg, mis vastab ligikaudu 0,5 mg/kg, on piiratud.

Kogemus 6...10-aastastel lastel kasutamise kohta on piiratud (vt lõik 5.1). Atorvastatiin ei ole näidustatud alla 10-aastaste laste raviks.

Lastele võivad teised ravimvormid/tugevused olla sobivamad.

Manustamisviis

Atorvastatin Actavis on suukaudseks kasutamiseks. Atorvastatiini ööpäevane annus manustatakse korraga ükskõik millal päeva jooksul koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Atorvastatin Actavis on vastunäidustatud patsientidel:

- kellel esineb ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- kellel on äge maksahaigus või ebaselge etioloogiaga seerumi transaminaaside aktiivsuse püsiv suurenemine, mis ületab normväärtused 3 või enam korda.
- 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. Maksakahjustusele viitavate sümptomite tekkimisel tuleb koheselt kontrollida maksafunktsiooni näitajaid. Transaminaaside aktiivsuse suurenemise korral tuleb patsienti jälgida kuni vastavate analüüside normaliseerumiseni. Transaminaaside aktiivsuse suurenemise korral 3 või enam korda on näidustatud annuse vähendamine või vajadusel Atorvastatin Actavis'e ravi katkestamine (vt lõik 4.8).

Atorvastatin Actavis't 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 patsientidel, kellel oli hiljuti olnud insult või transitoorne isheemiline atakk (TIA), näitas, et võrreldes platseeboga esines hemorraagilist insulti rohkem neil, keda raviti 80 mg atorvastatiiniga. Suurenenud risk oli eriti märgatav patsientidel, kellel oli enne uuringuid esinenud hemorraagiline insult või lakunaarne ajuinfarkt. Atorvastatiini 80 mg manustamise kasu/riski suhe ei ole kindlaks tehtud patsientidel, kellel on esinenud varasemalt hemorraagilise insult ja lakunaarne ajuinfarkt. Enne ravi alustamist tuleb hoolikalt mõelda võimaliku hemorraagilise insultide tekkeohtu peale (vt lõik 5.1).

Toimed skeletilihastele

Väga harva võib atorvastatiin nagu teisedki HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, avaldada toimet skeletilihastele, tekitades müalgiaid, müofibroosi ja müopaatiaid, mis võib progresseeruda raskemaks, potentsiaalselt eluohtlikuks seisundiks, mida iseloomustab kreatiniinkinaasi (CK) oluliselt suurenenud sisaldus (> kümnekordse suurenemisega üle normaalväärtuse), müoglobineemia ja müoglobiinuuria, mis võivad viia neerupuudulikkuseni.

Enne ravi algust

Atorvastatiini tuleb ettevaatusega manustada raskemate neerupuudulikkusega patsientidele. Enne statiinravi alustamist tuleb järgmistes olukordades mõõta kreatiinkinaasi (CK) taset:

- neerukahjustus;
- hüpotüreos;
- pärilike lihashaiguste esinemine isiklikus või perekonna anamneesis
- anamneesis lihastoksilisus eelneva statiin- või fibraatravi korral;
- anamneesis maksahaigus ja/või rohke alkoholi tarvitamine;
- eakad patsiendid (üle 70-aastased). Raskemate neerupuudulikkuse soodustavate faktorite olemasolul kaaluda CK määramist.
- olukorrad, kus plasmasisaldus võib suureneeda, nagu koostoimed (vt lõik 4.5) ja eripopulatsioonid sh geneetilised allrühmad (vt lõik 5.2).

Eelpool nimetatud juhtudel tuleb alati kaaluda ravist saadava potentsiaalse kasu ja võimalike riskide vahekorda ja patsiente ravi ajal hoolikalt jälgida.

Kui CK plasmasisaldus on oluliselt suurenenud (>5 korda üle normväärtuse), ei tohi ravi alustada.

Kreatiinkinaasi (CK) määramine.

Kreatiinkinaasi (CK) ei ole mõtet määrata pärast pingutavat füüsilist koormust või mõne muu seisundi korral, millega kaasneb CK plasmasisalduse tõenäoline suurenemine, sest see muudab tulemuse interpreteerimise keeruliseks. Juhul kui CK plasmasisaldus on juba enne ravi algust oluliselt suurenenud (>5 korda üle normväärtuse), tuleb protseduuri 5...7 päeva jooksul korrata, et kinnitada saadud tulemusi.

