

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

INN: *Atorvastatinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

10 mg: Valged, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, märgistusega "10" ühel küljel ja „A“ teisel küljel.

20 mg: Valged, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, märgistusega "20" ühel küljel ja „A“ teisel küljel.

40 mg: Valged, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, märgistusega "40" ühel küljel ja „A“ teisel küljel.

### 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 atorvastatiiniga, tuleb patsient viia standardsele kolesteroolisisaldust alandavale dieedile, mis peab jätkuma kogu raviperioodi vältel atorvastatiiniga.

Annustamine 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 patsientidest reageerib ravimi Atorvastatin Medochemie annusele 10 mg üks kord ööpäevas. Ravivastus ilmneb 2 nädala jooksul alates ravi alustamisest, maksimaalne ravivastus saadakse 4 nädala jooksul. Ravivastus püsib pikaajalise ravi korral.

#### *Heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia*

Ravi tuleb patsientidel alustada Atorvastatin Medochemie 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*

Kättesaadavad on vaid piiratud andmed (vt lõik 5.1).

Atorvastatiini annus homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel on 10...80 mg ööpäevas (vt lõik 5.1). Sellistel patsientidel tuleb atorvastatiini kasutada lisaks muule vere lipiididesisaldust langetavale ravile (nt LDL-aferees) või kui sellised ravimid ei ole kättesaadavad.

#### *Kardiovaskulaarse tüsistuse ennetamine*

Primaarsetes ennetusuuringutes oli annus 10 mg ööpäevas. Suuremaid annuseid võib vaja olla selleks, et saavutada LDL-kolesterooli väärtused vastavalt kehtivatele ravijuhistele.

#### *Neerukahjustus*

Annust ei ole vaja kohandada (vt lõik 4.4).

#### *Maksakahjustus*

Atorvastatin Medochemie'd tuleb kasutada ettevaatusega maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Atorvastatin Medochemie on vastunäidustatud patsientidel, kelle on äge maksahaigus (vt lõik 4.3).

#### Kasutamine eakatel patsientidel

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

#### Kasutamine lastel

##### *Hüperkolesteroleemia:*

Ravimit võivad lastele määrata ainult arstid, kellel on kogemusi laste hüperlipideemia ravis ja patsiente tuleb ravi edukuse hindamiseks regulaarselt uuesti hinnata.

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 taluvuse 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 teised ravimvormid/tugevused.

#### Manustamisviis

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

### **4.3 Vastunäidustused**

Atorvastatiin on vastunäidustatud järgmistel patsientidel:

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Äge maksahaigus või ebaselge etioloogiaga seerumi transaminaaside aktiivsuse tõus, mis ületab normväärtused 3 korda.
- Raseduse ajal, rinnaga toitmise ajal ning fertiilses eas naised, kes ei kasuta tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### *Toime maksale*

Enne ravi alustamist ning perioodiliselt ravi käigus tuleb kontrollida maksafunktsiooni näitajaid. Patsientidel, kellel tekivad maksakahjustusele viitavad nähud või sümptomid, tuleb koheselt kontrollida maksafunktsiooni näitajaid. Transaminaaside aktiivsuse tõusu korral tuleb patsienti jälgida kuni vastavate analüüside normaliseerumiseni. Transaminaaside aktiivsuse tõusu korral 3 või enam korda üle normi ülemise piiri, on näidustatud annuse vähendamine või vajadusel Atorvastatin Medochemie-ravi katkestamine (vt lõik 4.8).

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

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

Insuldi alatüüpide hilisem analüüs ilma südame koronaarhaiguseta (*Coronary Heart Disease (CHD)*) patsientidel, kellel oli hiljuti olnud insult või transitoorne isheemia atakk (*transient ischemic attack (TIA)*), näitas, et võrreldes platseeboga esines hemorraagilist insulti rohkem neil, kellel alustati ravi 80 mg atorvastatiiniga. Suurenenud risk oli eriti märgatav patsientidel, kellel uuringusse lülitamisel oli varem esinenud hemorraagiline insult või lakunaarne ajuinfarkt. Varasema hemorraagilise insuldiga või lakunaarse ajuinfarktiga patsientidel on 80 mg atorvastatiini manustamise riski/kasu suhe ebaselge ja enne ravi alustamist tuleb hoolikalt mõelda võimaliku hemorraagilise insuldi tekkeohu peale (vt lõik 5.1).

