

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atilen 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Atilen 20 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Atilen 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: valge ümmargune kaksikkumer 7 mm õhukese polümeerikattega tablett.

20 mg: valge ümmargune kaksikkumer 9 mm õhukese polümeerikattega tablett.

40 mg: valge ovaalne kaksikkumer 8,2 x 17 mm õhukese polümeerikattega tablett.

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 Atilen'iga tuleb patsient viia standardsele kolesteroolisisaldust alandavale dieedile, mis peab jätkuma kogu raviperioodi vältel Atilen'iga.

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 Atilen'i annusele 10 mg üks kord ööpäevas. Ravivastus ilmneb 2 nädala jooksul ravi alustamisest, maksimaalne toime saabub tavaliselt 4 nädala jooksul. Ravivastus püsib pikaajalise ravi korral.

Heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

Ravi alustatakse Atilen'i 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

Olemas on ainult piiratud andmed (vt lõik 5.1).

Atorvastatiini ööpäevane annus homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel on 10...80 mg (vt lõik 5.1). Atorvastatiini tuleb nendel patsientidel kasutada lisaks muule lipiidisisaldust langetavale ravile (nt LDL-aferees) või kui selline ravi ei ole kättesaadav.

Kardiovaskulaarse haiguse ennetamine

Esmastes ennetusuuringutes kasutati annust 10 mg ööpäevas. Kehtivatele ravijuhistele vastava (LDL-) kolesterooli taseme saavutamiseks võivad olla vajalikud suuremad annused.

Neerukahjustus

Annust ei ole vaja kohandada (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Atilen'i tuleb kasutada ettevaatusega maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Atilen on vastunäidustatud aktiivse maksahaigusega patsientidele (vt lõik 4.3).

Kasutamine eakatel

Efektiivsus ja ohutus üle 70-aastastel patsientidel on soovitatavate annuste kasutamisel samasugused kui üldpopulatsioonis.

Kasutamine lastel

Hüperkolesteroleemia:

Ravimi kasutamine lastel peab toimuma laste hüperlipideemia ravile spetsialiseerunud arsti järelevalve all; patsientidel tuleb regulaarselt hinnata ravi edukust.

Vähemalt 10-aastaste patsientide puhul on atorvastatiini soovitatav algannus 10 mg ööpäevas, mida suurendatakse kuni 20 mg-ni ööpäevas. Annuse suurendamine peab toimuma vastavalt lapspatsientide individuaalsele ravivastusele ja taluvusele. Ohutusalaalne informatsioon lapspatsientide ravimise kohta suuremate annustega kui 20 mg, mis vastab ligikaudu annusele 0,5 mg/kg, on piiratud.

6...10-aastaste laste puhul on kogemus piiratud (vt lõik 5.1). Atorvastatiin ei ole näidustatud alla 10-aastaste laste raviks.

Selles populatsioonis kasutamiseks sobivad paremini teised ravimvormid ja –tugevused.

Manustamisviis

Atilen'i manustatakse suukaudselt. Atorvastatiini ööpäevane annus manustatakse korraga, seda võib manustada ükskõik millal päeva jooksul, koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Atilen on vastunäidustatud:

- patsientidele, kellel on ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- patsientidele, kellel on äge maksahaigus või ebaselge põhjusega püsiv seerumi transaminaaside aktiivsuse tõus, mis ületab normväärtused 3 või enam korda.
- raseduse ajal, rinnaga toitvatele naistele ja fertiilses eas naistele, kes ei kasuta sobivaid 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. Maksakahjustusele viitavate sümptomite tekkimisel tuleb koheselt kontrollida maksafunktsiooni näitajaid. Transaminaaside aktiivsuse tõusu korral tuleb patsienti jälgida kuni vastavate analüüside normaliseerumiseni. Transaminaaside aktiivsuse tõusu korral 3 või enam korda on soovitatav annuse vähendamine või vajadusel Atilen'i ravi katkestamine (vt lõik 4.8).

Atilen'i tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kes tarbivad suurtes kogustes alkoholi ja/või kellel on varem esinenud maksahaigust.

Insuldi ennetamine kolesteroolitaseme agressiivse langetamise abil (SPARCL - Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)

Insuldi alatüüpide hilisemas analüüsis ilma südame koronaarhaiguseta (CHD) patsientide põhjal, kellel oli hiljuti olnud insult või transitoorne isheemiline atakk, oli hemorraagilise insulti esinemissagedus platseeborühmaga võrreldes suurem patsientidel, kes alustasid ravi 80 mg atorvastatiiniga. Suurenenud riski täheldati eeskätt patsientidel, kellel oli uuringusse lülitamisel anamneesis hemorraagiline insult või lakunaarne infarkt. Eelnenud hemorraagilise insult või lakunaarse infarktiga patsientide puhul on atorvastatiini 80 mg annuse kasu/riski suhe ebaselge ning enne ravi alustamist tuleb arvestada võimaliku hemorraagilise insult riskiga (vt lõik 5.1).

