

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atorvastatin Polpharma, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Atorvastatin Polpharma, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Atorvastatin Polpharma, 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg, 20 mg või 40 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.

## 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 10-aastastel või vanematel 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 Polpharma'ga peab patsient olema standardsel kolesteroolisisaldust vähendaval dieedil, mis peab jätkuma kogu Atorvastatin Polpharma 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 Atorvastatin Polpharma 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 alustatakse Atorvastatin Polpharma 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

Atorvastatin Polpharma't tuleb kasutada ettevaatusega maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Atorvastatin Polpharma on vastunäidustatud patsientidel, kelle on aktiivne maksahaigus (vt lõik 4.3).

### Eakad patsiendid

Ravimi tõhusus ja ohutus üle 70-aastastel patsientidel on tavalise annustamise juures samad kui üldpopulatsioonil.

### Lapsed

#### *Hüperkolesteroleemia:*

Kasutamine lastel peab toimuma ainult laste hüperlipideemia ravis kogenud arsti poolt ning patsientide seisundit tuleb progressi hindamiseks regulaarselt uuesti hinnata.

10-aastastel ja vanematel patsientidel on atorvastatiini soovitatav algannus 10 mg ööpäevas, mis tiitritakse kuni 20 mg-ni ööpäevas. Lapspatsientidel tuleb ravimi annuse tiitrimisel lähtuda iga üksikpatsiendi ravivastusest ja taluvusest. Üle 20 mg suuruste annuste (mis vastab ligikaudu 0,5 mg kehakaalu kilogrammi kohta) kasutamise kohta lapspatsientidel on ohutuslast teavet vähe.

6...10-aastastel lastel on seda ravimit vähe kasutatud (vt lõik 5.1). Alla 10-aastaste laste ravis ei ole atorvastatiini kasutamine näidustatud.

Selles vanuserühmas on parem kasutada teisi ravimvorme/tugevusi.

### Manustamisviis

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

## **4.3 Vastunäidustused**

Atorvastatin Polpharma on vastunäidustatud patsientidel:

- kellel esineb ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes
- kellel on aktiivne maksahaigus või ebaselge põhjusega püsivad seerumi transaminaaside kõrgenenud tasemed, mis ületavad kolm korda normi ülemise piiri
- raseduse ajal, rinnaga toitmise ajal ja fertiilses eas naised, kes ei kasuta tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Toimed 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 analüüside normaliseerumiseni. Kui transaminaaside suurenenud aktiivsus kolm või enam korda üle normi ülemise piiri püsib, on soovitatav annuse vähendamine või Atorvastatin Polpharma ravi katkestamine (vt lõik 4.8).

Atorvastatin Polpharma'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 [*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, kellel 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 müalgia, müosiiti ja müopaatiat, mis võib progresseeruda rabdomüolüüsiks, potentsiaalselt eluohtlikuks seisundiks, mida iseloomustavad märgatavalt tõusnud kreatiinkinaasi (CK) tasemed (>10 korda üle normi ülemise piiri), müoglobineemia ja müoglobiinuuria, mis võivad viia neerupuudulikkuseni.

##### Enne ravi

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

- neerukahjustus
- hüpotüreoidism
- 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 rabdomüolüüsi soodustavate faktorite olemasolu korral kaaluda CK määramise vajadust.
- olukorrad, kus plasmasisaldus võib suureneada, 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 lihasvalu, lihaskrambid või nõrkus, eriti kui sellega kaasneb halb enesetunne või palavik.
- Kui sellised sümptomid tekivad patsiendil ravi ajal atorvastatiiniga, tuleb määrata CK sisaldus. Kui leitakse, et CK sisaldus on oluliselt suurenenud (>5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb ravi katkestada.
- Kui lihassümptomid on rasked ja häirivad igapäevaelu, isegi kui CK sisaldus on  $\leq 5$  korda üle normi ülemise piiri, tuleb kaaluda ravi katkestamist.
- 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 tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel tuleb 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).

#### Interstitsiaalne kopsuhaigus

Ravi korral mõnede statiinidega on erandjuhtudel registreeritud kõrvaltoimena 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.