Ravi ajal

- peab patsient otsekohe arstile teatama, kui tal tekib lihasvalu, -krambid või nõrkus, eriti kui sellega kaasneb roidumus ja palavik.
- kui need sümptomid tekivad ravi ajal atorvastatiiniga, tuleb viivitamatult määrata CK plasmasisaldus. Kui CK plasmasisaldus on oluliselt suurenenud (>5 korda üle normväärtuse), tuleb statiinravi katkestada.
- kui CK plasmasisaldus on >5 korda üle normväärtuse, kuid lihassümptomid on tõsised ja häirivad igapäevaelu, tuleb samuti kaaluda statiinravi katkestamise otstarbekust.
- kui lihassümptomid taandarenevad ja CK väärtused normaliseeruvad, tuleb atorvastatiini või mõne muu statiini taasmanustamist alustada väikseima annusega ja hoolika arstliku järelevalve all.
- ravi atorvastatiiniga tuleb lõpetada CK väärtuste märkimisväärse suurenemise (üle 10 korra) korral või kui diagnoositakse või kahtlustatakse rabdomüolüüsi.

Samaaegne kasutamine teiste ravimitega

Rabdomüolüüsi tekkerisk suureneb, kui samaaegselt atorvastatiiniga kasutatakse ravimeid, mis võivad atorvastatiini palsmakontsentratsioone tõsta, nagu tugevad CYP3A4 inhibiitorid või transportvalgud (nt tsüklosporiin telitromütsiin, klaritromütsiin, delavirdiin, stiripentool, ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, posakonasool ja HIV proteaasi inhibiitorid, sh ritonaviir, lopinaviir, atasanaviir, indinaviir, darunaviir jne). Müopaatia tekkeoht võib suurened ka gemfibrosiili ja teiste fibriinhappe derivaatide, erütromütsiini, niatsiini ja esetimiibi samaaegsel manustamisel. Võimalusel tuleb kaaluda alternatiivseid ravimeetodeid (millel puuduvad koostoimed käesoleva ravimiga).

Kui nende ravimite samaaegne manustamine 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 tuleb tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel kaaluda atorvastatiini madalama algannuse kasutamist ning soovitatav on nende patsientide sobiv kliiniline jälgimine (vt lõik 4.5).

Fusidiinhappe ja atorvastatiini samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, seega võib fusidiinhappega ravi ajal kaaluda atorvastatiini manustamise ajutist katkestamist (vt lõik 4.5).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Üksikjuhtudel on mõnede statiinide kasutamisel teatatud interstitsiaalsest kopsuhaigusest, eelkõige pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.8). Avalduvate nähtude hulka võivad kuuluda düspnoe, mitteproduktiivne köha ja üldseisundi halvenemine (väsimus, kehakaalu langus ja palavik). Kui kahtlustatakse, et patsiendil on tekkinud interstitsiaalne kopsuhaigus, tuleb statiinravi lõpetada.

Diabeet

Mõnede andmete alusel tõstavad statiinide klassi kuuluvad ravimid vere glükoositaset ning osadel patsientidel, kellel on kõrge tekkiva diabeedirisk, võivad esile kutsuda teatud tasemega hüperglükeemia, mille puhul on asjakohane formaalne diabeediravi. Võrreldes vaskulaarse riski vähenemisega, mis saavutatakse statiinraviga, on see risk vähemtähtis ning ei peaks seega olema statiinravi lõpetamise põhjuseks. Riskipatsiente (tühja kõhu vere glükoosiväärtus 5,6...6,9 mmol/l, kehamassiindeks üle 30 kg/m², kõrgenenud triglütseriidide tase, hüpertensioon) tuleb monitoorida nii kliiniliselt kui ka biokeemiliselt vastavalt kohalikele juhistele.