Toimed skeletilihastele

Harva võib atorvastatiin (nagu teisedki HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid) avaldada toimet skeletilihastele, põhjustades müalgia, müosiiti ja müopaatia, mis võib üle minna rhabdomyolüüsiks, potentsiaalselt eluohtlikuks seisundiks, mida iseloomustavad kreatiniinkinaasi (KK) oluliselt suurenenud sisaldus (> kümnekordse suurenemisega üle normaalväärtuse), müoglobineemia ja müoglobiinuuria, mis võivad viia neerupuudulikkuseni.

Enne ravi

Atorvastatiini tuleb ettevaatusega määrata rhabdomyolüüsi eelsoodumusega patsientidele. Enne statiinravi alustamist tuleb järgmistes olukordades mõõta KK taset:

- neerukahjustus
- hüpötüreoidism
- isiklikus või perekondlikus anamneesis pärilik lihashaigus
- anamneesis toksiline toime lihastele eelneva statiin- või fibraatravi korral
- anamneesis maksahaigus ja/või rohke alkoholi tarvitamine
- eakad patsiendid (70-aastased ja vanemad). Vajadust sellisteks mõõtmisteks tuleb hinnata vastavalt teistele rhabdomyolüüsi soodustavatele teguritele
- olukorrad, mille puhul ravimi tase võib plasmas suureneeda, nt ravimite koostoimed (vt lõik 4.5) ja patsientide erirühmad, sh geneetilised alarühmad (vt lõik 5.2).

Nendel juhtudel tuleb alati kaaluda ravist saadava võimaliku kasu ja potentsiaalsete riskide vahetõrka ning soovitatav on põhjalik kliiniline jälgimine.

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

Kreatiinkinaasi määramine

Kreatiinkinaasi (KK) ei ole mõtet määrata pärast pingutavat füüsilist koormust või mõne muu seisundi korral, millega kaasneb KK plasmasisalduse tõenäoline suurenemine, sest see muudab tulemuse

interpreteerimise keeruliseks. Juhul kui KK plasmasisaldus on oluliselt suurenenud (>5 korda üle normväärtuse), tuleb mõõtmist 5...7 päeva pärast korrata, et kinnitada saadud tulemusi.

Ravi ajal

- Patsientidele tuleb öelda, et nad kohevalt teavitaksid lihasvalu, -krampide või -väsimuse tekkimisest, eriti kui sellega kaasneb halb enesetunne ja palavik.
- Kui need sümptomid tekivad ravi ajal atorvastatiiniga, tuleb määrata KK plasmasisaldus. Kui see on oluliselt suurenenud (>5 korda üle normväärtuse), tuleb ravi katkestada.
- Kui lihassümptomid on rasked või häirivad igapäevaelu, tuleb kaaluda ravi katkestamise otstarbekust, isegi kui KK plasmasisaldus ei ole >5 korda üle normväärtuse.
- Kui sümptomid taanduvad ja KK väärtused normaliseeruvad, võib kaaluda atorvastatiini või mõne muu statiini taasmanustamist minimaalse annusega ja hoolika arstliku järelevalve all.
- KK väärtuste märkimisväärse suurenemise (>10 korda üle normväärtuse) korral või kui diagnoositakse või kahtlustatakse rabdomüolüüsi, tuleb ravi atorvastatiiniga lõpetada.

Samaaegne ravi teiste ravimitega

Rabdomüolüüsi tekkerisk suureneb, kui atorvastatiini manustatakse samaaegselt teatud ravimitega, mis võivad suurendada atorvastatiini kontsentratsiooni plasmas, nt 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 risk võib suurened ka gemfibrosiili või teiste fibriinhappe derivaatide, erütromütsiini, niatsiini ja esetimiibi samaaegsel kasutamisel. Võimalusel tuleb nende ravimite asemel kaaluda alternatiivset ravi (mille puhul puuduvad koostoimed).

Juhul kui nende ravimite manustamine koos atorvastatiiniga on hädavajalik, tuleb hoolikalt kaaluda samaaegse ravi kasu ja riski suhet. Kui patsiendid saavad ravimeid, mis suurendavad atorvastatiini kontsentratsiooni plasmas, on soovitatav kasutada väiksemat atorvastatiini maksimaalset annust. Lisaks tuleb tugevate CYP3A4 inhibiitorite puhul kaaluda atorvastatiini väiksemat algannust ning nende patsientide puhul on soovitatav asjakohane kliiniline jälgimine (vt lõik 4.5).

Atorvastatiini ei ole soovitatav kasutada koos fusidiinhappega, seetõttu võib fusidiinravi ajal kaaluda atorvastatiini ajutist ärajätmist (vt lõik 4.5).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Mõnede statiinide kasutamise järgselt on teatatud üksikutest interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.8). Selle seisundiga kaasuvate sümptomite hulka võivad kuuluda düspnoe, mitteproduktiivne köha ja üldise tervise halvenemine (väsimus, kehakaalu kaotus ja palavik). Kui kahtlustatakse, et patsiendil on välja kujunenud interstitsiaalne kopsuhaigus, tuleb statiinravi katkestada.