##### *Diabeet*

On mõningaid viiteid, et statiinid kui ravimrühm suurendavad vere glükoosisisaldust ja mõnedel kõrge diabeediriskiga patsientidel võib tekkida hüperglükeemia, juhul kui ka tavapärane diabeedikontroll on adekvaatne. Võrreldes vaskulaarse riski vähenemisega, mis saavutatakse statiinraviga, on see risk vähemtähtis ning ei peaks seega olema statiinravi lõpetamise põhjuseks. Riskipatsiente (kellel on glükoosisisaldus tühja kõhuga 5,6...6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglütseriidide sisalduse tõus, hüpertensioon) tuleb nii kliiniliselt kui biokeemiliselt jälgida vastavalt kehtivatele kohalikele ravijuhistele.

##### *Toime skeletilihastele*

Väga harva võib atorvastatiin nagu teisedki HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, avaldada toimet skeletilihastele, tekitades müalgia, müofibroosi ja müopaatia, mis võib progresseeruda rabdomüolüüsiks, potentsiaalselt eluohtlikuks seisundiks, mida iseloomustab oluliselt tõusnud kreatiinkinaasi (KK) tase (> kümnekordse suurenemisega üle normaalväärtuse), müoglobineemia ja müoglobinuuria, mis võivad viia neerupuudulikkuseni.

##### *Enne ravi algust*

Atorvastatiini tuleb ettevaatusega manustada rabdomüolüüsi eelsoodumusega patsientidele. Enne statiinravi alustamist tuleb järgmistes olukordades mõõta kreatiinkinaasi (KK) taset:

- neerukahjustus;
- hüpotüreooos;
- pärilike lihashaiguste esinemine isiklikus või perekonna anamneesis
- anamneesis lihastoksilisus eelneva statiin- või fibraatravi korral;
- anamneesis maksahaigus ja/või rohke alkoholi tarvitamine;
- eakad patsiendid (vanus üle 70-aasta). Soodustavate faktorite olemasolul kaaluda KK määramist.
- olukorrad, kus plasmasisaldus võib suurened, nagu koostoimed (vt. lõik 4.5) ja eripopulatsioonid, sealhulgas geneetilised allrühmad (vt lõik 5.2).

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

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

#### *Kreatiinkinaasi (KK) määramine*

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

#### *Ravi ajal*

- patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid otsekohe arstile, kui neil tekib lihasvalu, -krampid või nõrkus, eriti kui sellega kaasneb halb enesetunne või palavik.
- kui need sümptomid tekivad ravi ajal atorvastatiiniga, tuleb määrata KK plasmasisaldus. Kui KK plasmasisaldus on oluliselt suurenenud (>5 korda üle normväärtuse), tuleb statiinravi katkestada.
- kui KK plasmasisaldus on  $\leq 5$  korda üle normväärtuse, kuid lihassümptomid on tõsised ja häirivad igapäevaelu, tuleb kaaluda statiinravi katkestamist
- kui sümptomid taandarenevad ja KK väärtused normaliseeruvad, tuleb kaaluda atorvastatiini või mõne muu statiini taasmanustamist, alustades väikseima annusega ja hoolika arstliku järelevalve all.
- ravi atorvastatiiniga tuleb lõpetada KK väärtuste märkimisväärse suurenemise (>10 korda üle normi ülemise piiri) korral või kui diagnoositakse või kahtlustatakse rabdomüolüüsi.

#### *Samaaegne ravi teiste ravimitega*

Rabdomüolüüsi tekkimise risk suureneb atorvastatiini kasutamisel 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 suurened ka gemfibrosiili ja teiste fibriinhappe derivaatide, erütromütsiini, niatsiini ja esetimiibi samaaegsel manustamisel. Võimalusel tuleb nende ravimite manustamise asemel kaaluda alternatiivseid ravimeid (millel puuduvad koostoimed käesoleva ravimiga).

Kui nende ravimite manustamine koos atorvastatiiniga on vajalik, tuleb hoolikalt kaaluda kombineeritud ravi kasu ja riski suhet. Kui patsiendid kasutavad ravimeid, mis suurendavad vereplasma atorvastatiini sisaldust, soovitatakse kasutada atorvastatiini väiksemat maksimaalset annust.

Lisaks, tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel, tuleb kaaluda atorvastatiini väiksema algannuse kasutamist. Soovitav on nende patsientide asjakohane kliiniline jälgimine (vt lõik 4.5).

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

#### *Interstitsiaalne kopsuhaigus*

Ravi korral mõnede statiinidega on erandjuhtudel registreeritud interstitsiaalset kopsuhaigust, seda eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.8). Sümptomitena võivad ilmned düspnoe, mitteproduktiivne köha ja häired üldseisundis (väsimus, kehakaalu kaotus ja palavik). Interstitsiaalse kopsuhaiguse kahtluse korral on vajalik katkestada ravi statiinidega.