Lapsed

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegselt kasutatavate ravimite mõju atorvastatiinile

Atorvastatiin metaboliseeritakse tsütokroom P4503A4 (CYP3A4) poolt ning on transportvalkude, nt maksarakkudesse haaramist vahendava transporteri OATP1B1 substraat. Ravimpreparaatide, mis inhibeerivad CYP3A4 või transportvalke, samaagne kasutamine võib viia atorvastatiini plasmakontsentratsiooni suurenemisele ning suurendada müopaatia riski. Risk võib suureneka atorvastatiini samaaegsel kasutamisel ravimpreparaatidega, millel on võime indutseerida müopaatiat, nagu fibriinhappe derivaadid ja esetimiib (vt lõik 4.4).

CYP3A4 inhibiitorid

On näidatud, et tugevad CYP3A4 inhibiitorid võivad viia atorvastatiini kontsentratsiooni märkimisväärse tõusuni veres (vt tabel 1 ja spetsiifiline informatsioon allpool). Atorvastatiini samaaegset kasutamist koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt tsüklosporiin, telitromütsiin, klaritromütsiin, delavirdiin, stiripentool, ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, posakonasool ja HIV proteaasi inhibiitorid, sh ritonaviir, lopinaviir, atasanaviir, indinaviir, darunaviir jne) tuleb võimalusel vältida. Juhul kui nende ravimpreparaatide atorvastatiiniga koosmanustamise vältimine ei ole võimalik, tuleb kaaluda atorvastatiini madalamaid algannuseid ja maksimaalseid annuseid ning soovituslik on vastav patsiendi jälgimine (vt tabel 1).

Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid (nt erütromütsiin, diltiaseem, verapamiil ja flukonasool) võivad atorvastatiini plasmakontsentratsiooni suurendada (vt tabel 1). Erütromütsiini koosmanustamisel statiinidega on täheldatud suurenenud müopaatia riski. Amiodarooni ja verapamiili koostoimete uuringuid atorvastatiiniga ei ole läbi viidud. Mõlemad, nii amiodaroon kui ka verapamiil, inhibeerivad teadaolevalt CYP3A4 aktiivsust ja koosmanustamisel atorvastatiiniga võib atorvastatiini toime tugevneda. Seega tuleks mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega samaaegsel kasutamisel kaaluda atorvastatiini võimaliku madalama maksimaalse annuse kasutamist ja soovitatav 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 vähendada atorvastatiini plasmakontsentratsiooni erinevas ulatuses. Rifampitsiini kahetise koostoimemehhanismi tõttu (tsütokroom P450 3A indutseerimine ja transporter 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 siiski teadmata ja kui samaaegset manustamist ei saa vältida, tuleb patsiente tõhususe suhtes hoolikalt jälgida.

Transportvalkude inhibiitorid

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

Gemfibrosiil/fibraatide derivaadid

Monoteraapiat fibraatidega seostatakse aeg-ajalt lihastega seotud seisundite tekkimisega, sh rabdomüolüüs. Nende toimete tekkimise risk võib suureneka fibraatide derivaatide koosmanustamisel atorvastatiiniga. Kui samaaegset manustamist ei saa vältida, tuleb kasutada terapeutiliselt madalaimat atorvastatiini annust ja patsienti vastavalt jälgida (vt lõik 4.4).

Esetimiib

Esetimiibi monoteraapiat seostatakse lihastega seotud seisundite, sh rabdomüolüüsi tekkimisega. Esetimiibi ja atorvastatiini samaaegsel kasutamisel võib nende seisundite tekkeoht seega suureneka. 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 kahjustustest, sh rabdomüolüüs. Selle koostoime mehhanism ei ole teada. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja atorvastatiinravi ajutine katkestamine võib olla asjakohane.

Atorvastatiini toime samaaegselt manustatud ravimitele

Digoksiin

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

Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid

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

Varfariin

Kliinilises uuringus patsientidel, kes said pikaaegset ravi varfariiniga, kaasnes atorvastatiini 80 mg ööpäevas manustamisel koos varfariiniga 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 antikoagulate, protrombiiniaega määrata enne atorvastatiiniga ravi alustamist ja ravi alguses piisava sagedusega, tagamaks, et protrombiiniajas ei esine märkimisväärsed muutusi. Niipea kui stabiilne protrombiiniaeg on dokumenteeritud, võib protrombiiniaja jälgimiseks kasutada kumariin tüüpi antikoagulantide ajavahemikke. Kui atorvastatiini annust muudetakse või ravi lõpetatakse, tuleb sama protseduuri korrata. Patsientidel, kes ei võta antikoagulate, ei ole atorvastatiin-ravi seostatud veritsusega või muutustega protrombiiniajas.