Diabeet

Osa tõendeid viitab sellele, et statiinide klass tõstab vere glükoosisisaldust ning mõnedel patsientidel, kellel on kõrge risk diabeedi tekkeks, võib põhjustada hüperglükeemiat, mille puhul on kohane diabeedi ravi. Siiski, see risk ei kaalu üles vaskulaarse riski vähenemist statiinidega ja seetõttu ei tohiks olla statiinravi lõpetamise põhjuseks. Riskipatsiente (tühja kõhu vere glükoositaseme 5,6...6,9 mmol/l, KMI>30 kg/m², suurenenud triglütseriidide sisaldus, kõrgvererõhutõbi) tuleb jälgida nii kliiniliselt kui biokeemiliselt vastavalt rahvuslikele ravijuhistele.

Kasutamine lastel

Ravimi ohutus arengu suhtes ei ole pediatrilises populatsioonis tõestatud (vt lõik 4.8).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegselt manustatavate ravimite toime atorvastatiinile

Atorvastatiin metaboliseerub tsütokroom P4503A4 (CYP3A4) vahendusel ja on substraat proteiinide transpordil (nt maksa tagasihaarde transporter OATP1B1). Samaaegne kasutamine tsütokroom

P4503A4 või transportvalke inhibeerivate ravimitega võib viia atorvastatiini kontsentratsiooni suurenemiseni plasmas ja suurendada müopaatia riski. Riski võib suurendada ka atorvastatiini manustamine koos teiste ravimitega, mis võivad põhjustada müopaatiat, nagu fibriinhappe derivaadid ja esetimiib (vt lõik 4.4).

CYP3A4 inhibiitorid

On näidatud, et tugevad CYP3A4 inhibiitorid suurendavad oluliselt atorvastatiini kontsentratsiooni (vt tabel 1 ja täpsem teave allpool). Tugevate CYP3A4 inhibiitorite (nt tsüklosporiin, telitromütsiin, klaritromütsiin, delavirdiin, stiripentool, ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, posakonasool ja HIV proteaasi inhibiitorid, sh ritonaviir, lopinaviir, atasanaviir, indinaviir, darunaviir jt) samaaegselt manustamisest tuleb võimalusel hoiduda. Juhul kui nende ravimite manustamist koos atorvastatiiniga ei saa vältida, tuleb kaaluda atorvastatiini väiksemat alg- ja maksimaalset annust ning soovitatav on patsiendi asjakohane kliiniline jälgimine (vt tabel 1).

Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid (nt erütromütsiin, diltiaseem, verapamiil ja flukonasool) võivad suurendada atorvastatiini kontsentratsiooni plasmas (vt tabel 1). Erütromütsiini kasutamisel kombineeritult statiinidega on täheldatud suurenenud riski müopaatia tekkeks. Amiodarooni ja verapamiili toime kohta atorvastatiinile ei ole koostoime uuringuid läbi viidud. Teadaolevalt pärsivad nii amiodaroon kui ka verapamiil CYP3A4 aktiivsust ja nende manustamine koos atorvastatiiniga võib põhjustada suurenenud ekspositsiooni atorvastatiinile. Seetõttu tuleb kaaluda atorvastatiini väiksemat maksimaalset annust ning soovitatav on patsiendi asjakohane kliiniline jälgimine, kui atorvastatiini kasutatakse koos mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega. Pärast ravi alustamist inhibeeriva ravimiga või pärast annuse kohandamist on soovitatav asjakohane kliiniline jälgimine.

CYP3A4 indutseerijad

Atorvastatiini samaaegsel manustamisel koos tsütokroom P4503A indutseerijatega (nt efavirens, rifampiin, naistepunaürt) võib tulemuseks olla atorvastatiini kontsentratsiooni vähenemine plasmas erineval määral. Rifampiini duaalse koostoimemehhanismi tõttu (tsütokroom P4503A indutseerimine ja maksarakkude tagasihaardetransporterite OA1TP1B1 inhibeerimine) on atorvastatiini soovitatav manustada üheaegselt rifampiiniga, sest atorvastatiini hilisem manustamine pärast rifampiini toob kaasa atorvastatiini kontsentratsiooni olulise vähenemise plasmas. Rifampiini toime atorvastatiini kontsentratsioonile maksarakkudes on aga teadmata ja juhul kui samaaegset manustamist ei ole võimalik vältida, tuleb patsiente hoolikalt jälgida ravitoime suhtes.

Transportvalkude inhibiitorid

Transportvalkude inhibiitorid (nt tsüklosporiin) võivad suurendada süsteemset ekspositsiooni atorvastatiinile (vt tabel 1). Maksa tagasihaardetransporterite pärssimise mõju atorvastatiini kontsentratsioonile maksarakkudes on teadmata. Kui samaaegset manustamist ei ole võimalik vältida, on soovitatav vähendada annust ja jälgida kliinilise toime suhtes (vt tabel 1).