#### *Lapsed*

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

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

### Samaaegselt kasutatud ravimite mõju atorvastatiinile

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

### *CYP3A4 inhibiitorid*

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

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

### *CYP3A4 indutseerijad*

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

### *Transportvalkude inhibiitorid*

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

### *Gemfibrosiil/fibraadid*

Monoteraapiat fibraatidega seostatakse aeg-ajalt 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 seisundite tekkeoht seega suurened. Soovitav on nende patsientide sobiv kliiniline jälgimine.

### *Kolestipool*

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

#### *Fusidiinhape*

Kuigi atorvastatiini ja fusidiinhappe koostoimetele keskenduval uuringuid ei ole läbi viidud. Nagu teiste statiinidega, on turuletulekujärgselt teatatud atorvastatiini ja fusidiinhappe koostarvitamisel mitmetest lihastega seonduvatest tervisehäiretest, nagu rabdomüolüüs. Selle koostoime mehhanism ei ole teada. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja ajutine atorvastatiinravi katkestamine võib olla näidustatud.

#### Atorvastatiini toimed samaaegselt manustatud ravimitele

##### *Digoksiin*

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

##### *Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid*

Atorvastatin Medochemie kasutamisel koos suukaudsete rasestumisvastaste preparaatidega suureneb noretindrooni ja etüünlöstradiooli kontsentratsioon plasmas.

##### *Varfariin*

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

Tabel 1: Samaaegselt kasutatud ravimite mõju atorvastatiini farmakokineetikale

| Samaaegselt kasutatud ravim ja annustamisskeem                                                         | Atorvastatiin                     |                              |                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                        | Annus (mg)                        | Muutus AUCs <sup>&amp;</sup> | Kliiniline soovitus <sup>#</sup>                                                                                  |
| Tipranaviir 500 mg kaks korda ööpäevas/ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas, 8 päeva (päevad 14...21) | 40 mg 1. päeval, 10 mg 20. päeval | ↑ 9,4 korda                  | Kui samaaegne manustamine koos atorvastatiiniga on vajalik, ei tohi ületada annust 10 mg atorvastatiini ööpäevas. |
| Tsüklosporiin 5,2 mg/kg/ööpäevas, stabiilne annus                                                      | 10 mg üks kord ööpäevas, 28 päeva | ↑ 8,7 korda                  | Soovitatakse ka nende patsientide kliinilist jälgimist                                                            |
| Lopinaviir 400 mg kaks korda ööpäevas/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva                  | 20 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva  | ↑ 5,9 korda                  | Kui samaaegne manustamine koos atorvastatiiniga on vajalik, soovitatakse kasutada                                 |

|                                                                                                                                                                                                                 |                                    |                 |                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klaritromütsiin 500 mg kaks korda ööpäevas, 9 päeva                                                                                                                                                             | 80 mg üks kord ööpäevas, 8 päeva   | ↑ 4,4 korda     | väiksemaid atorvastatiini säilitusannuseid. Kui atorvastatiini annus ületab 20 mg, on soovitatav neid patsiente kliiniliselt jälgida.                                                                                   |
| Sakvinaaviir 400 mg kaks korda ööpäevas/ritonaviir (300 mg kaks korda ööpäevas alates päevast 5...7, suurendatud kuni 400 mg kaks korda ööpäevas 8. päeval), päevad 5...18, 30 min pärast atorvastatiini annust | 40 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva   | ↑ 3,9 korda     | Kui samaaegne manustamine koos atorvastatiiniga on vajalik, soovitatakse kasutada väiksemaid atorvastatiini säilitusannuseid. Kui atorvastatiini annus ületab 40 mg, on soovitatav neid patsiente kliiniliselt jälgida. |
| Darunaviir 300 mg kaks korda ööpäevas/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 9 päeva                                                                                                                            | 10 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva   | ↑ 3,3 korda     |                                                                                                                                                                                                                         |
| Itrakonasool 200 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva                                                                                                                                                                  | 40 mg SD                           | ↑ 3,3 korda     |                                                                                                                                                                                                                         |
| Fosamprenaviir 700 mg kaks korda ööpäevas/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva                                                                                                                       | 10 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva   | ↑ 2,5 korda     |                                                                                                                                                                                                                         |
| Fosamprenaviir 1400 mg 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 ^   | Ei ole konkreetseid soovitusi                                                                                                                                                                                           |
| Greipfruudimahla, 240 ml üks kord ööpäevas*                                                                                                                                                                     | 40 mg, ühekordse annusena          | ↑ 37%           | Ravi ajal atorvastatiiniga ei ole soovitatav juua suurtes kogustes greipfruudimahla                                                                                                                                     |
| Diltiaseem 240 mg üks kord ööpäevas, 28 päeva                                                                                                                                                                   | 40 mg, ühekordse annusena          | ↑ 51%           | Pärast diltiaseemravi alustamist või annuste kohandamist on soovitatav neid patsiente kliiniliselt jälgida.                                                                                                             |
| Erütromütsiin 500 mg neli korda ööpäevas, 7 päeva                                                                                                                                                               | 10 mg, ühekordse annusena          | ↑ 33%^          | Soovitatakse väiksemat maksimaalset annust ja nende patsientide kliinilist jälgimist.                                                                                                                                   |
| Amlodipiin 10 mg, ühekordne annus                                                                                                                                                                               | 80 mg, ühekordse annusena          | ↑ 18%           | Ei ole konkreetseid soovitusi.                                                                                                                                                                                          |
| Tsimetidiin 300 mg neli korda ööpäevas, 2 nädalat                                                                                                                                                               | 10 mg üks kord ööpäevas, 4 nädalat | ↓ vähem kui 1%^ | Ei ole konkreetseid soovitusi.                                                                                                                                                                                          |
| Antatsiidi suspensioon (magneesium- ja alumiiniumhüdroksiidid), 30 ml neli korda ööpäevas, 2 nädalat                                                                                                            | 10 mg üks kord ööpäevas, 4 nädalat | ↓ 35%^          | Ei ole konkreetseid soovitusi.                                                                                                                                                                                          |
| Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva                                                                                                                                                                    | 10 mg, 3 päeva                     | ↓ 41%           | Ei ole konkreetseid soovitusi.                                                                                                                                                                                          |
| Rifampitsiin 600 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva (samaaegselt manustatud)                                                                                                                                         | 40 mg, ühekordse annusena          | ↑ 30%           | Kui samaaegset manustamist ei saa vältida, soovitatakse atorvastatiiniga samal ajal                                                                                                                                     |