Tabel 1: Samaaegselt kasutatavate ravimite toime atorvastatiini farmakokineetikale.

Samaaegselt kasutatav ravim ja annustamis skeem	Atorvastatiin		
	Annus (mg)	Muutus AUC-s ^{&}	Kliiniline soovitus [#]
Tipranaviir 500 mg 2x ööpäevas / ritonaviir 200 mg 2x ööpäevas, 8 päeva (päevad 14...21)	40 mg 1. päeval, 10 mg 20. päeval	↑ 9,4 korda	Kui koosmanustamine atorvastatiiniga on vajalik, ei tohi ületada annust 10 mg atorvastatiini ööpäevas.
Tsüklosporiin 5,2 mg/kg/ööpäevas, stabiilse annusena	10 mg 1x ööpäevas, 28 päeva	↑ 8,7 korda	Soovitav on patsientide kliiniline jälgimine.
Lopinaviir 400 mg 2 x ööpäevas / ritonaviir 100 mg 2x ööpäevas, 14 päeva	20 mg 1x ööpäevas, 4 päeva	↑ 5,9 korda	Kui koosmanustamine atorvastatiiniga on vajalik, soovitatakse kasutada madalat atorvastatiini säilitusannust. Kui atorvastatiini annus ületab 20 mg, on soovitatav patsiente kliiniliselt jälgida.
Klaritromütsiin 500 mg 2x ööpäevas, 9 päeva	80 mg 1x ööpäevas, 8 päeva	↑ 4,4 korda	
Sakvinaaviir 400 mg 2x ööpäevas / ritonaviir (300 mg 2x ööpäevas alates 5...7	40 mg 1x ööpäevas, 4 päeva	↑ 3,9 korda	Juhtudel, kus koosmanustamine atorvastatiiniga on vajalik,

päevast, suurendada kuni 400 mg 2x ööpäevas 8. päevast), päevad 5...18, 30 min pärast atorvastatiini manustamist			soovitatakse kasutada madalamat atorvastatiini säilitusannust. Kui atorvastatiini annus ületab 40 mg, on soovitatav patsiente kliiniliselt jälgida.
Darunaviir 300 mg 2x ööpäevas / ritonaviir 100 mg 2x ööpäevas, 9 päeva	10 mg 1x ööpäevas, 4 päeva	↑ 3,3 korda	
Itrakonasool 200 mg 1x ööpäevas, 4 päeva	40 mg üksikannusena	↑ 3,3 korda	
Fosamprenaviir 700 mg 2x ööpäevas / ritonaviir 100 mg 2x ööpäevas, 14 päeva	10 mg 1x ööpäevas, 4 päeva	↑ 2,5 korda	
Fosamprenaviir 1400 mg 2x ööpäevas, 14 päeva	10 mg 1x ööpäevas, 4 päeva	↑ 2,3 korda	
Nelfinaviir 1250 mg 2x ööpäevas, 14 päeva	10 mg 1x ööpäevas, 28 päeva	↑ 1.7 korda [^]	Spetsiifiline soovitus puudub.
Greipfruudi mahl, 240 ml 1x ööpäevas*	40 mg, üksikannusena	↑ 37%	Ei ole soovitatav juua suurtes kogustes greipfruudimaha ja võtta atorvastatiini.
Diltiaseem 240 mg 1x ööpäevas, 28 päeva	40 mg, üksikannusena	↑ 51%	Pärast diltiaseemiga ravi alustamist või annuse kohandamist on soovitatav patsientide asjakohane kliiniline jälgimine.
Erütromütsiin 500 mg 4x ööpäevas, 7 päeva	10 mg, üksikannusena	↑ 33% [^]	Soovitatav väiksem maksimumannus ja patsientide kliiniline jälgimine.
Amlodipiin 10 mg, üksikannusena	80 mg, üksikannusena	↑ 18%	Spetsiifiline soovitus puudub.
Tsimetidiin 300 mg 4x ööpäevas, 2 nädalat	10 mg 1x ööpäevas, 4 nädalat	↓ vähem kui 1% [^]	Spetsiifiline soovitus puudub.
Magneesium- ja alumiiniumhüdroksiidide antatsiidsuspensioon, 30 ml 4x ööpäevas, 2 nädalat	10 mg 1x ööpäevas, 4 nädalat	↓ 35% [^]	Spetsiifiline soovitus puudub.
Efavirens 600 mg 1x ööpäevas, 14 päeva	10 mg, 3 päeva	↓ 41%	Spetsiifiline soovitus puudub.
Rifampitsiin 600 mg 1x ööpäevas, 7 päeva (koosmanustatuna)	40 mg, üksikannusena	↑ 30%	Kui koosmanustamist ei saa vältida, on soovitatav manustada atorvastatiini ja rifampitsiini samaaegselt ja patsienti kliiniliselt jälgida.
Rifampitsiin 600 mg 1x ööpäevas, 5 päeva (eraldi annustena)	40 mg, üksikannusena	↓ 80%	
Gemfibrosiil 600 mg 2x ööpäevas, 7 päeva	40 mg, üksikannusena	↑ 35%	Soovitatav on väiksem algannus ja patsientide kliiniline jälgimine.
Fenofibraat 160 mg 1x ööpäevas, 7 päeva	40 mg, üksikannusena	↑ 3%	Soovitatav on väiksem algannus ja patsientide kliiniline jälgimine.