#### Diabetes Mellitus

On tõendeid, et statiinide klassi ravimid tõstavad vere glükoositaset ning mõningatel patsientidel, kellel on risk diabeedi kujunemiseks, võib avalduda hüperglükeemiline tase, mille puhul on vajalik alustada tavapärast diabeediravi. Selle riski kaalub siiski üles vaskulaarse riski vähenemine statiinide kasutamisel, mistõttu see ei ole põhjuseks lõpetada statiinravi. Riskipatsiente (tühja kõhu vere glükoositaset 5,6...6,9 mmol/l, KMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglütseriidide taseme tõus, hüpertensioon) tuleb jälgida nii kliiniliselt kui ka biokeemiliselt vastavalt riiklikele ravijuhistele.

#### Lapsed

Laste vanuserühmas ei ole hinnatud ohutust lapse arenemisele (vt lõik 4.8).

### **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 suurenedada 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 soovitatav on patsiendi vastav kliiniline jälgimine. Vastav kliiniline jälgimine on soovitatav peale inhibiitori algannuse või järgneva annuse kohandamist.

### CYP3A4 indutseerijad

Atorvastatiini ja tsütokroom P4503A indutseerijate (nt efavirens, rifampitsiin, naistepuna) samaaegne manustamine võib atorvastatiini plasmakontsentratsiooni erinevas ulatuses vähendada. Rifampitsiini kahetise koostoimemehhanismi tõttu (tsütokroom P4503A 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 märkimisväärselt 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). Atorvastatiini maksarakkudesse haaramist vahendavate transporteri 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 kahjustuse, sh rabdomüolüüsi tekkimisega. Nende nähtude tekkeoht võib fibraatide ja atorvastatiini samaaegsel kasutamisel suurenedada. 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 monoteraapiat seostatakse lihastega seotud kõrvaltoimete, sh rabdomüolüüsi tekkimisega. Esetimiibi ja atorvastatiini samaaegsel kasutamisel võib nende nähtude tekkeoht seega suurenedada. Soovitav on nende patsientide sobiv kliiniline jälgimine.

### Kolestipool

Atorvastatiini manustamisel koos kolestipooliga vähenesid atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid (ligikaudu 25% võrra). Samas oli atorvastatiini ja kolestipooli koosmanustamisel lipiide langetav toime tugevam kui kummalgi ravimil eraldi.

#### Fusidiinhape

Kuigi atorvastatiini ja fusidiinhappe koostoimetele keskenduvaid uuringuid ei ole läbi viidud, on turuletulekujärgselt teatatud nende kahe ravimi koostarvitamisel mitmetest lihastega seonduvatest toimetest, nagu rabdomüolüüs. Selle koostoime mehhanism ei ole teada. Patsiendi järjepidev jälgimine on asjakohane 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 etüüülöstradioli 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 protrombiiniajas 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 annustamisskeem	Atorvastatiin		
	Annus (mg)	Muutus & AUC-s	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/ööpäevas, 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, tuleb 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 minutit peale 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 ühekordse annusena	↑ 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 kaks korda 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.
Greipfruudimahla, 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, ühekordse annusena	80 mg, ühekordse annusena	↑ 18%	Ei ole konkreetseid soovitusi.
Tsimeidiin 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% <sup>^</sup>	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, soovitatatakse 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 monoteeraapiana 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 samuti aktiivse ortohüdrosümetaboliidi AUC-d 20,4% võrra. Samas suurendas suurte greipfruudimahla koguste (rohkem kui 1,2 liitrit ööpäevas viie päeva jooksul) tarbimine 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 & AUC-s	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 päevas	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.

Andmed, mis on esitletud %-na kirjeldatakse 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 vastastikuse koostoime uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel. Koostoimete ulatus laste vanuserühmas on teadmata. Laste vanuserühmas tuleb arvestada eespool kirjeldatud koostoimetega täiskasvanutel ja hoiatustega lõigus 4.4.

## 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 Polpharma on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3). Atorvastatiini ohutus raseduse ajal ei ole 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 hüperkolesteroleemiaga seotud pikaajalisele riskile.

