

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tulip 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid  
Tulip 20 mg, õhukese polümeerikattega tabletid  
Tulip 40 mg, õhukese polümeerikattega tabletid  
Tulip 80 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga Tulip 10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg atorvastatiini atorvastatiinkaltsiumina.

Iga Tulip 20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg atorvastatiini atorvastatiinkaltsiumina.

Iga Tulip 40 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg atorvastatiini atorvastatiinkaltsiumina.

Iga Tulip 80 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg atorvastatiini atorvastatiinkaltsiumina.

INN. *Atorvastatinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Tulip 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Helekollased kirjud läikivad ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „HLA 10“, läbimõõduga 7,2 mm.

Tulip 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Helekollased kirjud läikivad ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „HLA 20“, läbimõõduga 9,2 mm.

Tulip 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Helekollased kirjud läikivad ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „HLA 40“, läbimõõduga 11,2 mm.

Tulip 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Helekollased kirjud läikivad ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „HLA 80“, läbimõõduga 19,3 mm.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Hüperkolesteroleemia

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

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

#### Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine

Esimese kardiovaskulaarse tüsistuse ennetamine suure riskiga täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.1) koos teiste riskifaktorite korrigeerimisega.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Enne ravi alustamist Tulipiga peab patsient olema standardsel kolesteroolisisaldust vähendaval dieedil, mis peab jätkuma kogu Tulip-ravi jooksul.

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

Tavaline algannus on 10 mg üks kord ööpäevas. Annust võib muuta 4-nädalaste või pikemate intervallide järel. Maksimaalne annus on 80 mg üks kord ööpäevas.

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

Enamikul patsientidel saavutatakse kontroll Tulipi annusega 10 mg üks kord ööpäevas. Ravivastus ilmneb 2 nädala jooksul, maksimaalne ravivastus saabub tavaliselt 4 nädala jooksul. Ravitoime püsib pikaajalise ravi korral.

#### Heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

Ravi tuleb patsientidel alustada Tulipi annusega 10 mg ööpäevas. Annustamine on individuaalne ja annust võib kohandada iga 4 nädala järel kuni annuseni 40 mg ööpäevas. Seejärel kas suurendatakse annust maksimaalselt 80 mg-ni ööpäevas või kombineeritakse atorvastatiini annuses 40 mg üks kord ööpäevas sapphapete sekvestrandiga.

#### Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

Olemas on ainult piiratud andmed (vt lõik 5.1).

Atorvastatiini annus homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel on 10...80 mg ööpäevas (vt lõik 5.1). Neil patsientidel tuleb atorvastatiini kasutada lisaks muudele lipiidide sisaldust vähendavatele ravimeetoditele (nt LDL-aferees) või kui need ravimeetodid ei ole kättesaadavad.

#### Kardiovaskulaarse tüsistuse ennetamine

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

#### Neerukahjustus

Annust ei ole vaja kohandada (vt lõik 4.4).

### Maksakahjustus

Tulipit tuleb maksakahjustusega patsientidel kasutada ettevaatlikult (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Tulip on vastunäidustatud aktiivse maksahaigusega patsientidel (vt lõik 4.3).

### Kasutamine eakatel

Ravimi efektiivsus ja ohutus üle 70-aastastel patsientidel on soovitatavate annuste puhul sama kui üldpopulatsioonis.

### Lapsed

#### Hüperkolesteroleemia

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

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

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

Selle populatsiooni jaoks võivad olla sobivamad muud ravimvormid/tugevused.

### Manustamisviis

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

## **4.3 Vastunäidustused**

Tulip on vastunäidustatud patsientidel:

- kellel on ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- kellel on äge maksahaigus või ebaselge põhjusega püsiv seerumi transaminaaside suurenenud sisaldus, mis ületab kolm korda normi ülemise piiri;
- 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 ja perioodiliselt ravi käigus tuleb kontrollida maksafunktsiooni näitajaid. Patsientidel, kellel tekivad maksakahjustusele viitavad nähud või sümptomid, tuleb kontrollida maksafunktsiooni näitajaid. Transaminaaside sisalduse suurenemise korral tuleb patsienti jälgida kuni analüüside normaliseerumiseni. Kui transaminaaside sisaldus on suurenenud kolm või enam korda üle normi ülemise piiri püsivalt, on soovitatav Tulipi annuse vähendamine või ravi katkestamine (vt lõik 4.8).

Tulipit tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kes tarbivad suurtes kogustes alkoholi ja/või kellel on anamneesis maksahaigus.

### Insuldi ennetamine kolesteroolisisalduse agressiivse vähendamise teel

Insuldi alatüüpide hilisem analüüs ilma südame isheemiatõveta (*coronary heart disease* CHD) patsientidel, kellel oli hiljuti olnud insult või transitoorse isheemia atakk (*transient ischemic attack* TIA), näitas, et patsientidel, kellel alustati ravi atorvastatiini annusega 80 mg, esines hemorraagilist insulti platseeboga võrreldes sagedamini. Suurenenud risk oli eriti märgatav patsientidel, kellel hemorraagiline insult või lakunaarne infarkt oli esinenud juba enne uuringusse kaasamist. Varasema hemorraagilise insuldi või lakunaarse infarktiga patsientidel on 80 mg atorvastatiini riski/kasu suhe

ebaselge ja enne ravi alustamist tuleb hoolikalt kaaluda hemorraagilise insuldi võimalikku riski (vt lõik 5.1).