& 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

esitlud %-na, kirjeldatakse kui protsendilist erinevust võrreldes atorvastatiiniga (nt 0% = muutust pole).

Vt lõigud 4.4 ja 4.5 kliinilise olulisuse jaoks.

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

^ Atorvastatiini üldine ekvivalentne aktiivsus.

Suurenemine on näidatud “↑”, vähenemine: “↓”

Tabel 2: Atorvastatiini toime samaaegselt kasutatavate ravimite farmakokineetikale

Atorvastatiin ja annustamis skeem	Samaaegselt kasutatav ravim		
	Ravim/annus (mg)	Muutus & AUC-s	Kliiniline soovitus
80 mg 1x ööpäevas, 10 päeva	Digoksiin 0,25 mg 1x ööpäevas, 20 päeva	↑15%	Patsiente, kes võtavad digoksiini, tuleb hoolikalt jälgida
40 mg 1x ööpäevas, 22 päeva	Suukaudsed kontratseptiivid 1x ööpäevas, 2 kuud - noretindroon 1 mg -etüüülestradiool 35 mikrogrammi	↑28% ↑19%	Spetsiifiline soovitus puudub
80 mg 1x ööpäevas, 15 päeva	* Fenasoon, 600 mg ühekordse annusena	↑3%	Spetsiifiline soovitus puudub

& Andmed, mis on esitlud %-na, kirjeldatakse kui protsendilist erinevust võrreldes atorvastatiini monoterapiiaga (nt 0% = muutust pole).

* Atorvastatiini ja fenasooni korduvannuste koosmanustamisel oli väike või märkamatu toime fenasooni kliirensile.

Suurenemine on näidatud “↑”, vähenemine: “↓”

Lapsed

Ravimite koostoimeuuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel. Koostoimete ulatus lastel ei ole teada. Lastel 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

Atorvastatin Actavis 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 anomaaliade tekkest pärast intrauteriinselt HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite leidu. Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Atorvastatiini ravi emal võib vähendada lootel mevalonaadi taset, mis on kolesterooli biosünteesi prekursor. Ateroskleroos on krooniline protsess ja tavapärane lipiidide taset langetavate ravimite ärajätmine raseduse ajal peaks omama vähest mõju primaarse hüperkolesteroleemiaga seotud pikaajalisele riskile.