|                                                                   |                           |       |                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Rifampitsiin 600 mg üks kord ööpäevas, 5 päeva (eraldi annustena) | 40 mg, ühekordse annusena | ↓ 80% | manustada rifampitsiini ja patsienti kliiniliselt jälgida.                            |
| Gemfibrosiil 600 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva                  | 40 mg, ühekordse annusena | ↑ 35% | Soovitatakse väiksemat maksimaalset annust ja nende patsientide kliinilist jälgimist. |
| Fenofibraat 160 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva                     | 40 mg, ühekordse annusena | ↑ 3%  | Soovitatakse väiksemat maksimaalset annust ja nende patsientide kliinilist jälgimist. |

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

# Vt lõigud 4.4 ja 4.5 kliinilise tähtsuse jaoks.

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

^ Atorvastatiini üldine ekvivalentne aktiivsus

Suurenemine: “↑”, vähenemine: “↓”

Tabel 2: Atorvastatiini 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 hoolikalt jälgida. |
| 40 mg üks kord ööpäevas, 22 päeva | Suukaudne rasestumisvastane preparaat üks kord ööpäevas, 2 kuud<br>- noretindroon 1 mg<br>- etüüülöstradiool 35 mikrogrammi | ↑ 28%<br>↑ 19%               | Ei ole konkreetseid soovitusi.                        |
| 80 mg üks kord ööpäevas, 15 päeva | * Fenasoon, 600 mg, ühekordse annusena                                                                                      | ↑ 3%                         | Ei ole konkreetseid soovitusi.                        |

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

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

Suurenemine: “↑”, vähenemine: “↓”

#### *Lapsed*

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

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3).

### Rasedus

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

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

Nendel põhjustel Atorvastatin Medochemie'd ei tohi kasutada naistel, kes on rasedad, soovivad rasestuda või kahtlustavad rasedust. Ravi Atorvastatin Medochemie'ga tuleb katkestada raseduse ajal või kuni on kindlaks tehtud, et naine ei ole rase (vt lõik 4.3).

#### Imetamine

Ei ole teada, kas atorvastatiin või tema metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Rottidel on atorvastatiini ja tema aktiivsete metaboliitide kontsentratsioonid vereplasmas ja piimas võrdsed (vt lõik 5.3). Potentsiaalselt tõsiste kõrvaltoimete tekkimise tõttu naistel, kes võtavad Atorvastatin Medochemie'd ei tohi lapsi rinnaga toita (vt lõik 4.3). Atorvastatiin on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt. lõik 4.3).

#### Fertiilsus

Loomkatsetes atorvastatiin ei mõjutanud isaste ega emaste loomade viljakust (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Atorvastatiinil ei ole märkimisväärset toimet autojuhtimise või masinate käsitsemise võimele.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

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

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

Kõrvaltoimete esinemissagedus liigitatakse järgnevalt: sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $\leq 1/10\,000$ ).

#### 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: hüpo-glükeemia, kehakaalu tõus, anoreksia.

#### Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: õudusunenäod, unetus.

#### Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu.

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

Harv: perifeerne neuropaatia.