Nendel põhjustel ei tohi Atorvastatin Polpharma't kasutada naistel, kes on rasedad, soovivad rasestuda või kahtlustavad rasedust. Ravi Atorvastatin Polpharma'ga 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 piimas võrdsed (vt lõik 5.3). Potentsiaalselt tõsiste kõrvaltoimete tekkimise tõttu ei tohi naised, kes võtavad Atorvastatin Polpharma't, lapsi rinnaga toita ( vt lõik 4.3). Atorvastatiin on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt. lõik 4.3).

#### Fertiilsus

Loomkatsetes ei olnud atorvastatiinil mõju isaste ega emaste loomade viljakusele (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Atorvastatiinil ei ole märkimisväärset toimet autojuhtimise või masinate käsitsemise võimele.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Atorvastatiini platseebokontrollitud kliinilise uuringu andmetel, mille jooksul raviti 16 066 patsienti (8755 atorvastatiiniga, 7311 platseeboga) keskmiselt 53 nädala jooksul, katkestas 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 ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

#### 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: hüpotrükeemia, kehakaalu suurenemine, anoreksia.

#### Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: luupainaja, unetus.

#### Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu.

Aeg-ajalt: peeringlus, paresteesia, hüpesteesia, düsgeusia, amneesia.

Harv: perifeerne neuropaatia.

### Silma kahjustused

Aeg-ajalt: nägemise ähmastumine.

Harv: nägemishäired.

### Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: tinnitus.

Väga harv: kuulmiskaotus.

### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: farüngolarüingeaalne 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: nõgeslööve, nahalööbed, sügelus, alopeetsia.

Harv: angioneurootiline turse, villilised lööbed, sealhulgas 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, lihaskõhvimus.

Harv: müopaatia, müosiit, rabdomüolüüs, tendinopaatia (mõnikord tuisistunud kõõluse rebendiga).

### Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga harv: günekomastia.

### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

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

### Uuringud

Sage: maksanäitajate kõrvalekalded, kreatiinkinaaside taseme tõus veres.

Aeg-ajalt: leukotsüütide esinemine uriinis.

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

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

### Ravimiklassile omased toimed

- Seksuaalfunktsiooni häired.
- Depressioon.
- Erandjuhtudel registreeritud interstitsiaalne kopsuhaigus, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4).

- *Diabetes Mellitus*: esinemissagedus sõltub riskitegurite esinemisest või puudumisest (tühja kõhu vereglükoos  $\geq 5,6$  mmol/l, KMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, triglütseriidide taseme tõus, hüpertensioon anamneesis).

### Lapsed

Kliinilise ohutuse andmebaasis on ohutusandmed 249 lapspatsiendi kohta, kellele manustati atorvastatiini. Neist 7 patsienti olid < 6-aastased, 14 patsienti oli vanuses 6...9 aastat ja 228 patsienti vanuses 10...17 aastat.

### Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu

### Seedetrakti häired

Sage: kõhuvalu

### Uuringud

Sage:alaniinaminotransferaasi taseme tõus, kreatiinfosfokinaasi taseme tõus veres.

Olemasolevatel andmetel on kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskus lastel eeldatavasti samasugused nagu täiskasvanutel. Siiani puudub piisav kogemus, et hinnata ravimi pikaajalist ohutust lapspatientidele.

## **4.9 Üleannustamine**

Atorvastatin Polpharma üleannustamise puhul ei ole spetsiifilist ravi. Kui peaks esinema üleannustamine, tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajadusel rakendada toetavaid meetmeid. Jälgida tuleb maksafunktsiooni teste 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-koensüüm A steroolide (sh kolesterool) eelühendiks mevalonaadiks muutumise kiirust. Maksas muudetakse triglütseriidid ja kolesterool väga madala tihedusega lipoproteiinideks (VLDL) ja vabastatakse plasmas transportimiseks perifeersetesse kudedesse. Madala tihedusega lipoproteiinid (LDL) moodustuvad LDL-ist ja kataboliseeritakse eeskätt LDL-i suhtes kõrge afiinsusega retseptorite poolt (LDL-retseptor).