Gemfibrosiil / fibriinhappe derivaadid

Fibraatide monoterapiaga kasutamisel on mõnikord kaasnenud lihaste kõrvaltoimeid, sh rabdomüolüüs. Nende tüsistuste risk võib suureneda fibriinhappe derivaatide kasutamisel koos atorvastatiiniga. Kui samaaegset manustamist ei ole võimalik vältida, tuleb ravieesmärgi saavutamiseks kasutada väikseimat atorvastatiini annust ja patsiente tuleb vastavalt jälgida (vt lõik 4.4).

Esetimiib

Esetimiibi monoterapiaga on kaasnenud lihaste kõrvaltoimeid, sh rabdomüolüüs. Nende tüsistuste risk võib suureneda esetimiibi kasutamisel koos atorvastatiiniga. Neid patsiente on soovitatav vastavalt jälgida.

Kolestipool

Atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide kontsentratsioon plasmas oli madalam (ligikaudu 25% võrra), kui koos atorvastatiiniga manustati kolestipooli. Toime lipiididele oli aga tugevam, kui atorvastatiini ja kolestipooli manustati samaaegselt, võrreldes sellega, kui kumbagi ravimit manustati üksi.

Fusidiinhape

Atorvastatiini ja fusidiinhappega ei ole koostoime uuringuid läbi viidud. Sarnaselt teistele statiinidele on turuletulekujärgse kogemuse jooksul teatatud lihaste kõrvaltoimetest, sh rabdomüolüüsist, kui atorvastatiini ja fusidiinhapet manustati samaaegselt. Selle koostoime mehhanism on teadmata. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja vajadusel katkestada ajutiselt atorvastatiinravi.

Atorvastatiini toime samaaegselt manustatud ravimitele

Digoksiin

10 mg atorvastatiini ja digoksiini korduvate annuste manustamine suurendas veidi digoksiini kontsentratsioon tasakaaluseisundis. Digoksiini võtvaid patsiente tuleb vastavalt jälgida.

Suukaudsed kontratseptiivid

Atilen'i manustamine koos suukaudsete rasestumisvastaste preparaatidega suurendab noretindrooni ja etüüülöstradioli kontsentratsiooni plasmas.

Varfariin

Kliinilises uuringus patsientidel, kes said pikaajalist varfariinravi, põhjustas 80 mg atorvastatiini samaaegne manustamine üks kord ööpäevas protrombiiniaja vähest lühenemist ligikaudu 1,7 sekundi võrra esimese 4 annustamispäeva jooksul, mis normaliseerus 15-päevase atorvastatiinravi jooksul. Ehkki vaid väga harvadel juhtudel on teatatud kliiniliselt olulistest koostoimetest antikoagulantidega, tuleb patsientidel, kes võtavad kumariinantikoagulante, määrata protrombiini aega enne atorvastatiinravi alustamist ja piisavalt sageli ravi alguses, et vältida protrombiini aja olulisi muutusi. Kui on juba dokumenteeritud stabiilne protrombiini aeg, võib protrombiini aega jälgida selliste intervallide järel, mida soovitatakse tavapäraselt kumariinantikoagulante kasutavatele patsientidele. Sama protseduuri tuleb korrata kui muudetakse atorvastatiini annust või lõpetatakse ravi atorvastatiiniga. Atorvastatiinravi ei ole olnud seotud veritsustega või protrombiiniaja muutustega nendel patsientidel, kes ei võta antikoagulante.

Tabel 1: Samaaegselt manustatavate ravimite toime atorvastatiini farmakokineetikale

Samaaegselt manustatav ravim ja annustamis skeem	Atorvastatiin		
	Annus (mg)	AUC muutus ^{&}	Kliinilised soovitus [#]
Tipranaviir 500 mg kaks korda ööpäevas / ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas, 8 päeva (päevadel 14 kuni 21)	40 mg päeval 1, 10 mg päeval 20	↑ 9,4 korda	Juhul kui samaaegne manustamine koos atorvastatiiniga on hädavajalik, ei tohi ületada atorvastatiini annust 10 mg ööpäevas.
Tsüklosporiin 5,2 mg/kg ööpäevas, stabiilne annus	10 mg üks kord ööpäevas, 28 päeva	↑ 8,7 korda	Soovitatav on nende patsientide kliiniline jälgimine
Lopinaviir 400 mg kaks korda ööpäevas / ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	20 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 5,9 korda	Juhul kui samaaegne manustamine koos atorvastatiiniga on hädavajalik, on soovitatav kasutada atorvastatiini väksemaid säilitusannuseid. Kui atorvastatiini annus ületab 20 mg, on soovitatav nende patsientide kliiniline jälgimine.
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 päevadel 5...7, suurendada kuni 400 mg-ni kaks korda ööpäevas	40 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 3,9 korda	Juhul kui samaaegne manustamine koos atorvastatiiniga on hädavajalik, on soovitatav kasutada atorvastatiini väksemaid