#### Silma kahjustused

Aeg-ajalt: nägemise ähmastumine.

Harv: nägemishäired.

#### Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: tinnitus.

Väga harv: kuulmiskaotus.

#### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: farüingolarüngeaalne valu, ninaverejooks.

#### Seedetrakti häired

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

Aeg-ajalt: oksendamine, ala- ja ülakõhuvalu, röhitsused, pankreatiit.

#### Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: hepatiit.

Harv: kolestaas.

Väga harv: maksapuudulikkus.

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

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

#### Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused

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

Aeg-ajalt: kaelavalu, lihasväsimus.

Harv: müopaatia, müosiit, rabdomüolüüs, tendopaatia, mis mõnikord tüsistuvad kõõluserebendiga.

#### Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga harv: günekomastia.

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

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

#### Uuringud

Sage: maksanäitajate kõrvalekalded, kreatiinkinaaside taseme tõus veres.

Aeg-ajalt: leukotsüütide esinemine uriinis.

Nagu teistegi HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamise puhul täheldati seerumi transaminaaside aktiivsuse tõusu patsientidel, kes said Atorvastatin Medochemie'd. Need muutused olid tavaliselt kerged, mööduvad ega nõudnud ravi katkestamist. Kliiniliselt olulist seerumi transaminaaside aktiivsuse tõusu üle 3 korra normväärtusest, esines 0,8 % Atorvastatin Medochemie'ga ravitud patsientidest. Need suurenemised olid annusest sõltuvad ja kõikidel patsientidel mööduvad. 2,5 % patsientidest, kellele manustati Atorvastatin Medochemie'd kliiniliste uuringute käigus, täheldati nii nagu teistegi HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamise puhul seerumi kreatiinkinaasi aktiivsuse tõusu rohkem kui 3 korda üle normväärtuse ülemise piiri. KK väärtuste tõusu üle 10 korra esines 0,4 % patsientidest, keda raviti Atorvastatin Medochemie'ga (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 kreatiinkinaasi tõus.

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

Ravimrühmale omased toimed

- Seksuaalfunktsiooni häired.
- Depressioon.
- Erandjuhtudel registreeritud interstitsiaalne kopsuhaigus, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4).
- Suhkurtõbi: Esinemissagedus sõltub riskifaktorite olemasolust või nende puudumisest (vere glükoosisisaldus tühja kõhuga 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglutseriidide sisalduse tõus, anamneesis hüpertensioon).

### **4.9 Üleannustamine**

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

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

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

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

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

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

#### Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

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

#### Ateroskleroos

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

Keskmine protsentuaalne muutus võrreldes algsega kogu ateroomi mahus (primaarne uuringu kriteerium) oli -0,4 % (p=0,98) atorvastatiinirühmas ja +2,7 % (p=0,001) pravastatiinirühmas (n=249). Võrreldes pravastatiiniga olid atorvastatiini toimed statistiliselt olulised (p=0,02). Lipiidide intensiivse langetamise toimet kardiovaskulaarsetele tulemusnäitajatele (st revaskulariseerimise vajadus, mittefataalne müokardiinfarkt, koronaarne surm) selles uuringus ei vaadeldud.

Atorvastatiinirühmas vähenes LDL-C keskmise väärtuseni 2,04 mmol/l  $\pm$  0,8 (78,9 mg/dl  $\pm$  30) algsest väärtusest 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  28) ning pravastatiinirühmas vähenes LDL-C keskmise väärtuseni 2,85 mmol/l  $\pm$  0,7 (110 mg/dl  $\pm$  26) algsest väärtusest 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  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 atorvastatiini intensiivset lipiide langetava toime mõju kardiovaskulaarsele haigestumisele ja suremusele ei uuritud. Seetõttu nende tulemuste kliiniline tähtsus primaarse ja sekundaarse tulemusnäitaja aspektist kardiovaskulaarsetele tüsistustele on teadmata.

#### Äge koronaarsündroom

MIRACL-i uuringus on 80 mg atorvastatiini hinnatud 3086 ägeda koronaarsündroomiga (mitte-Q-saki müokardiinfarkt või ebastabiilne stenokardia) patsiendil (atorvastatiin n=1538; platseebo n=1548). Ravi alustati ägedas faasis pärast hospitaliseerimist ja see kestis 16 nädalat. Ravi atorvastatiiniga annuses 80 mg ööpäevas pikendas aega kombineeritud esmase lõpp-punkti saabumiseni, mida defineeriti kui surma ükskõik millisel põhjusel, mittefataalset müokardiinfarkti, elustatud

südameseiskust või stenokardiat müokardiisheemia nähtudega, mis vajas hospitaliseerimist. Risk vähenes 16% võrra ( $p=0,048$ ). See oli peamiselt põhjustatud 26%-lisest taashospitaliseerimise vähenemisest müokardiisheemia nähtudega stenokardia tõttu ( $p=0,018$ ). Teised sekundaarsed tulemusnäitajad ei olnud statistiliselt olulised (üldiselt: platseebo 22,2%, atorvastatiin 22,4%).