### Toimed skeletilihastele

Nagu teisedki HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorid, võib atorvastatiin harvadel juhtudel mõjutada skeletilihaseid ning põhjustada müalgiat, müosiiti ja müopaatiat, mis võivad üle minna rabdomüolüüsiks, potentsiaalselt eluohtlikuks seisundiks, mida iseloomustavad märgatavalt suurenenud kreatiinkinaasi (CK) sisaldus (> 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 sisaldust:

- neerukahjustus;
- hüpotüreoidism;
- pärilike lihashaiguste esinemine isiklikus või perekonnaanamneesis;
- varem esinenud lihastoksilisus statiinide või fibraatide kasutamisel;
- anamneesis maksahaigus ja/või kui tarbitakse suuri alkoholikoguseid;
- eakatel patsientidel (vanus > 70 aastat) tuleb kaaluda sellise määramise vajalikkust muude rabdomüolüüsi soodustavate tegurite olemasolu põhjal;
- olukordades, kus plasmasisaldus võib suureneeda, mõeldes koostoimetele (vt lõik 4.5) ja eripopulatsioonidele, sh geneetilistele allrühmadele (vt lõik 5.2).

Sellistes olukordades tuleb hinnata ravist saadava võimaliku kasu ja riski suhet ning soovitatav on patsientide kliiniline jälgimine.

Kui CK sisaldus on algselt oluliselt suurenenud (> 5 korda üle normi ülemise piiri), ei tohi ravi alustada.

### *Kreatiinkinaasi määramine*

CKd ei tohiks määrata pärast pingelist füüsilist koormust või CK sisalduse suurenemise ükskõik millise usaldusväärse alternatiivse põhjuse olemasolul, sest see raskendab väärtuse tõlgendamist. Kui CK sisaldus on algselt oluliselt suurenenud (> 5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb neid tulemuste kinnitamiseks uuesti mõõta järgneva 5...7 päeva jooksul.

### *Ravi ajal*

- Patsiente tuleb paluda teatada kohe, 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 tema CK sisaldus. Kui leitakse, et CK sisaldus on oluliselt suurenenud (> 5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb ravi peatada.
- Kui lihassümptomid on tõsised ja häirivad igapäevaelu, isegi kui CK sisaldus on tõusnud väärtuseni  $\leq 5$  korda üle normi ülemise piiri, tuleb kaaluda ravi katkestamist.
- Kui sümptomid mööduvad ja CK sisaldus normaliseerub, võib kaaluda ravi taasalustamist atorvastatiiniga või alternatiivse statiini kasutamist väikseimas annuses ja hoolika jälgimise all.
- Ravi atorvastatiiniga tuleb lõpetada, kui esineb kliiniliselt oluline CK sisalduse suurenemine (> 10 korda üle normi ülemise piiri), diagnoositakse rabdomüolüüs või kahtlustatakse seda.

### *Samaaegne ravi teiste ravimitega*

Rabdomüolüüsi tekkimise risk suureneb atorvastatiini manustamisel koos teatud ravimitega, mis võivad atorvastatiini plasmakontsentratsiooni suurendada, nagu tugevad CYP3A4 inhibiitorid või transportvalgud (nt tsüklosporiin, telitromütsiin, klaritromütsiin, delavirdiin, stiripentool, ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, posakonasool ja HIV proteaasi inhibiitorid, sh ritonaviir, lopinaviir, atasanaviir, indinaviir, darunaviir jne). Müopaatia risk võib suureneeda ka gemfibrosiili ja teiste fibriinhappe derivaatide, erütromütsiini, niatsiini, esetimiibi, telapreviiri või tipranaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni samaaegsel manustamisel. Võimaluse korral tuleb nende

ravimite manustamise asemel kaaluda alternatiivseid ravimeetodeid (millel puuduvad koostoimed käesoleva ravimiga).

Kui nende ravimite manustamine koos atorvastatiiniga on vajalik, tuleb hoolikalt kaaluda kaasuva ravi kasu ja riski suhet. Patsientidele, kes saavad muid ravimeid, mis suurendavad atorvastatiini plasmakontsentratsiooni, soovitatakse väiksemat atorvastatiini maksimumannust. Lisaks tuleb tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel kaaluda atorvastatiini väiksema algannuse kasutamist. Soovitav on nende patsientide sobiv kliiniline jälgimine (vt lõik 4.5).

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

#### Lapsed

Ravi ohutus laste arengule ei ole tõestatud. (vt lõik 4.8).

#### Interstitsiaalne kopsuhaigus

Ravi korral mõnede statiinidega on erandjuhtudel registreeritud interstitsiaalset kopsuhaigust, seda eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.8). Selle iseloomulikeks sümptomiteks võivad olla düspnoe, mitteproduktiivne köha ja üldine tervise halvenemine (väsimus, kaalulangus ja palavik). Kui kahtlustatakse, et patsiendil võib olla tekkinud interstitsiaalne kopsuhaigus, tuleb ravi statiinidega katkestada.

#### Diabeet

Mõned tõendid viitavad, et statiinide ravimklass tõstab vere glükoosisisaldust ning võib mõnedel diabeedi suure tekkeriskiga patsientidel põhjustada hüperglükeemiat, mille puhul on vajalik asjakohane diabeedi jälgimine. Siiski ei kaalu see risk üles vaskulaarse riski vähenemist statiinidega ega tohiks olla seetõttu statiinravi lõpetamise põhjuseks. Riskipatsiente (vere glükoosisisaldus tühja kõhuga 5,6...6,9 mmol/l, KMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglütseriidide suurenenud sisaldus, hüpertensioon) tuleb riiklike ravijuhiste kohaselt jälgida nii kliiniliselt kui ka biokeemiliselt.