Atorvastatiin vähendab kolesterooli kontsentratsiooni plasmas ja lipoproteiinide kontsentratsiooni seerumis, inhibeerides HMG-CoA reduktaasi ja seejärel kolesterooli biosünteesi maksas ning suurendab maksas rakkude pinnal LDL-retseptorite arvu LDL-i haarde ja katabolismi suurendamiseks.

Atorvastatiin vähendab LDL-i produktsiooni ja LDL-i partiklite arvu. Atorvastatiini manustamisel suureneb tugevalt ja püsivalt LDL-retseptorite aktiivsus, millega kaasneb veres ringlevate LDL-partiklite omaduste soodne muutumine. Atorvastatiin on tõhus LDL-C vähendamisel homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel, populatsioonil, kes tavaliselt ei reageeri ravile lipiidide sisaldust vähendavate ravimitega.

Annuse-vastuse uuringus on näidatud, et atorvastatiin vähendab lipiidide kontsentratsiooni järgmiselt: üldkolesterool (30%...46%), LDL-C (41%...61%), apolipoproteiin B (34%...50%) ja triglütseriidid (14%...33%) ning suurendab samal ajal HDL-C ja apolipoproteiin A-1 kontsentratsiooni. Need

tulemused on ühesugused nii heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga kui ka hüperkolesteroleemia mitteperekondlike vormidega ja segatüüpi hüperlipideemiaga patsientidel, samuti insuliinsõltumatu suhkurtõvega patsientidel.

On tõestatud, et üldkolesterooli, LDL-C ja apolipoproteiin B kontsentratsiooni vähenemine 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 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 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 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 (nt 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 ööpäevas pikendas aega kombineeritud esmase lõpp-punkti saabumiseni, mida defineeriti kui surma ükskõik millisel põhjusel, mittefataalset müokardiinfarkti, elustatud südameseiskust või stenokardiat müokardi isheemia nähtudega, mis vajas hospitaliseerimist. Risk vähenes 16% võrra (p=0,048). See oli peamiselt põhjustatud 26%-lisest taashospitaliseerimise vähenemisest müokardi isheemia nähtudega stenokardia tõttu (p=0,018). Teised sekundaarsed tulemusnäitajad ei olnud statistiliselt olulised (üldiselt: platseebo 22,2%, atorvastatiin 22,4%).

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

#### Kardiovaskulaarse haiguse 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  $\geq 55$ , suitsetamine, diabeet, 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 <sup>1</sup> (%)	(p-väärtus)
Fataalne CHD pluss mittefataalne MI	36%	100 vs 154	1,1%	0,0005
Üldised kardiovaskulaarsed sündmused ja revaskularisatsiooniprotseduurid	20%	389 vs 483	1,9%	0,0008
Üldised koronaarsed sündmused	29%	178 vs 247	1,4%	0,0006

<sup>1</sup> 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 mitte 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 atenoolooliga (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 oli  $\leq 4,14$  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 ööpäevas (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 <sup>1</sup> (%)	(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 koronaarangoplastika.

Puudusid tõendid patsiendi soo, vanuse või algtaseme LDL-C sisalduse mõjust ravimi toimele. 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* – Insuldi ennetamine kolesteroolitaseme agressiivse langetamise teel) hinnati 80 mg atorvastatiini või platseebo toimet 4731 patsiendil, kellel oli eelneva 6 kuu jooksul olnud insult või transitoorne isheemia atakk (TIA) ja kelle anamneesis ei olnud südame koronaarhaigust (CHD). 60% patsientidest olid mehed, patsientide vanusevahemik oli 21...92 aastat (keskmine vanus 63 aastat) ja nende LDL-i algtasemeks oli keskmiselt 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Atorvastatiinravi ajal oli keskmine LDL-kolesterooli tase 73 mg/dl (1,9 mmol/l), samas kui platseebo manustamisel oli see näitaja 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Keskmine uuringujärgne jälgimisperiood oli 4,9 aastat.