Nendel põhjustel ei tohi Atorvastatin Actavis't kasutada naistel, kes on rasedad, soovivad rasestuda või kahtlustavad rasedust. Ravi Atorvastatin Actavis'ega tuleb raseduse ajaks katkestada või kuni on kindlaks tehtud, et naine ei ole rase (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas atorvastatiin või tema metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Rottidel on atorvastatiini ja tema aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid sarnased sellele, mis on piimas (vt lõik 5.3). Naised, kes võtavad Atorvastatin Actavis't, ei tohi lapsi rinnaga toita potentsiaalselt tõsiste kõrvaltoimete tekke ohu tõttu (vt lõik 4.3). Atorvastatiin on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Atorvastatiinil ei ole märkimisväärset mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise 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.

Kõrvaltoimed on esitatud esinemissageduse järgi järgmiselt: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage: nasofarüüngiit.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv: trombotsütopeenia.

Immuunsüsteemi häired

Sage: allergilised reaktsioonid.

Väga harv: anafülaksia.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: hüperglükeemia.

Aeg-ajalt: hüperglükeemia, kehakaalu suurenemine, 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: kuulmislangus.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: farüingolarüngeaalne valu, ninaverejooks.

Seedetrakti häired

Sage: kõhukinnisus, kõhupuhitus, düspepsia, iiveldus, kõhulahtisus.
Aeg-ajalt: oksendamine, üla- ja alakõhuvalu, röhitsused, pankreatiit.

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: hepatiit.
Harv: kolestaas.
Väga harv: maksapuudulikkus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: urtikaaria, nahalööbed, kihelus, alopeetsia.
Harv: angioneurootiline ödeem, bulloosne eksanteem (k.a. *erythema multiforme*, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs).

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: müalgia, artralgia, jäsemete valu, lihasspasmid, liigeste turse, seljavalu.
Aeg-ajalt: kaelavalu, lihaskõhvimus.
Harv: müopaatia, müosiit, rhabdomyolüüs, tendopaatia, mõnikord komplitseeruvad kõõluserebendiks.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga harv: günekomastia.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt: halb enesetunne, astenia, valu rinnus, perifeerne turse, kurnatus, palavik.

Uuringud

Sage: maksafunktsiooni anaiüsise kõrvalekalded, kreatiinkinaaside taseme tõus veres.
Aeg-ajalt: leukotsüütide esinemine uriinis.

Nagu teistegi HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamise puhul täheldati ka atorvastatiini kasutanud patsientide puhul seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemist. Need muutused olid tavaliselt kerged, mööduvad ega nõudnud ravi katkestamist. Kliiniliselt olulist seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemist üle 3 korra normväärtusest esines 0,8% atorvastatiiniga ravitud patsientidest. Need suurenemised olid annusest sõltuvad ja kõikidel patsientidel mööduvad.

2,5% patsientidest, kellele manustati atorvastatiini kliiniliste uuringute käigus, täheldati nii nagu teistegi HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamise puhul seerumi kreatiinkinaasi aktiivsuse suurenemist üle 3 korra normväärtusest. CK väärtuste tõusu üle 10 korra esines 0,4% atorvastatiiniga ravitud patsientidest (vt lõik 4.4).

Ravimrühmale omane toime

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud mõnede statiinidega:

- Seksuaalfunktsiooni häired.
- Depressioon.
- Erandlikel juhtudel interstitsiaalne kopsuhaigus, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4).
- Diabeet: Esinemissagedus sõltub riskifaktorite (tühja kõhu vereglükoos $\geq 5,6$ mmol/l, kehamassiindeks rohkem kui 30 kg/m², kõrgeenenud 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.

4.9 Üleannustamine

Spetsiaalset ravi Atorvastatin Actavis'e üleannustamisel ei ole. Üleannustamisel tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajadusel rakendada toetavaid meetmeid. Vajalik on jälgida maksafunktsiooni näitajaid ja CK taset seerumis. Kuna atorvastatiin seondub suures ulatuses plasmaproteiinidega, 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 selektiivne HMG-CoA reduktaasi konkureeriv inhibiitor, ensüüm, mis reguleerib 3-hüdroksü-3-metüül-glutarüül-koensüüm A steroolide (sh kolesterool) eelühendiks mevalonaadiks muutumise kiirust. Maksas inkorporeeritakse triglütseriidid ja kolesterool väga madala tihedusega lipoproteiinideks (VLDL) ja vabastatakse plasmas transportimiseks perifeersetesse kudedesse. Madala tihedusega lipoproteiin (LDL) tekib VLDL-st ja kataboliseeritakse eeskätt primaarselt kõrge afiinsusega LDL-retseptorite poolt.