päeval 8), päevadel 5...18, 30 min pärast atorvastatiini annustamist			säilitusannuseid. Kui atorvastatiini annus ületab 40 mg, on soovitatav nende patsientide kliiniline jälgimine.
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 üksikannus	↑ 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 [^]	Erisoovitused puuduvad.
Greipfruudimahla, 240 ml üks kord ööpäevas*	40 mg, üksikannus	↑ 37%	Samaaegselt atorvastatiiniga ei soovitata tarbida suurtes kogustes greipfruudimahla.
Diltiaseem 240 mg üks kord ööpäevas, 28 päeva	40 mg, üksikannus	↑ 51%	Pärast diltiaseemravi alustamist või annuse kohandamist on soovitatav nende patsientide asjakohane kliiniline jälgimine.
Erütromütsiin 500 mg neli korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg, üksikannus	↑33% [^]	Soovitatav on vähendada maksimaalset annust ja rakendada nende patsientide kliinilist jälgimist.
Amlodipiin 10 mg, üksikannus	80 mg, üksikannus	↑18%	Erisoovitused puuduvad.
Tsimetidiin 300 mg neli korda ööpäevas, 2 nädalat	10 mg üks kord ööpäevas, 4 nädalat	↓ vähem kui 1% [^]	Erisoovitused puuduvad.
Magneesium- ja alumiiniumhüdroksiidi antatsiidsuspensioon, 30 ml neli korda ööpäevas, 2 nädalat	10 mg üks kord ööpäevas, 4 nädalat	↓ 35% [^]	Erisoovitused puuduvad.
Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva	10 mg, 3 päeva	↓ 41%	Erisoovitused puuduvad.
Rifampiin 600 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva (koos manustatud)	40 mg üksikannus	↑ 30%	Kui samaaegset manustamist ei saa vältida, on soovitatav manustada atorvastatiin ja rifampitsiin korraga, rakendades kliinilist jälgimist.
Rifampiin 600 mg üks kord ööpäevas, 5 päeva (annused eraldi)	40 mg üksikannus	↓ 80%	
Gemfibrosiil 600 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva	40 mg üksikannus	↑ 35%	Soovitatav on vähendada algannust ja rakendada nende patsientide kliinilist jälgimist.
Fenofibraat 160 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	40 mg üksikannus	↑ 3%	Soovitatav on vähendada algannust ja rakendada nende patsientide kliinilist jälgimist.

& X-kordse muutusena esitatud andmed näitavad lihtsat suhet koosmanustamise ja ainult atorvastatiini manustamise vahel (st, 1-kordne = muutuset). %-väärtustena esitatud andmed näitavad protsentuaalset erinevust võrreldes ainult atorvastatiiniga (st, 0% = muutusteta).

Kliinilise tähenduse kohta vt lõigud 4.4 ja 4.5.

* Sisaldab ühte või rohkem koostisosa, mis inhibeerivad CYP3A4 ja võivad suurendada CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate ravimite kontsentratsiooni plasmas. Ka ühe 240 ml klaasitäie greipfruudimahla manustamine põhjustas aktiivse ortohüdroksümetaboliidi AUC vähenemist 20,4%. Greipfruudimahla suured kogused (rohkem kui 1,2 l päevas 5 päeva jooksul) suurendasid 2,5 korda atorvastatiini AUC väärtust ja aktiivset (atorvastatiini ja metaboliitide) AUC väärtust.

^ Üldine atorvastatiini ekvivalentne aktiivsus

Suurenemist märgistab “↑”, vähenemist “↓”

Tabel 2: Atorvastatiini toime samaaegselt manustatud ravimitele

Atorvastatiin ja annustamisskeem	Kaasnevalt manustatud ravim		
	Ravim/annus (mg)	AUC muutus ^{&}	Kliinilised soovitused
80 mg üks kord ööpäevas, 10 päeva	Digoksiin 0,25 mg üks kord ööpäevas, 20 päeva	↑15%	Patsiente, kes võtavad digoksiini, tuleb vastavalt jälgida.
40 mg üks kord ööpäevas, 22 päeva	Suukaudsed rasestumisvastased vahendid üks kord ööpäevas, 2 kuud - noretindroon 1 mg - etüüülöstradiool 35 µg	↑28% ↑19%	Erisoovitused puuduvad.
80 mg üks kord ööpäevas, 15 päeva	* Fenasoon, 600 mg üksikannus	↑3%	Erisoovitused puuduvad.

& %-väärtustena esitatud andmed näitavad protsentuaalset erinevust võrreldes ainult atorvastatiiniga (st, 0% = muutusteta).

* Atorvastatiini ja fenasooni annuste korduv samaaegne manustamine ei põhjustanud märkimisväärset toimet fenasooni kliirensile.

Suurenemist märgistab “↑”, vähenemist “↓”

Lapsed

Ravimite koostoime uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel. Koostoimete ulatus pediatrilises populatsioonis on teadmata. Üldmainitud koostoimeid täiskasvanutel ja hoiatusi lõigus 4.4 tuleb arvesse võtta ka pediatrilises populatsioonis.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama sobivat rasestumisvastast vahendit (vt lõik 4.3).