### **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 suureneada atorvastatiini samaaegsel manustamisel koos teiste ravimitega, nagu fibraatide ja esetimiibiga, millel on võime indutseerida müopaatia (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 plasmakontsentratsiooni suurendada (vt tabel 1). Erütromütsiini kasutamisel koos statiinidega on täheldatud müopaatia tekkeohu suurenemist. Amiodarooni ega verapamiiliga ei ole läbi viidud koostoimete uuringuid, kus hinnatakse nende toimet atorvastatiinile. On teada, et nii amiodaroon kui ka verapamiil inhibeerivad CYP3A4 aktiivsust ja nende manustamine koos atorvastatiiniga võib põhjustada atorvastatiini ekspositsiooni 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 inhibiitoriga ravi alustamist või selle järgnevat annuse kohandamist.

#### *CYP3A4 indutseerijad*

Atorvastatiini ja tsütokroom P450 3A indutseerijate (nt efavirens, rifampitsiin, liht-naistepuna) samaaegne manustamine võib atorvastatiini plasmakontsentratsiooni erinevas ulatuses vähendada. Rifampitsiini kahetise koostoime mehhanismi tõttu (tsütokroom P450 3A indutseerimine ja transporteri OATP1B1 maksarakkudesse haaramise inhibeerimine) soovatakse atorvastatiini koos rifampitsiiniga manustada täpselt ühel ajal, sest atorvastatiini hilisemat manustamist pärast rifampitsiini manustamist on seostatud atorvastatiini plasmakontsentratsiooni märkimisväärse vähenemisega. Rifampitsiini toime atorvastatiini kontsentratsioonile maksarakkudes ei ole siiski teada ja kui samaaegset manustamist vältida ei saa, tuleb ravimi tõhusust patsientidel hoolikalt jälgida.

#### *Transportvalkude inhibiitorid*

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

#### *Gemfibrosiil/fibraadid*

Monoteraapiat fibraatidega seostatakse aeg-ajalt lihastega seotud seisundite, sh rabdomüolüüsi tekkimisega. Nende nähtude tekkeoht võib fibraatide ja atorvastatiini samaaegsel kasutamisel suurened. 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 seisundite, sh rabdomüolüüsi tekkimisega. Esetimiibi ja atorvastatiini samaaegsel kasutamisel võib nende nähtude tekkeoht seega suurened. Soovitatav on nende patsientide sobiv kliiniline jälgimine.

#### *Kolestipool*

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

#### *Fusidiinhape*

Atorvastatiini ja fusidiinhappe koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud. Nagu teiste statiinide puhul, on turuletuleku järgselt teatatud nende kahe ravimi kooskasutamisel mitmetest lihastega seonduvatest kahjustustest, sh rabdomüolüüsist. Selle koostoime mehhanism ei ole teada. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja näidustatud võib olla ajutine atorvastatiinravi katkestamine.

#### *Kolhitsiin*

Kuigi atorvastatiini ja kolhitsiini koostoimetele keskenduvaid uuringuid ei ole läbi viidud, on teatatud müopaatia juhtudest atorvastatiini samaaegsel manustamisel kolhitsiiniga, ning atorvastatiini ja kolhitsiini samaaegsel määramisel peab olema ettevaatlik.

#### Atorvastatiini toime samaaegselt manustatud ravimitele

##### *Digoksiin*

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

##### *Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid*

Tulipi kasutamisel koos suukaudsete rasestumisvastaste preparaatidega suureneb noretindrooni ja etüüülöstradioli kontsentratsioon plasmas.

## Varfariin

Kliinilises uuringus, kus patsiendid said pikaajalist varfariinravi, kaasnes 80 mg atorvastatiini ööpäevas manustamisel koos varfariiniga ravi esimesel neljal päeval ligikaudu 1,7-sekundiline kerge protrombiini aja lühenemine, mis normaliseerus atorvastatiinravi 15 päeva jooksul. Kuigi väga harvadel juhtudel on teatatud kliiniliselt olulistest antikoagulantide koostoimetest, tuleb kumariini tüüpi antikoagulante saavatel patsientidel enne ravi alustamist atorvastatiiniga kindlaks määrata protrombiini aeg ja ravi alguses piisava sagedusega veenduda, et protrombiini ajas olulist muutust ei tekiks. Peale protrombiini aja tõendatud stabiliseerumist võib protrombiini aja jälgimiseks kasutada ajavahemikke, mida tavaliselt soovitatakse kumariini tüüpi antikoagulante saavatele patsientidele. Sama protseduuri tuleb korrata, kui muudetakse atorvastatiini annust või lõpetatakse ravi sellega. Atorvastatiinravi ei ole seostatud veritsustega või protrombiini aja muutustega patsientidel, kes ei võta antikoagulante.

## Lapsed

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

Tabel 1. Samaaegselt kasutatud ravimite mõju atorvastatiini farmakokineetikale

Samaaegselt kasutatav ravim ja manustamisskeem	Atorvastatiin		
	Annus (mg)	Muutus AUCs <sup>&amp;</sup>	Kliiniline soovitus <sup>#</sup>
Tipranaviir 500 mg kaks korda ööpäevas / ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas, 8 päeva (päevad 14...21)	40 mg 1. päeval, 10 mg 20. päeval	↑ 9,4 korda	Kui samaaegne manustamine koos atorvastatiiniga on vajalik, ei tohi ületada annust 10 mg atorvastatiini ööpäevas. Soovitav on nende patsientide kliiniline jälgimine.
Telapreviir 750 mg iga 8 tunni järel, 10 päeva	20 mg ühekordse annusena	↑ 7,9 korda	
Tsüklosporiin 5,2 mg/kg ööpäevas, stabiilne annus	10 mg üks kord ööpäevas, 28 päeva	↑ 8,7 korda	
Lopinaviir 400 mg kaks korda ööpäevas / ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	20 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 5,9 korda	Kui samaaegne manustamine koos atorvastatiiniga on vajalik, on soovitatav kasutada väiksemaid atorvastatiini säilitusannuseid. Kui atorvastatiini annus ületab 20 mg, on soovitatav neid patsiente kliiniliselt jälgida.
Klaritromütsiin 500 mg kaks korda ööpäevas, 9 päeva	80 mg üks kord ööpäevas, 8 päeva	↑ 4,4 korda	
Sakvinaaviir 400 mg kaks korda ööpäevas / ritonaviir (300 mg kaks korda ööpäevas alates päevast 5...7, suurendatud kuni 400 mg kaks korda ööpäevas 8. päeval) päevad 4...18 30 min pärast atorvastatiini annustamist	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	