Atorvastatiin alandab plasma kolesterooli ja lipoproteiinide seerumi taset HMG-CoA reduktaasi inhibeerimise ja kolesterooli sünteesi vähendamisega maksas ning suurendab maksas hepatotsüütide pinnal LDL-retseptorite arvu, millega suurendatakse LDL-i sidumist ja katabolismi.

Atorvastatiin vähendab LDL-produktsiooni ja LDL-partiklite arvu. Atorvastatiini manustamisel suureneb märgatavalt ja kestvalt LDL-i retseptorite aktiivsus, millele lisandub soodne toime tsirkuleerivate LDL-partiklite suhtes. Atorvastatiin on efektiivne LDL-kolesterooli alandaja homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia korral, mis on tavaliselt lipiidide langetamise osas suhteliselt ravimresistentne.

Annuse-vastuse uuringus on näidatud, et atorvastatiin vähendab lipiidide kontsentratsiooni järgmiselt: üldkolesterool (30%...46%), LDL-kolesterool (41%...61%), apolipoproteiin B (34%...50%) ja triglütseriidid (14%...33%) ning suurendab samal ajal HDL-kolesterool 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.

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

8 nädalases avatud mitmekesuselises muutliku pikkusega valikulises laiendatud faasis olevas ravimi tasuta kasutamise uuringus 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 ööpäevas.

Ateroskleroos

Uuringus *Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering* (REVERSAL) hinnati südame isheemiatõvega patsientidel lipiidide intensiivse langetamise toimet 80 mg atorvastatiiniga ja lipiidide standardse langetamise toimet 40 mg pravastatiiniga koronaarateroskleroosile angiograafia ajal intravaskulaarse ultraheliuuringuga (*intravascular ultrasound*, (IVUS)). Selles randomiseeritud topeltpimedas mitmekesuselises kontrollitud kliinilises uuringus viidi IVUS läbi 502 patsiendil uuringu alguses ja 18 kuu pärast. Atorvastatiinirühmas (n=253) ei esinenud ateroskleroosi progresseerumist.

Mediaalne protsentuaalne muutus võrreldes algsega 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 keskmine 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 keskmine 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 tulemuste 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 tulemusnäitaja 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, 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 $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Lisaks oli kõikidel patsientidel vähemalt kolm järgmistest eelnevalt määratud kardiovaskulaarsetest riskifaktoritest: meessugu, vanus ≥ 55 , suitsetamine, diabeet, südame isheemiatõve (CHD) esinemine esimese astme sugulasel, TC : HDL-C > 6 , perifeersetes veresoontes haigus, vasaku vatsakese hüpertroofia, varasem tserebrovaskulaarne tüsistus, spetsiifilised kõrvalekalded EKG-s, proteiinuuria/albumiinuuria. 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 Tuginedes 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 saanud 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) Lisaks oli kõikidel patsientidel vähemalt üks järgmistest eelnevalt määratud kardiovaskulaarsetest riskifaktoritest: hüpertensioon, aktiivne suitsetamine, retinopaatia, mikroalbumiinuuria või makroalbumiinuuria.

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
Tõsine kardiovaskulaarne tüsistus (fataalne ja	37%	83 vs. 127	3.2%	0,0010

mittefataalne AMI, tumm MI, äge CHD surm, ebastabiilne stenokardia, CABG, PTCA, revaskularisatsioon, insult)				
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

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

Patsiendi sugu, vanus või algtaseme LDL-C sisaldus ei mõjutanud ravimi toimet. Soodsat toimet täheldati suurema 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 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 (keskmine vanus 63 aastat) ja nende LDL-kolesterooli 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). Mediaalne 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 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 ≥ 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.

Keskmisel 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. 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 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 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 pärast suukaudset manustamist kiiresti, maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_{max}) saavuvad 1...2 tunni jooksul. Imendumise määr 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 liitrit. $\geq 98\%$ atorvastatiinist seondub 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 veres ringlevatele aktiivsetele metaboliitidele.