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

#### Kardiovaskulaarse tüsistuse ennetamine

Atorvastatiini toimet fataalsele ja mittefataalsele südame isheemiatõvele hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm* (ASCOT-LLA). Patsiendid olid hüpertensiivsed, vanuses 40...79 aastat, kes ei olnud varem põdenud müokardiinfarkti ega saanud stenokardiaravi ja kelle TC tase oli  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Kõikidel patsientidel oli vähemalt kolm järgmistest eelnevalt määratletud kardiovaskulaarsetest riskifaktoritest: meessugu, vanus  $\geq 55$  aastat, suitsetamine, diabeet, enneaegse südame isheemiatõve (CHD) esinemine esimese astme sugulasel, TC : HDL-C  $> 6$ , perifeersetes veresoontes haigus, vasaku vatsakese hüpertroofia, varasem tserebrovaskulaarne tüsistus, spetsiifilised kõrvalekalded EKG-s, proteiinuuria/albuminuuria. 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 (%) | Sündmuste arv (Atorvastatiin vs platseebo) | Absoluutse riski vähenemine (%) * | p-väärtus |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|-----------|
| Fataalne CHD pluss mittefataalne MI                                       | 36%                            | 100 vs 154                                 | 1.1%                              | 0.0005    |
| Üldised kardiovaskulaarsed tüsistused ja revaskularisatsiooniprotseduurid | 20%                            | 389 vs 483                                 | 1.9%                              | 0.0008    |
| Üldised koronaarsed tüsistused                                            | 29%                            | 178 vs 247                                 | 1.4%                              | 0.0006    |

\* Põhinedes 3,3-aastase jälgimisperioodi jooksul esinenud tüsistuste ligikaudsete esinemismäärade erinevusel.

CHD=südame isheemiatõbi; MI=müokardiinfarkt.

Üldine suremus ja kardiovaskulaarne suremus ei vähenenud märkimisväärselt (185 vs. 212 juhtu,  $p=0,17$  ja 74 vs. 82 juhtu,  $p=0,51$ ). Alarühma analüüsimisel soo alusel (81% mehed, 19% naised) täheldati atorvastatiini kasulikku toimet meestel, kuid ei saadud tuvastada naistel, mis võis olla tingitud 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 mitmekeskuselises platseeboga kontrollitud uuringus *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS) II tüüpi diabeediga patsientidel (40...75-aastased), kellel ei olnud varem esinenud kardiovaskulaarset haigust ja kelle LDL-C  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) ning TG  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). Kõikidel patsientidel oli vähemalt üks järgmistest eelnevalt määratletud kardiovaskulaarsetest riskifaktoritest: hüpertensioon, aktiivne suitsetamine, retinopaatia, mikroalbuminuuria või makroalbuminuuria.

Patsiente raviti kas atorvastatiiniga annuses 10 mg 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 (%) | Sündmuste arv (Atorvastatiin vs platseebo) | Absoluutse riski vähenemine (%)* | p-väärtus |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------|-----------|
| Raske kardiovaskulaarne tüsistus (fataalne ja mittefataalne AMI, tumm MI, äge CHD surm, ebastabiilne stenokardia, CABG, PTCA, revaskularisatsioon, insult) | 37%                            | 83 vs 127                                  | 3.2%                             | 0.0010    |
| MI (fataalne ja mittefataalne AMI, tumm MI)                                                                                                                | 42%                            | 38 vs 64                                   | 1.9%                             | 0.0070    |
| Insuldid (fataalne ja mittefataalne)                                                                                                                       | 48%                            | 21 vs 39                                   | 1.3%                             | 0.0163    |

\* Põhinedes 3.9-aastase jälgimisperioodi jooksul esinenud tüsistuste ligikaudsete esinemissageduste erinevusel.

AMI=äge müokardiinfarkt; CABG=koronaararteri šuntsiirik; CHD=südame isheemiatõbi; MI=müokardiinfarkt; PTCA=perkutaanne transluminaalne koronaarangioplastika.

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

#### Korduv insult

Uuringus SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)* – Insuldi ennetamine kolesteroolitaseme agressiivse langetamise teel) hinnati 80 mg atorvastatiini või platseebo toimet 4731 patsiendil, kellel oli eelneva 6 kuu jooksul olnud insult või transitorne isheemiline atakk (TIA) ja kellel 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-kolesteroolitase 73 mg/dl (1,9 mmol/l), samas kui platseebo manustamisel oli see näitaja 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Keskmine uuringujärgne jälgimisperiood oli 4,9 aastat.