Samaaegselt kasutatav ravim ja manustamisskeem	Atorvastatiin		
	Annus (mg)	Muutus AUCs <sup>&amp;</sup>	Kliiniline soovitus <sup>#</sup>
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.
Greibimahl, 240 ml üks kord ööpäevas*	40 mg, ühekordse annusena	↑ 37%	Ravi ajal atorvastatiiniga ei ole soovitatav juua suurtes kogustes greibimahla.
Diltiaseem 240 mg üks kord ööpäevas, 28 päeva	40 mg, ühekordse annusena	↑ 51%	Pärast diltiaseemravi alustamist või järgnevat annuste kohandamist on soovitatav neid patsiente kliiniliselt jälgida.
Erütromütsiin 500 mg neli korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg, ühekordse annusena	↑ 33% <sup>^</sup>	Soovitatakse väiksemat maksimaalset annust ja nende patsientide kliinilist jälgimist.
Amlodipiin 10 mg, ühekordne annus	80 mg, ühekordse annusena	↑ 18%	Ei ole konkreetseid soovitusi.
Tsimetidiin 300 mg neli korda ööpäevas, 2 nädalat	10 mg üks kord ööpäevas, 2 nädalat	□ ↓ vähe m 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, soovatakse atorvastatiiniga samal ajal manustada rifampitsiini ja patsienti kliiniliselt jälgida.
Rifampitsiin 600 mg üks kord ööpäevas, 5 päeva (eraldi annustatuna)	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.

<sup>&</sup>

x-kordse muutusena esitatud andmed on samaaegselt manustatud atorvastatiini AUC jagatuna monoterapiiana manustatud atorvastatiini AUCiga (nt 1 kord = muutust ei ole). %-muutusena esitatud andmed on protsendiline erinevus võrreldes atorvastatiini monoterapiiaga (nt 0% = muutust ei ole).



- # Kliinilist tähtsust vt lõikudest 4.4 ja 4.5.
- \* Sisaldab ühte või mitut CYP3A4 inhibeerivat ühendit ja võib suurendada CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate ravimite plasmakontsentratsiooni. Ühe 240 ml klaasi greibimahla joomine vähendas ka aktiivse ortohüdroksümetaboliidi AUCi 20,4% võrra. Greibimahla suurte koguste (rohkem kui 1,2 liitrit ööpäevas viie päeva jooksul) tarbimine suurendas atorvastatiini ja aktiivset (atorvastatiin ja metaboliidid) AUCi 2,5 korda.
- ^ Kogu atorvastatiinile vastav aktiivsus.  
Suurenemine: “↑”, vähenemine: “↓”.

Tabel 2. Atorvastatiini toime samaaegselt manustatud ravimite farmakokineetikale

Atorvastatiin ja annustamisskeem	Samaaegselt manustatud ravim		
	Ravim / annus (mg)	Muutus AUCs <sup>&amp;</sup>	Kliiniline soovitus
80 mg üks kord ööpäevas, 10 päeva	Digoksiin 0,25 mg üks kord ööpäevas, 20 päeva	↑ 15%	Digoksiini saavaid patsiente tuleb sobivalt jälgida.
40 mg üks kord ööpäevas, 22 päeva	Suukaudne rasestumisvastane preparaat üks kord ööpäevas, 2 kuud - noretindroon 1 mg - etüüülöstradiool 35 mikrogrammi	↑ 28% ↑ 19%	Ei ole konkreetseid soovitusi.
80 mg üks kord ööpäevas, 15 päeva	* Fenasoon, 600 mg ühekordse annusena	↑ 3%	Ei ole konkreetseid soovitusi.
10 mg ühekordse annusena	Tipranaviir 500 mg kaks korda ööpäevas / Ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva	Muutust pole	Ei ole konkreetseid soovitusi.
10 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	Fosamprenaviir 1400 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	↓ 27%	Ei ole konkreetseid soovitusi.
10 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	Fosamprenaviir 700 mg kaks korda ööpäevas / Ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	Muutust pole	Ei ole konkreetseid soovitusi.

<sup>&</sup> x-kordse muutusena esitatud andmed on samaaegselt manustatud atorvastatiini AUC jagatuna monoterapiiana manustatud atorvastatiini AUCiga (nt 1 kord = muutust ei ole). %-muutusena esitatud andmed on protsendiline erinevus võrreldes atorvastatiini monoterapiiaga (nt 0% = muutust ei ole).

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

Suurenemine: “↑”, vähenemine: “↓”.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.3).

### Rasedus

Tulip on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3). Atorvastatiini ohutus raseduse ajal ei ole tõestatud. Rasedatega ei ole läbi viidud atorvastatiini kontrollitud kliinilisi uuringuid. On saadud harvu teateid kaasasündinud väärarendite kohta vastündinutel, kes puutusid emakas kokku HMG-CoA-reduktaasi inhibiitoritega. Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Atorvastatiinravi emadel võib vähendada lootel mevalonaadi, mis on kolesterooli biosünteesi eelkäija, taset. Ateroskleroos on krooniline protsess ja tavaliselt lipiidide sisaldust vähendavate ravimite katkestamine raseduse ajal peaks omama vähest mõju primaarse hüperkolesteroleemiaga seotud pikaajalisele riskile.