Rasedus

Atilen on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Atorvastatiini ohutus raseduse ajal ei ole tõestatud. Rasedatel naistel ei ole atorvastatiiniga läbi viidud kontrollitud kliinilisi uuringuid. Harva on teatatud kaasasündinud arenguriketest pärast intrauteriinset kokkupuudet HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega. Loomkatsed ei ole näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Ema ravi atorvastatiiniga võib vähendada lootel mevalonaadi taset, mis on kolesterooli biosünteesi prekursor. Ateroskleroos on krooniline protsess ning tavaliselt on raseduse ajal lipiididesisaldust langetava ravi katkestamise mõju pikaajalisele primaarse hüperkolesteroleemiaga seotud riskile vähene.

Sel põhjusel ei tohi Atilen'i kasutada naised, kes on rasedad, proovivad rasestuda või arvavad, et nad võivad olla rasedad. Ravi Atilen'iga tuleb katkestada raseduse ajaks või kuni on kindlaks tehtud, et naine ei ole rase (vt lõik 4.3).

Imetamine

On teadmata, kas atorvastatiin või selle metaboliidid jõuavad rinnapiima. Rottidel on atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide tase plasmas samasugune nagu piimas (vt lõik 5.3). Võimaluse tõttu tõsiste kõrvaltoimete tekkeks ei tohi naised, kes võtavad Atilen'i, toita oma last rinnaga (vt lõik 4.3). Atorvastatiin on rinnaga toitmise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Loomkatsetes ei omanud atorvastatiin toimet isas- ja emasloomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Atilenil ei ole märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Atorvastatiini platseebokontrolliga kliiniliste uuringute andmebaasi kuulub 16 066 patsienti (8755 atorvastatiini vs. 7311 platsebo rühmas), kes said ravi keskmiselt 53-nädalase perioodi jooksul. Kõrvaltoimete tõttu lõpetas ravi 5,2% atorvastatiinrühma patsientidest ja 4,0% platseeborühmas.

Järgnevas tabelis on esitatud atorvastatiini kõrvaltoimete profiil, mis põhineb kliiniliste uuringute ja ulatusliku turuletulekujärgse kogemuse andmetel.

Kõrvaltoimete hinnanguline esinemissagedus on liigitatud järgmise kokkuleppe järgi: 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: hüpoglükeemia, kehakaalu suurenemine, isutus.

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: hirmu-unenäod, unetus.

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu.

Aeg-ajalt: pearinglus, paresteesia, hüpopesteesia, düsgeusia, amneesia.

Harv: perifeerne neuropaatia.

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: hägune nägemine.

Harv: nägemishäire.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: tinnitus.

Väga harv: kuulmiskadu.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: farüingolarüngeaalne valu, ninaverejooks.

Seedetrakti häired

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

Aeg-ajalt: oksendamine, valu üla- ja alakõhus, röhitsused, pankreatiit.

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: hepatiit.

Harv: kolestaas.

Väga harv: maksapuudulikkus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: urtikaaria, nahalööve, kihelus, alopeetsia.

Harv: angioneurootiline turse, bulloosne dermatiit, sh multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermise nekrolüüs.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

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

Aeg-ajalt: kaelavalu, lihaskõrge.

Harv: müopaatia, müosiit, rhabdomyolüüs, tendopaatia, mis mõnikord tüsistub kõõluserebendiga.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga harv: günekomastia.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt: halb enesetunne, astenia, valu rinnus, perifeerne turse, väsimus, pürektsia.

Uuringud

Sage: kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides, kreatiinkinaasi sisalduse suurenemine veres.

Aeg-ajalt: leukotsüütide esinemine uriinis.

Sarnaselt teistele HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritele on teatatud atorvastatiini saavatel patsientidel seerumi transaminaaside aktiivsuse tõusust. 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 kõigil patsientidel pöörduvad.

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

Klassi efektid

Mõnede statiinide kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

- seksuaalfunktsiooni häire;
- depressioon;
- üksikud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhud, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4);
- diabeet: esinemissagedus sõltub riskifaktorite (tühja kõhu vere glükoositasest $\geq 5,6$ mmol/l, KMI >30 kg/m², suurenenud triglütseriidide sisaldus, anamneesis kõrgvererõhutõbi) olemasolust või puudumisest.

Lapsed

Kliinilise ohutuse andmebaas sisaldab ohutusandmeid 249 pediaatrilise patsiendi kohta, kes said atorvastatiini; neist 7 patsienti olid nooremad kui 6-aastased, 14 patsienti olid vanuses 6...9 aastat ja 228 patsiendi vanus jäi vahemikku 10...17 aastat.

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu.

Seedetrakti häired

Sage: kõhuvalu.

Uuringud

Sage: alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, kreatiniinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres.