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

*Post-hoc* analüüs näitas, et atorvastatiini (annuses 80 mg) manustamine vähendas isheemilise insuldi esinemissagedust (218/2365, 9,2% vs 274/2366, 11,6%,  $p=0,01$ ) ja suurendas hemorraagilise insuldi esinemissagedust (55/2365, 2,3% vs 33/2366, 1,4%,  $p=0,02$ ) võrreldes platseeboga.

- Hemorraagilise insuldi tekkeoht suurenes patsientidel, kellel oli hemorraagiline insult esinenud enne uuringusse kaasamist (7/45 atorvastatiini puhul vs 2/48 platseebo puhul; riskimäärade suhe 4,06; 95% usaldusintervall, 0,84...19,57) ja isheemilise insuldi tekkeoht oli erinevates uuringugruppides samasugune (3/45 atorvastatiini puhul vs 2/48 platseebo puhul; riskimäärade suhe 1,64; 95% usaldusintervall, 0,27...9,82).
- Hemorraagilise insuldi tekkeoht suurenes ka patsientidel, kellel oli enne uuringusse kaasamist esinenud lakunaarne ajuinfarkt (20/708 atorvastatiini puhul vs 4/701 platseebo puhul; riskimäärade suhe 4,99; 95% usaldusintervall, 1,71...14,61), kuid samas vähenes sellistel patsientidel isheemilise insuldi tekkeoht (79/708 atorvastatiini puhul vs 102/701 platseebo puhul; riskimäärade suhe 0,76; 95% usaldusintervall, 0,57...1,02). On võimalik, et insuldi üldine tekkeoht on suurenenud patsientidel, kellel oli eelnevalt esinenud lakunaarne ajuinfarkt ja kes said atorvastatiini annuses 80 mg ööpäevas.

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

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

Keskmsed LDL-C, TC, VLDL-C ja Apo B väärtused vähenesid 2. nädalaks kõigil osalejatel. Osalejatel, kelle annust kahekordistati, täheldati lisavähendamist juba esimesel hindamisel 2 nädalat pärast annuse suurendamist. 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 topeltpimedas faasi jooksul. Keskmine saavutatud LDL-C väärtus oli 3,38 mmol/l (ulatus: 1,81...6,26 mmol/l) atorvastatiinirühmas võrreldes 5,91 mmol/l-ga (ulatus: 3,93...9,96 mmol/l) platseeborühmas 26-nädalase 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. nädalal ( $p < 0,05$ ) võrreldes kolestipooliga (N=31).

Ravimi tasuta kasutamise uuring raske hüperkolesteroleemiaga (sealhulgas homosügootse hüperkolesteroleemiaga) patsientidel hõlmas 46 last, keda raviti atorvastatiiniga, kelle annust kohandati ravivastuse alusel (mõned osalejad said 80 mg atorvastatiini päevas). Uuring kestis 3 aastat: LDL-kolesterool vähenes 36% võrra.

Lapsee atorvastatiinravi pikaajalist tõhusust täiskasvanuea haigestumuse ja suremuse vähendamisel ei ole kindlaks tehtud.

Euroopa Raviamet on loobunud nõudest esitada uuringute tulemused atorvastatiinravi kohta lastel vanuses 0...6 aastat heterosügootse hüperkolesteroleemia puhul ja lastel vanuses 0...18 aastat homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia, kombineeritud (segatüüpi) hüperkolesteroleemia ja esmase hüperkolesteroleemia puhul ning kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamisel (vt lõik 4.2 teavet kasutamise kohta lastel).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Atorvastatiin imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti; maksimaalsed plasmakontsentratsioonid ( $C_{\max}$ ) 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 ligikaudu 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  $\geq 98\%$  ulatuses plasmavalkudega.

### Biotransformatsioon

Atorvastatiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 vahendusel orto- ja parahüdrosüülitud derivaatideks ja mitmesugusteks beeta-oksüdatsiooni produktideks. Arvestamata teisi metabolismi radasid metaboliseeritakse need produktid edasi glükuroniseerimise kaudu. HMG-CoA reduktaasi *in vitro* inhibeerimine orto- ja parahüdrosüülitud metaboliitide poolt on võrdväärne atorvastatiiniga. Ligikaudu 70 % HMG-CoA reduktaasi inhibeerivast toimest omistatakse veres ringlevatele aktiivsetele metaboliitidele.