Nendel põhjustel ei tohi Tulipit kasutada naistel, kes on rasedad, kavatsevad rasestuda või arvavad end olevat rase. Ravi Tulipiga tuleb katkestada raseduse ajaks või kuni on kindlaks tehtud, et naine ei ole rase (vt lõik 4.3).

#### Imetamine

Ei ole teada, kas atorvastatiin või tema metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Rottidel on atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide kontsentratsioonid vereplasmas ja piimas sarnased (vt lõik 5.3). Potentsiaalselt tõsiste kõrvaltoimete tekkimise tõttu ei tohi Tulipiga ravi ajal lapsi rinnaga toita (vt lõik 4.3). Atorvastatiin on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3).

#### Fertiilsus

Loomkatsetes ei olnud atorvastatiinil mõju isas- või emasloomade viljakusele (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Tulopil on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Atorvastatiini platseebokontrollitud kliinilise uuringu andmetel, mille jooksul raviti 16 066 patsienti (8755 Lipitoriga, 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 turuletuleku järgsel kogemusel on järgnevas tabelis toodud Tulipi 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: hüpoglükeemia, kehakaalu tõus, anoreksia.

#### *Psühhiaatrilised häired*

Aeg-ajalt: õudusunenäod, unetus.

#### *Närvisüsteemi häired*

Sage: peavalu.

Aeg-ajalt: pearinglus, paresteesia, hüpesteesia, maitsetundlikkuse häired, amneesia.

Harv: perifeerne neuropaatia.

#### *Silma kahjustused*

Aeg-ajalt: nägemise ähmastumine.

Harv: nägemishäired.

### *Kõrva ja labürindi kahjustused*

Aeg-ajalt: tinnitus.

Väga harv: kuulmisnõrkus.

### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

Sage: kõri-neeluvalu, ninaverejooks.

### *Seedetrakti häired*

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

Aeg-ajalt: oksendamine, üla- ja alakõhuvalu, röhatised, pankreatiit.

### *Maksa ja sapiteede häired*

Aeg-ajalt: hepatiit.

Harv: kolestaas.

Väga harv: maksapuudulikkus.

### *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*

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

Harv: angioneurootiline turse, villilised lööbed (sh multiformne erüteem), Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermise nekrolüüs.

### *Lihaskoe ja sidekoe kahjustused*

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

Aeg-ajalt: kaelavalu, lihasväsimus.

Harv: müopaatia, müosiit, rabdomüolüüs, tendopaatia, mõnikord tüsistunud kõõluserebendiga.

### *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: kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides, CK taseme tõus veres.

Aeg-ajalt: leukotsüütide esinemine uriinis.

Sarnaselt teiste HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite kasutamisega on ka Tulip-ravi saanud patsientidel teatatud seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemisest. Need muutused olid tavaliselt kerged, mööduvad ja ei vajanud ravi katkestamist. Kliiniliselt oluline (> 3 korda üle normi ülemise piiri) seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemine esines 0,8%-l Tulip-ravi saanud patsientidest. See suurenemine oli annusest sõltuv ja kõikidel patsientidel pöörduv.

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

### Lapsed

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

### *Närvisüsteemi häired*

Sage: peavalu.

### *Seedetrakti häired*

Sage: kõhuvalu.

### *Uuringud*

Sage:alaniinaminotransferaasi taseme tõus, vere kreatiini fosfokinaasi tõus.

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

Mõnede statiinide puhul on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

- seksuaalfunktsiooni häired;
- depressioon;
- erandlikud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhud, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4);
- diabeet: esinemissagedus sõltub riskitegurite olemasolust või puudumisest (vere glükoosisisaldus tühja kõhuga  $\geq 5,6$  mmol/l, KMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, triglütseriidide suurenenud sisaldus, anamneesis hüpertensioon).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Tulipi üleannustamise puhul ei ole spetsiifilist ravi. Üleannustamise korral tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajaduse korral rakendada toetavaid meetmeid. Tuleb sooritada maksafunktsiooni testid ja jälgida seerumi CK sisaldust. Atorvastatiini ulatusliku seondumise tõttu plasmavalkudega ei ole oodata, et hemodialüüs atorvastatiini kliirensit oluliselt suurendaks.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

Atorvastatiin on HMG-CoA-reduktaasi selektiivne konkureeriv inhibiitor. HMG-CoA-reduktaas on ensüüm, mis piirab 3-hüdroksü-3-metüülglutarüülkoensüümi A steroolide (sh kolesterool) eelühendiks mevalonaadiks muutumise kiirust. Maksas ühendatakse triglütseriidid ja kolesterool väga madala tihedusega lipoproteiinidega (*very low-density lipoprotein*, VLDL) ja vabastatakse plasmas transportimiseks perifeersetesse kudedesse. LDL moodustub VLDList ja kataboliseeritakse eeskätt LDLi suhtes suure afiinsusega (LDL-)retseptorite kaudu.

Atorvastatiin vähendab kolesterooli kontsentratsiooni plasmas ja lipoproteiini kontsentratsiooni seerumis, inhibeerides HMG-CoA-reduktaasi ja seejärel kolesterooli biosünteesi maksas ning suurendades maksarakkude pinnal LDL-retseptorite arvu LDLi haarde ja katabolismi suurendamiseks.