Võrreldes platseeboga vähendas atorvastatiini manustamine (annuses 80 mg) nii fataalse kui ka mittefataalse insuldi tekkeohtu esmase tulemusnäitajana 15% võrra (riskimäärade suhe 0,85; 95% usaldusintervall, 0,72...1,00; p=0,05 või 0,84; 95% usaldusintervall, 0,71...0,99; p=0,03 pärast kohandamist algsete tegurite suhtes). Atorvastatiini puhul oli 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 ka patsientidel, kellel oli enne uuringusse kaasamist esinenud lakunaarne ajuinfarkt (20/708 atorvastatiini puhul vs 4/701 platseebo puhul; riskimäärade suhe 4,99; 95% usaldusintervall, 1,71...14,61), kuid samas vähenes sellistel patsientidel isheemilise insuldi tekkeoht (79/708 atorvastatiini puhul vs 102/701 platseebo puhul; riskimäärade suhe 0,76; 95% usaldusintervall, 0,57...1,02). On võimalik, et insuldi üldine tekkeoht on suurenenud patsientidel, kellel oli eelnevalt esinenud lakunaarne ajuinfarkt ja kes said atorvastatiini annuses 80 mg ööpäevas.

Patsientide alagrupis, kellel oli hemorraagiline insult esinenud enne uuringusse kaasamist, oli atorvastatiini puhul 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 üldsuremus 10,9% (77/708) ja platseebo puhul 9,1% (64/701).

## Lapsed

### Heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia lastel vanuses 6...17 aastat

8-nädalane avatud uuring atorvastatiini farmakokineetika, farmakodünaamika, ohutuse ja talutavuse hindamiseks viidi läbi lastel ja noorukitel, kellel esines geneetiliselt kinnitatud heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia ja kelle esialgne LDL-C oli  $\geq 4$  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 tablettina 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.

Keskmesed 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

#### Jaotumine

Atorvastatiini keskmine jaotusruumala on ligikaudu 381 l. 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 veres ringlevatele aktiivsetele metaboliitidele.

#### Eritumine

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

#### Eripopulatsioonid

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

*Lapsed:* 8-nädalases avatud uuringus raviti Tanneri 1. staadiumile (N=15) ja Tanneri  $\geq 2$ . staadiumile (N=24) vastavaid lapsi (vanuses 6...17 aastat), kellel oli heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia ja ravieelselt LDL kolesterool  $\geq 4$  mmol/l, vastavalt atorvastatiini 5 mg või 10 mg närimistablettide või 10 mg või 20 mg õhukese polümeerikattega tablettidega üks kord ööpäevas. Ainus oluline kaasmuutuja populatsiooni farmakokineetilises mudelis oli kehakaal. Lapsi patsientidel oli atorvastatiini näiv suukaudne kliirens pärast allomeetrilist skaleerimist kehakaalule sarnane täiskasvanutega. Atorvastatiini ja o-hüdroksüatorvastatiini ekspositsioonide lõikes täheldati LDL kolesterooli ja triglütseriidide tasemete püsivat vähenemist.

*Sugu:* atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide kontsentratsioonid naistel erinevad meeste omadest (naistel: ligikaudu 20% kõrgem  $C_{max}$  ja ligikaudu 10% väiksem AUC). Need erinevused meestel ja naistel ei olnud kliiniliselt olulised ja ei põhjustanud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi toimetes lipiididele.

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

*Maksapuudulikkus:* kroonilise alkohoolse maksakahjustusega patsientidel (Childs-Pugh B) suurenevad atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid oluliselt ( $C_{max}$  ligikaudu 16 korda ja AUC ligikaudu 11 korda).

*SLCO1B1 polümorfism:* Kõigi HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (sh atorvastatiin) haaramine maksarakkudesse sõltub transporterist OATP1B1. SLCO1B1 polümorfismiga patsientidel on risk atorvastatiini ekspositsiooni suurenemisele, 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). Samuti võib olla nendel patsientidel võimalik atorvastatiini geneetiliselt 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<sub>0-24h</sub>, 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

#### Tableti sisu:

mannitool,  
mikrokristalne 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 Kõlblikkusaeg

24 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.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pharmaceutical Works Polpharma S.A.  
19 Pelplińska Str.  
83-200 Starogard Gdański  
Poola

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Atorvastatin Polpharma, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 546707  
Atorvastatin Polpharma, 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 547107  
Atorvastatin Polpharma, 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 547207

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.05.2007  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.08.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud** aprillis 2013