Eritumine

Atorvastatiin elimineeritakse pärast hepaatilist ja/või ekstrahepaatilist metabolismi peamiselt sapiga. Tõenäoliselt ravim enterohepaatilisse ringesse ei satu. Atorvastatiini keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg inimestel on ligikaudu 14 tundi. Aktiivsete metaboliitide tõttu ulatub HMG-CoA reduktaasi inhibeeriva toime poolväärtusaeg 20...30 tunnini.

Patsientide erigrupid

Eakad: Atorvastatiini ja tema aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid on tervetel eakatel suuremad kui noortel inimestel, kuid 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.

Sugu: Atorvastatiini ja tema aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioon naistel on erinev meeste omast (naistel: C_{\max} ligikaudu 20% kõrgem ja AUC on 10% väiksem). Need erinevused ei oma kliinilist tähendust, mistõttu atorvastatiini toime lipiidide spektrile meestel ja naistel on sarnane.

Neerupuudulikkus: Neeruhaigus ei mõjuta atorvastatiini ega tema aktiivsete metaboliitide plasmataset ega toimet lipiididele.

Maksapuudulikkus: Kroonilise alkohoolse maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' B) on atorvastatiini ja tema aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid oluliselt suurenenud (ravimi maksimaalne plasmakontsentratsioon on 16 korda kõrgem ja AUC 11 korda kõrgem).

SLC1B1 polümorfism: Kõik HMG-CoA hepaatilise tagasihaarde reduktaasi inhibiitorid, kaasa arvatud atorvastatiin, hõlmavad OATP1B1 transporterit. Patsientidel SLC1B1 polümorfismiga on risk atorvastatiini suurenenud ekspositsiooniks, mis võib viia randomüolüüsi suurenenud ohule (vt lõik 4.4). Geeni polümorfism kodeerib lahti OATP1B1 (SLC1B1 c.521CC), mis on seotud 2,4 kordselt suurema atorvastatiini ekspositsiooniga (AUC) kui indiviididel, kellel see genotüübi variant puudub (c.521TT). Nende patsientide puhul on võimalik ka atorvastatiini hepaatilise tagasihaarde geneetiline kahjustumine. Võimalikud tagajärjed efektiivsusele 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 annust) suurenes hepatotsellulaarse adenoomi esinemissagedus isas- ja hepatotsellulaarsete kartsinoomide esinemissagedus emasloomadel. Loomkatsetes ilmnes, et HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid võivad mõjutada embrüo või loote arengut. Atorvastatiinil ei olnud toimet rottide, küülikute ja koerte fertiilsusele ja see ei olnud teratogeenne, kuigi rottidel ja küülikutel ilmnes lootetoksilisus emasloomale toksiliste annuste puhul. Suurte atorvastatiini annuste manustamisel emasloomale aeglustus rottidel järglaste areng ja vähenes postnataalne elulemus. Rottidel on tõendeid platsenta ülekande kohta. Rottidel on atorvastatiini plasmakontsentratsioonid sarnased piimas leiduvale. Pole teada, kas atorvastatiin või tema metaboliidid erituvad inimese rinnapiima.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mannitool (E421)
Mikrokristalliline tselluloos
Kaltsiumkarbonaat
Povidoon (tüüp K-30)
Kroskarmelloosnaatrium
Naatriumlaurüülsulfaat,
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 6000

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

Alumiinium/alumiinium blistrid 2 aastat.

Plastikpurgid (HDPE) *snap-on* korgiga (LDPE) 18 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium blistrid: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 (10 x 20), 500 kõikidele tugevustele.

Plastikpurgid (HDPE) *snap-on* korgiga (LDPE): 10, 20, 30, 50, 100, 200 kõikidele tugevustele.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group hf
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Atorvastatin Actavis, 10mg: 543207
Atorvastatin Actavis, 20mg: 543607
Atorvastatin Actavis, 40mg: 543107
Atorvastatin Actavis, 80mg: 776612

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10 mg; 20 mg; 40 mg:
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.04.2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.08.2011

80 mg:
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.01.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud mais 2013