Atorvastatiin vähendab LDLi produktsiooni ja LDLi partiklite arvu. Atorvastatiini manustamisel suureneb tugevasti ja püsivalt LDL-retseptorite aktiivsus, millega kaasneb veres ringlevate LDL-partiklite omaduste soodne muutumine. Atorvastatiin on efektiivne LDL-C vähendamisel homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel – populatsioonil, kes tavaliselt ei ole reageerinud ravile lipiide vähendavate ravimitega.

Annuse optimeerimise uuringus on näidatud, et atorvastatiin vähendab üldkolesterooli (*total*

*cholesterol* (ingl), total-C) (30...46%), LDL-C (41...61%), apolipoproteiin B (Apo B) (34...50%) ja triglütseriidide (14...33%) kontsentratsioonid ning suurendab samal ajal erineval määral kõrge tihedusega lipoproteiiniga kolesterooli (*high-density lipoprotein cholesterol* (ingl), HDL-C) ja apolipoproteiin A1 kontsentratsiooni. Need tulemused on ühesugused nii heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga kui ka hüperkolesteroleemia mitteperekondlike vormidega ja segatüüpi hüperlipideemiaga patsientidel, sh insuliinisõltumatu suhkurtõvega patsientidel.

On tõestatud, et total-C, LDL-C ja Apo B kontsentratsiooni vähenemine vähendab kardiovaskulaarsete tüsistuste ja kardiovaskulaarse suremuse riski.

#### Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

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

#### Ateroskleroos

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

Keskmine protsentuaalne muutus võrreldes algsega kogu 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 sisalduse intensiivse vähendamise toimet kardiovaskulaarsetele tulemusnäitajatele (nt revaskulariseerimise vajadus, mittefataalne müokardiinfarkt, koronaarne surm) selles uuringus ei vaadeldud.

Atorvastatiinirühmas vähenes LDL-C keskmise väärtuseni  $2,04 \pm 0,8$  mmol/l ( $78,9 \pm 30$  mg/dl) algsest väärtusest  $3,89 \pm 0,7$  mmol/l ( $150 \pm 28$  mg/dl) ning pravastatiinirühmas vähenes LDL-C keskmise väärtuseni  $2,85 \pm 0,7$  mmol/l ( $110 \pm 26$  mg/dl) algsest väärtusest  $3,89 \pm 0,7$  mmol/l ( $150 \pm 26$  mg/dl) (p < 0,0001). Atorvastatiin langetas oluliselt ka keskmist TC taset 34,1% (pravastatiin: -18,4%, p < 0,0001), keskmist triglütseriidide taset 20% (pravastatiin: -6,8%, p < 0,0009) ja keskmist Apo 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 vähenes C-reaktiivse valgu sisaldus keskmiselt 36,4% võrreldes 5,2% vähenemisega pravastatiinirühmas (p < 0,0001).

Uuringu tulemused saadi annusega 80 mg. Seepärast ei saa neid ekstrapoleerida väiksematele annustele.

Mõlema ravirühma ohutuse ja taluvuse profiilid olid sarnased.

Lipiidide sisalduse intensiivse vähendamise toimet peamistele kardiovaskulaarsetele tulemusnäitajatele selles uuringus ei vaadeldud. Seetõttu ei ole nende uuringute tulemuste kliiniline tähtsus primaarsete ja sekundaarsete kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamise osas teada.

#### Äge koronaarsündroom

MIRACL'i uuringus on 80 mg atorvastatiini hinnatud 3086-l 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 müokardiisheemia nähtudega, mis vajas hospitaliseerimist. Risk vähenes 16% võrra ( $p = 0,048$ ). See oli peamiselt põhjustatud 26%-lisest taashospitaliseerimise vähenemisest müokardiisheemia nähtudega stenokardia tõttu ( $p = 0,018$ ). Teised sekundaarsed tulemusnäitajad ei olnud omaette statistiliselt olulised (üldiselt: platseebo 22,2%, atorvastatiin 22,4%).

Atorvastatiini ohutusprofiil MIRACLi uuringus vastas sellele, mida on kirjeldatud lõigus 4.8.

#### Kardiovaskulaarse tüsistuse ennetamine

Atorvastatiini toimet fataalsele ja mittefataalsele südame isheemiatõvele hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*); Angloskandinaavias läbi viidud uuringu, milles hinnati mõjusid südamele, lipiidide sisaldust vähendanud haru). Patsiendid olid hüpertensiivsed, vanuses 40...79 aastat, kes ei olnud varem põdenud müokardiinfarkti ega saanud stenokardia ravi ja kelle TC sisaldus oli  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Lisaks oli kõikidel patsientidel vähemalt kolm järgmistest varem määratletud kardiovaskulaarsetest riskiteguritest: meessugu, vanus  $\geq 55$  eluaastat, suitsetamine, suhkurtõbi, CHD anamnees esimese astme sugulasel, TC : HDL-C  $> 6$ , perifeersetes veresoontes haigus, vasaku vatsakese hüpertroofia, varasem tserebrovaskulaarne sündmus, spetsiifilised kõrvalekalded EKGs, proteiinuuria/albumiinuuria. Mitte kõigil uuringusse kaasatud patsientidel ei olnud hinnanguliselt suurt riski esimese kardiovaskulaarse tüsistuse tekkimiseks.

Patsiendid said hüpertensioonivastast ravi (amlodipiinil või atenoolil põhineva skeemi järgi) ja atorvastatiini 10 mg ööpäevas ( $n = 5168$ ) või platseebot ( $n = 5137$ ).

Atorvastatiini toime absoluutse ja suhtelise riski vähendamisel oli järgmine:

Tüsistus	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
Kardiovaskulaarsed tüsistused ja revaskularisatsiooni protseduurid kokku	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Koronaarsed tüsistused kokku	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

<sup>1</sup> Põhineb tüsistuste umbkaudsete esinemissageduste erinevusel keskmiselt 3,3-aastase jälgimisperioodi jooksul. MI = müokardiinfarkt.