Olemasolevate andmete alusel on laste puhul eeldatavate kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskus samasugused kui täiskasvanutel. Siiani on pediaatrilise populatsiooni pikaajalise ohutuse suhtes kogemus vähene.

4.9 Üleannustamine

Spetsiaalset ravi Atilen'i üleannustamisel ei ole. Üleannustamisel tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajadusel rakendada täiendavat ravi. Tuleb jälgida maksafunktsiooni näitajaid ja KK taset seerumis. Kuna atorvastatiin seondub suures ulatuses plasmaproteiinidega, ei suurenda hemodialüüs eeldatavalt märkimisväärselt atorvastatiini kliirensit.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Atorvastatiin on selektiivne konkureeriv HMG-CoA reduktaasi inhibiitor, ensüüm, mis reguleerib 3-hüdroksü-3- metüül-glutarüül-koensüüm A steroolide (sh kolesterooli) eelühendiks mevalonaadiks muutumise kiirust. Maksas liidetakse triglütseriidid ja kolesterool väga madala tihedusega lipoproteiinideks (VLDL) ja vabastatakse verre, et viia need perifeersetesse kudedesse. Madala tihedusega lipoproteiin (LDL) tekib VLDL-st ja kataboliseeritakse peamiselt kõrge afiinsusega LDL-retseptorite poolt.

Atorvastatiin alandab plasma kolesterooli ja lipoproteiinide taset HMG-CoA reduktaasi inhibeerimise ja kolesterooli sünteesi vähendamise teel maksas. Atorvastatiin suurendab ka maksas hepatotsüütide pinnal olevate LDL retseptorite arvu, millega suurendatakse LDL-i sidumist ja katabolismi.

Atorvastatiin vähendab LDL-i produktsiooni ja LDL-partiklite arvu. Atorvastatiini manustamisel suureneb märgatavalt ja kestvalt LDL retseptorite aktiivsus, millele lisandub soodne toime tsirkuleerivate LDL-partiklite kvaliteedile. Atorvastatiin langetab märkimisväärselt LDL-kolesterooli homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel, ehkki see patsientide grupp ei ole tavaliselt allunud vere lipiiditaset vähendavale ravile.

Annuse-vastuse uuringus on näidatud, et atorvastatiin vähendab üldkolesterooli (30%...46%), LDL-kolesterooli (41%...61%), apolipoproteiini B (34%...50%) ja triglütseriidide taset (14%...33%), kuid suurendab samal ajal erinevalt HDL-kolesterooli ja apolipoproteiini A1 kontsentratsiooni. Need tulemused on ühesugused nii heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga kui ka hüperkolesteroleemia mitteperekondlike vormidega ja segatüüpi hüperlipideemiaga patsientidel, sh insuliinsõltumatu suhkurtõvega patsientidel.

On tõestatud, et üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ja apolipoproteiini B kontsentratsiooni langus vähendab kardiovaskulaarsete tüsistuste riski ja kardiovaskulaarset suremust.

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

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

Ateroskleroos

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

Keskmine protsentuaalne muutus võrreldes esialgsuga kogu ateroomi mahus (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.

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

Äge koronaarsündroom

MIRACL-i uuringus on 80 mg atorvastatiini hinnatud 3086 ägeda koronaarsündroomiga (mitte-Q-saki müokardiinfarkt või ebastabiilne stenokardia) patsiendil (atorvastatiin n=1538; platseebo n=1548). Ravi alustati ägedas faasis pärast hospitaliseerimist ja see kestis 16 nädalat. Ravi atorvastatiiniga annuses 80 mg ööpäevas pikendas aega kombineeritud esmase tulemusnäitaja 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 tingitud 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 määratletud kardiovaskulaarsetest riskifaktoritest: meessugu, vanus ≥ 55 , suitsetamine, diabeet, enneaegse südame isheemiatõve (CHD) esinemine esimese astme sugulasel, TC:HDL-C > 6 , perifeersete veresoonte haigus, vasaku vatsakese hüpertroofia, varasem tserebrovaskulaarne tüsistus, spetsiifilised kõrvalekalded EKG-s, 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

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

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

Atorvastatiini toimet fataalsele ja mittefataalsele kardiovaskulaarsele haigusele hinnati ka randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskesuselises 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 määratletud 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
Raske kardiovaskulaarne tüsistus (fataalne ja mittefataalne AMI, sümptomiteta MI, äge CHD surm, ebastabiilne stenokardia, CABG, PTCA, revaskularisatsioon, insult)	37%	83 vs 127	3,2%	0,0010
MI (fataalne ja mittefataalne AMI,	42%	38 vs 64	1,9%	0,0070

sümptomiteta MI)				
Insuldid (fataalne ja mittefataalne)	48%	21 vs 39	1,3%	0,0163

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

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

Korduv insult

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

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

Hilisem 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 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.