### Eritumine

Atorvastatiin elimineeritakse pärast hepaatilist ja/või ekstrahepaatilist metabolismi peamiselt sapiga. Tõenäoliselt ei läbi ravim märkimisväärselt enterohepaatilist retsirkulatsiooni. Atorvastatiini keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg inimestel on ligikaudu 14 tundi. HMG-CoA reduktaasi inhibeeriva toime poolväärtusaeg on aktiivsete metaboliitide arvelt ligikaudu 20...30 tundi.

### Patsientide erigrupid

– *Eakad:* atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid on tervetel eakatel suuremad kui noortel täiskasvanutel, kuid toime lipiididele oli võrreldav toimega nooremale patsientide populatsioonile.

– *Lapsed:* Avatud 8-nädalases uuringus raviti heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia ja esialgse LDL-C-ga  $\geq 4$  mmol/l lapsi (vanuses 6...17 aastat) Tanneri staadiumiga 1 (N=15) ja Tanneri staadiumiga  $\geq 2$  (N=24) vastavalt atorvastatiini 5 või 10 mg närimistablettide või 10 või 20 mg õhukese polümeerikattega tablettidega üks kord ööpäevas. Kehakaal oli ainuke oluline ühismuutuja atorvastatiini farmakokineetika mudelis. Atorvastatiini näiv suukaudne kliirens lastel oli sarnane täiskasvanutel esinevaga, kui seda allomeetriliselt kehakaalule skaleerida. Vastavat LDL-C ja TC vähenemist täheldati erinevate atorvastatiini ja ohüdrosüatorvastatiini ekspositsioonide korral..

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

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

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

*SLCO1B1 polümorfism:* Kõigi HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (sh atorvastatiini) haaramine maksarakkudesse sõltub transporterist OATP1B1. SLCO1B1 polümorfismiga patsientidel on atorvastatiini ekspositsioon suurenenud, mis võib viia raskemini suurenenud riskile (vt lõik 4.4). Polümorfismi geen, mis kodeerib OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), seostatakse 2,4 korda suurema atorvastatiini ekspositsiooniga (AUC) kui inimestel, kellel sellist genotüüpi ei ole (c.521TT). Samuti

võib olla võimalik atorvastatiini geneetilisel kahjustatud maksa haaratus. Võimalikud tagajärjed efektiivsusele pole teada.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Neljas *in vitro* testis ning ühes *in vivo* testis ei leitud atorvastatiinil mutageenset ega klastogeenset potentsiaali. Atorvastatiin ei olnud rottidel kartsinogeenne, kuid suurte annuste manustamisel hiirtele (mis andsid 6...11 korda suurema AUC<sub>0–24 h</sub>, kui on täheldatud inimestel, kellele manustati maksimaalseid soovitatavaid annuseid) suurenes hepatotsellulaarse adenoomi esinemissagedus isas- ja hepatotsellulaarsete kartsinoomide esinemissagedus emasloomadel.

Loomkatsed on näidanud, et HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid võivad mõjutada embrüo või loote arengut. Rottidel, küülikutel ja koertel ei olnud atorvastatiinil toimet fertiilsusele ja see ei olnud teratogeenne, kuigi emasloomale toksilistes annustes märgati toksilisust rottide ja küülikute loodetes. Rottide järglaste areng peetus ja postnataalne elulemus lühenes, kui emasloomadele manustati atorvastatiini suuri annuseid. Tõendid on olemas rottide platsentaarbarjääri läbitavuse kohta. Rottidel on atorvastatiini kontsentratsioonid vereplasmas ja piimas võrdsed. Ei ole teada, kas see ravim või tema metaboliidid erituvad inimese rinnapiima.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

*Tableti sisu:*

Mannitool  
Mikrokristalliline tselluloos  
Krospovidoon  
Veevaba naatriumkarbonaat  
Povidoon  
Metioniin  
Magneesiumstearaat

*Tableti kate:*

Hüpromelloos 6cP  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 6000  
Talk

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium blisterpakend.

Tabletipurk (HDPE) suletud „snap-on“ korgiga (LDPE), millel on turvaring ja sees niiskust imava aine kotike.

*Pakendi suurused:*

Blistrid:

Atorvastatin Medochemie 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 200 (10x20), 500 tabletti.

Atorvastatin Medochemie 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 200 (10x20), 500 tabletti.

Atorvastatin Medochemie 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 200 (10x20), 500 tabletti.

Tabletipurk:

Atorvastatin Medochemie 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 10, 20, 30, 50, 100, 200 tabletti.

Atorvastatin Medochemie 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 10, 20, 30, 50, 100, 200 tabletti.

Atorvastatin Medochemie 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid: 10, 20, 30, 50, 100, 200 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Medochemie Ltd.

1-10 Constantinoupoleos Str,

3011 Limassol

Küpros

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

10 mg: 733611

20 mg: 733511

40 mg: 733711

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.02.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.08.2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud** augustis 2012