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

Atorvastatiini toimet fataalsele ja mittefataalsele kardiovaskulaarsele haigusele hinnati ka randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises platseebokontrollitud uuringus CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*, atorvastatiini ühisuuring diabeetikutel) 2. 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 triglütseriidid  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). Kõigil patsientidel esines vähemalt üks järgnevaist riskitegurist: hüpertensioon, suitsetamine, retinopaatia,

mikroalbuminuuria või makroalbuminuuria.

Patsiente raviti 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:

Tüsistus	Suhtelise riski vähenemine (%)	Tüsistuste arv (atorvastatiin vs. platseebo)	Absoluutse riski vähenemine <sup>1</sup> (%)	p-väärtus
Tõsised kardiovaskulaarsed tüsistused (fataalne ja mittefataalne AMI, vaikiv (valuta) MI, äge CHD surm, ebastabiilne stenokardia, CABG, PTCA, revaskularisatsioon, insult)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
MI (fataalne ja mittefataalne AMI, vaikiv MI)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Insuldid (fataalne ja mittefataalne)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

<sup>1</sup> Põhineb tüsistuste umbkaudsete esinemissageduste erinevusel keskmiselt 3,9-aastase jälgimisperioodi jooksul.

AMI = (*acute myocardial infarction*) äge müokardiinfarkt; CABG = (*coronary artery bypass graft*) koronaararteri šunteerimine; PTCA = (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*) perkutaanne transluminaalne koronaarangioplastika.

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

#### Korduv insult

Uuringus SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*, insuldi ennetamine vähendades agressiivselt kolesteroolisisaldust) hinnati 80 mg atorvastatiini või platseebo toimet 4731 patsiendil, kellel oli eelneva 6 kuu jooksul olnud infarkt või transitoorse isheemia atakk ja kelle anamneesis ei olnud CHDd. 60% patsientidest olid mehed, patsientide vanusevahemik oli 21...92 aastat (keskmine vanus 63 aastat) ja nende LDLi algsisaldus oli 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Atorvastatiinravi ajal oli keskmine LDL-C tase 73 mg/dl (1,9 mmol/l) ja platseebo manustamise ajal oli see näitaja 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Keskmine uuringujärgne jälgimisperiood oli 4,9 aastat.

Võrreldes platseeboga vähendas 80 mg atorvastatiini manustamine esmase tulemusnäitaja nii fataalse kui ka mittefataalse infarkti tekkeohtu 15% võrra (riskide 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 kõigil põhjustel suremus 9,1% (216/2365) ja platseebo puhul 8,9% (211/2366).

Pärast uuringut tehtud (*post-hoc*) analüüs näitas, et 80 mg atorvastatiini 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; riskide suhe 4,06; 95% usaldusintervall 0,84...19,57) ja isheemilise insuldi tekkeoht oli erinevates uuringugruppides sarnane (3/45 atorvastatiini puhul vs. 2/48 platseebo puhul; riskide suhe 1,64; 95% usaldusintervall 0,27...9,82).
- Hemorraagilise insuldi risk suurenes patsientidel, kellel oli enne uuringusse kaasamist esinenud

lakunaarne infarkt (20/708 atorvastatiini puhul vs. 4/701 platseebo puhul; riskide suhe 4,99; 95% usaldusintervall 1,71...14,61), kuid samas vähenes sellistel patsientidel isheemilise insuldi risk (79/708 atorvastatiini puhul vs. 102/701 platseebo puhul; riskide suhe 0,76; 95% usaldusintervall 0,57...1,02). On võimalik, et infarkti üldine tekkeoht on suurenenud patsientidel, kellel oli varem esinenud lakunaarne infarkt ja kes said atorvastatiini annuses 80 mg ööpäevas.

Patsientide alarühmas, kellel oli hemorraagiline insult esinenud enne uuringusse kaasamist, oli atorvastatiini puhul üldsuremus 15,6% (7/45) ja platseebo puhul 10,4% (5/48). Patsientide alarühmas, kellel oli lakunaarne infarkt 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 taluvuse hindamiseks viidi läbi lastel ning noorukitel, kellel esines geneetiliselt kinnitatud heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia ja kelle esialgne LDL-C oli  $\geq 4$  mmol/l. Kokku osales uuringus 39 last ja noorukit vanuses 6...17 aastat. Kohorti A kuulus 15 last vanuses 6...12 aastat Tanneri staadiumiga 1. Kohorti B kuulus 24 last vanuses 10...17 aastat Tanneri staadiumiga  $\geq 2$ .

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

Keskmesed LDL-C, total-C, 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% erinevate ekspositsioonide puhul.

#### *Heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia lastel vanuses 10...17 aastat*

Topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus, millele järgnes avatud faas, randomiseeriti 187 heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia 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 mg-ni, kui LDL-C tase oli  $> 3,36$  mmol/l. Atorvastatiin vähendas oluliselt total-C, LDL-C, triglütseriidide ja Apo B sisaldust plasmas 26-nädalase topeltpimedas 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 (vahemikus: 3,93...9,96 mmol/l) platseeborühmas 26-nädalase topeltpimedas 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. nädalaks (p < 0,05) võrreldes kolestipooliga (N = 31).

Ravimi eriloaga kasutamise uuring raske hüperkolesteroleemiaga (sh homosügootse hüperkolesteroleemiaga) patsientidel hõlmas 46t atorvastatiiniga ravitud last, kelle annust kohandati ravivastuse alusel (mõned osalejad said 80 mg atorvastatiini päevas). Uuring kestis 3 aastat: LDL-C vähenes 36% võrra.