Keskmsed LDL-C, TC, VLDL-C ja Apo B väärtused vähenesid 2. nädalaks kõigil osalejatel. Osalejatel, kelle annust kahekordistati, täheldati lisavähennemist 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 (vahemikus 1,81...6,26 mmol/l) atorvastatiinirühmas võrreldes 5,91 mmol/l-ga (vahemikus 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; maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) saabub 1...2 tunni jooksul. Imendumise määr suureneb proportsionaalselt atorvastatiini annusega. Pärast suukaudset manustamist on biosaadavus atorvastatiini õhukese polümeerikattega tablettidest 95...99%, võrreldes atorvastatiini suukaudsete lahustega. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 12% ja aktiivse HMG-CoA reduktaasi inhibiitori süsteemne biosaadavus on ligikaudu 30%. Väike süsteemne biosaadavus on tingitud presüsteemsest kliirensist seedetrakti limaskestas ja/või metabolismist esmasel maksapassaažil.

Jaotumine

Atorvastatiini keskmine jaotusruumala on ligikaudu 381 liitrit. ≥98% atorvastatiinist seondub plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Atorvastatiin metaboliseeritakse tsütokroomi P450 3A4 vahendusel orto- ja parahüdroksüülitud derivaatideks ja mitmesugusteks beetaoksüdatsiooni produktideks. Need ühendid metaboliseeritakse edasi glükuronisatsiooni teel. HMG-CoA reduktaasi *in vitro* inhibeerimine orto- ja parahüdroksüülitud metaboliitide poolt on võrdväärne atorvastatiiniga. Ligikaudu 70% HMG-CoA reduktaasi inhibeerivast toimest omistatakse aktiivsetele metaboliitidele.

Eritumine

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

Patsientide erigrupid

Eakad: Atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid on tervetel eakatel suuremad kui noorematel isikutel, kuid toime verelipididele on mõlemas vanuserühmas sarnane.

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 selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid naistel on erinevad meeste omast (C_{max} on ligikaudu 20% kõrgem ja AUC on ligikaudu 10% madalam). Need erinevused ei oma kliinilist tähendust ja erinevus atorvastatiini toimes verelipididele meestel ja naistel ei ole märkimisväärne.

Neerukahjustus: Neeruhaigused ei mõjuta atorvastatiini ega selle metaboliitide plasmataset ega nende toimet verelipididele.

Maksakahjustus: Kroonilise alkohoolse maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' B) on atorvastatiini ja selle metaboliitide plasmakontsentratsioonid oluliselt suurenenud (C_{max} on ligikaudu 16 korda ja AUC 11 korda suurem).

SLCO1B1 polümorfism: Kõik HMG-CoA hepaatilise tagasihaarde reduktaasi inhibiitorid, kaasa arvatud atorvastatiin, hõlmavad OATP1B1 transporterit. SLCO1B1 polümorfismiga patsientidel on risk atorvastatiini ekspositsiooni suurenemiseks, mis võib viia rabdomüolüüsi riski suurenemiseni (vt lõik 4.4). OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) geeni lahtikodeerimise polümorfismiga kaasneb 2,4 korda suurem ekspositsioon atorvastatiinile (AUC) kui indiviididel, kellel see genotüübi variant puudub (c.521TT). Nende patsientide puhul on võimalik ka hepaatilise atorvastatiini tagasihaarde kahjustumine geneetilise eripära tõttu. Toime võimalikud tagajärjed 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, kuid suured annused (annus ületas 6...11 korda $AUC_{0-24h-d}$, mis saabub suurima inimesel kasutatava soovitatava annuse puhul) suurendasid hiirtel hepatotsellulaarsete adenoomide esinemissagedust isas- ja hepatotsellulaarsete kartsinoomide esinemissagedust emasloomadel. Loomkatsetes on leitud tõendeid selle kohta, et HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid võivad mõjutada embrüo ja loote arengut. Atorvastatiinil ei olnud toimet rottide, küülikute ja koerte fertiilsusele ja see ei olnud teratogeenne, kuigi rottidel ja küülikutel ilmnis lootetoksilisus emasloomale toksiliste annuste puhul. Pärast suurte atorvastatiini annuste manustamist emasloomadele aeglustus rottidel järglaste areng ja vähenes postnataalne elulemus. Rottidel on

tõendeid platsenta ülekande kohta. Rottidel on atorvastatiini kontsentratsioon plasmas samasugune kui inimesel. Pole teada, kas atorvastatiin või tema metaboliidid erituvad inimese rinnapiima.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mannitool (E 421)

Mikrokristalliline tselluloos

Kaltsiumkarbonaat (E 170)

Povidoon (tüüp K-30)

Kroskarmelloosnaatrium

Naatriumlaaurüülsulfaat

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos 6 cP (E 464)

Titaandioksiid (E 171)

Makrogool 6000

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blistrid (OPA-alumiinium-PVC/alumiinium): 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

Teva Pharma B.V.

Computerweg 10

3542 DR Utrecht

Holland

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Atilen 10 mg: 605908
Atilen 20 mg: 606008
Atilen 40 mg: 606108

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.10.2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.08.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2012