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

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama atorvastatiiniga läbi viidud uuringute tulemusi lastel vanuses



< 6 aastat heterosügootse hüperkolesteroleemia kohta ja lastel vanuses < 18 aastat homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia, kombineeritud (segatüüpi) hüperkolesteroleemia ja esmase hüperkolesteroleemia kohta ning kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamise kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Atorvastatiin imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti, maksimaalsed plasmakontsentratsioonid ( $C_{max}$ ) saavutavad 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 umbes 30%. Väike süsteemne biosaadavus on tingitud presüsteemsest kliirensist seedetrakti limaskestas ja/või metabolismist esmasel maksapassaažil.

### Jaotumine

Atorvastatiini keskmine jaotusruumala on ligikaudu 381 l. Atorvastatiin seondub plasmavalkudega  $\geq 98\%$  ulatuses.

### Biotransformatsioon

Atorvastatiin metaboliseeritakse ulatuslikult tsütokroom P450 3A4 poolt orto- ja parahüdroksüülitud derivaatideks ja mitmesugusteks beeta-oksüdatsiooni saadusteks. Arvestamata teisi metabolismi radasid metaboliseeritakse need saadused edasi glükuroonimise kaudu. HMG-CoA-reduktaasi *in vitro* inhibeerimine orto- ja parahüdroksüülitud metaboliitide poolt on võrdväärne atorvastatiini poolt inhibeerituga. Ligikaudu 70% HMG-CoA-reduktaasi tsirkuleerivast inhibeerivast aktiivsusest omistatakse aktiivsetele metaboliitidele.

### Eritumine

Atorvastatiin elimineeritakse pärast hepaatilist ja/või ekstrahepaatilist metaboliseerumist peamiselt sapiga. Siiski ei tundu atorvastatiin läbivat olulisel määral enterohepaatilist retsirkulatsiooni. 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 suurem kui noortel täiskasvanutel, samas toime lipiididele oli sarnane toimega nooremate patsientide populatsioonides.

#### *Lapsed*

Avatud 8-nädalases uuringus raviti heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia ja esialgse LDL-Cga  $\geq 4$  mmol/l lapsi (vanuses 6...17 aastat) Tanneri staadiumiga 1 (N = 15) ja Tanneri staadiumiga  $\geq 2$  (N = 24) vastavalt 5 mg või 10 mg atorvastatiini närimistablettide või 10 mg 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 erinevad ( $C_{max}$  ligikaudu 20% suurem ja AUC ligikaudu 10% väiksem) meeste omadest. Need erinevused meestel ja naistel ei olnud kliiniliselt olulised ega põhjustanud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi toimetes lipiididele.

### *Neerupuudulikkus*

Neeruhaigus ei mõjuta atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsiooni ega toimet lipiididele.

### *Maksapuudulikkus*

Kroonilise alkohoolse maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pughi klassiga B) on atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid oluliselt ( $C_{\max}$  ligikaudu 16 korda ja AUC ligikaudu 11 korda) suurenenud.

### *SLCO1B1 polümorfism*

Kõigi HMG-CoA-reduktaasi inhibiitorite (sh atorvastatiini) haaramine maksarakkudesse sõltub transporterist OATP1B1. SLCO1B1 polümorfismiga patsientidel on risk atorvastatiini suurenenud ekspositsiooniks, mis võib viia raskemalolevate suurenenud riskile (vt lõik 4.4). Polümorfismi geenis, mis kodeerib OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), seostatakse 2,4 korda suurema atorvastatiini ekspositsiooniga (AUC) kui inimestel, kellel sellist genotüüpi ei ole (c.521TT). Sellistel patsientidel on võimalik ka hepaatilise atorvastatiini tagasihaarde kahjustumine geneetilise eripära tõttu. Võimalikud tagajärjed efektiivsusele ei ole teada.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Neljas *in vitro* testis ning ühes *in vivo* testis ei leitud atorvastatiinil mutageenset ega klastogeenset potentsiaali. Atorvastatiin ei olnud rottidel kartsinogeenne, kuid suurte annuste manustamisel hiirtele (mis andsid 6...11 korda suurema  $AUC_{0...24\text{ h}}$ , kui on täheldatud inimestel, kellele manustati maksimaalseid soovitatavaid annuseid) tekkisid hepatotsellulaarsed adenoomid isas- ja hepatotsellulaarsed kartsinoomid 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 loodetele. Rottide järglaste areng peetus ja postnataalne elulemus vähenes, kui emasloomadele manustati atorvastatiini suuri annuseid. Tõendid on olemas rottide platsentaarbarjääri läbitavuse kohta. Rottidel on atorvastatiini kontsentratsioonid vereplasmas ja piimas sarnased. Ei ole teada, kas atorvastatiin või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Naatriumlaurüülsulfaat  
Mikrokristalliline tselluloos  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Eelželatiniseeritud maisitärklis  
Trometamool  
Kollane raudoksiid (E172)  
Magneesiumstearaat  
Talk  
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)

#### Tableti kate

Karmelloosnaatrium  
Glütserool  
Trometamool  
Naatriumlaurüülsulfaat  
Hüdroksüetüülselluloos

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

### Alumiinium/alumiiniumblister

Pakendi suurused: 7, 10, 14 (ainult 10 mg), 28, 30, 56, 60, 90 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Sandoz d.d.  
Verovskova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Sloveenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Tulip 10 mg: 692710

Tulip 20 mg: 692810

Tulip 40 mg: 807013

Tulip 80 mg: 806913

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

10 mg ja 20 mg

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.06.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15.09.2014

40 mg ja 80 mg

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.02.2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15.09.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud** septembris 2014