

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Atorvastatin Billev, 10 mg:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg atorvastatiini atorvastatiinkaltsiumina.

Atorvastatin Billev, 20 mg:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg atorvastatiini atorvastatiinkaltsiumina.

Atorvastatin Billev, 40 mg:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg atorvastatiini atorvastatiinkaltsiumina.

INN. *Atorvastatinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

	10 mg tablett	20 mg tablett	40 mg tablett
Laktoosmonohüdraat (mg/tablett)	56,9	113,8	227,6

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

10 mg tablett: Valge, ümmargune, kergelt kumer kaldservadega tablett, diameetriga 6 mm.

20 mg tablett: Valge, ümmargune, kergelt kumer kaldservadega tablett, diameetriga 8 mm.

40 mg tablett: Valge, ümmargune, kergelt kumer kaldservadega tablett, diameetriga 10 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 Atorvastatin Billev'iga peab patsient olema standardsel kolesteroolisisaldust langetaval dieedil, mis peab jätkuma kogu Atorvastatin Billev'i ravi jooksul.

Annustamine 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 nädala või pikemate intervallide järel. Maksimaalne annus on 80 mg üks kord ööpäevas.

Primaarne hüperkolesteroleemia ja kombineeritud (segatüüpi) hüperlipideemia

Enamus patsiente reageerib tõhusalt Atorvastatin Billev'i annusele 10 mg üks kord ööpäevas. Ravivastus ilmneb 2 nädala jooksul ravi alustamisest, maksimaalne toime saabub 4 nädala jooksul. Ravivastus püsib pideva ravi korral.

Heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

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

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

Saadaval on ainult piiratud andmed (vt lõik 5.1).

Atorvastatiini annus homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel on 10...80 mg ööpäevas (vt lõik 5.1). Atorvastatiini tuleb kasutada täiendava ravimina muu lipiidide sisaldust langetava ravi (nt LDL-aferees) korral või kui need ei ole andnud soovitud tulemusi.

Kardiovaskulaarse tüsistuse ennetamine

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

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Atorvastatin Billev'it tuleb maksakahjustusega patsientidele manustada ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Ägeda maksahaigusega patsientidel on Atorvastatin Billev vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Eakad

Ravimi tõhusus ja ohutus üle 70-aastastel patsientidel on tavalise annustamise juures samasugune kui üldisel populatsioonil.

Kasutamine lastel

Hüperkolesteroleemia:

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

10-aastastele ja vanematele patsientidele on atorvastatiini soovitatav algannus 10 mg ööpäevas koos annuse suurendamisega kuni 20 mg-ni ööpäevas. Lastel tuleb annust suurendada individuaalse vastuse 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

Atorvastatiin Billev on suukaudseks manustamiseks. Atorvastatiini ööpäevane annus manustatakse korraga, ükskõik millal päeva jooksul, koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Atorvastatiin on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb:

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Toimed maksale

Enne ravi alustamist ning perioodiliselt ravi käigus tuleb kontrollida maksafunktsiooni näitajaid. Patsientidel, kellel tekivad maksakahjustusele viitavad nähud või sümptomid, tuleb kontrollida maksafunktsiooni näitajaid. Transaminaaside aktiivsuse tõusu korral tuleb patsienti jälgida kuni vastavate analüüside normaliseerumiseni. Kui transaminaaside aktiivsuse tõus püsib 3 või enam korda üle normi ülemise piiri, on soovitatav annuse vähendamine või Atorvastatiin Billev-ravi katkestamine (vt lõik 4.8).

Atorvastatiin Billev't tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kes tarvitavad väga palju alkoholi ja/või kellel on varem esinenud maksahaigust.

Insuldi ennetamine kolesteroolitaseme agressiivse langetamise teel

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

Toimed skeletilihastele

Nagu teisedki HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, võib atorvastatiin harvadel juhtudel mõjutada skeletilihaseid ning põhjustada müalgia, müosiiti ja müopaatia, mis võib üle minna rabdomüolüüsiks, potentsiaalselt eluohtlikuks seisundiks, mida iseloomustavad märgatavalt tõusnud kreatiinkinaasi (CK) tasemed (>10 korda üle normi ülemise piiri), müoglobineemia ja müoglobiinuuria, mis võivad põhjustada neerupuudulikkust.

Enne ravi

Patsientidel, kellel on eelsoodumus rabdomüolüüsi tekkimiseks, tuleb atorvastatiini kasutada ettevaatusega. Enne statiinravi alustamist tuleb mõõta kreatiinkinaasi (CK) taset järgmistes olukordades:

- Neerukahjustus
- Hüpotüreoidism
- Pärilike lihashaiguste esinemine isiklikus või perekonna anamneesis

- Varem esinenud lihastoksilisus statiinide või fibraatide kasutamisel
- Varasem maksahaigus ja/või kui tarvitatakse väga palju alkoholi
- Eakatel patsientidel (>70-aastastel) tuleb rbdmüolüüsi soodustavate faktorite olemasolu korral samuti kaaluda selle näitaja määramise vajadust.
- Olukorrad, kus CK taseme tõus plasmas võib ilmned, nt koostoimed (vt lõik 4.5) ja eripopulatsioonid, sealhulgas geneetilised alarühmad (vt lõik 5.2).

Eespool nimetatud juhtudel tuleb hinnata ravist saadava võimaliku kasu ja riski suhet ning soovitatav on kliiniline jälgimine.

Kui CK tasemed on ravi alustamisel oluliselt tõusnud (>5 korda üle normi ülemise piiri), ei tohi ravi alustada.

Kreatiinkinaasi määramine

Kreatiinkinaasi (CK) ei ole mõtet määrata pärast pingutavat füüsilist koormust või mõne muu seisundi korral, millega kaasneb tõenäoliselt CK sisalduse suurenemine, sest see muudab tulemuste interpreteerimise keeruliseks. Kui CK sisaldus on enne ravi alustamist oluliselt suurenenud (>5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb tulemuste kinnitamiseks sisaldust uuesti mõõta järgneva 5...7 päeva jooksul.

Ravi ajal

- Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid otsekohe arstile, kui neil tekib lihasvalu, krambid või nõrkus, eriti kui sellega kaasneb halb enesetunne või palavik.
- Kui sellised sümptomid tekivad patsiendil atorvastatiiniga ravi ajal, tuleb määrata CK sisaldus. Kui leitakse, et sisaldus on oluliselt suurenenud (>5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb ravi katkestada.
- Kui lihassümptomid on rasked ja häirivad igapäevaelu, isegi kui CK sisaldus on ≤ 5 korda üle normi ülemise piiri, tuleb kaaluda ravi katkestamist.
- Kui sümptomid taanduvad ja CK tasemed normaliseeruvad, võib kaaluda atorvastatiini või mõne teise statiini taasmanustamist, väikseima annusega ja hoolika arstliku järeelvalve all.
- Atorvastatiini manustamine tuleb lõpetada, kui tekib CK sisalduse kliiniliselt oluline suurenemine (>10 korda üle normi ülemise piiri) või kui diagnoositakse või kahtlustatakse rbdmüolüüsi.

Samaaegne ravi teiste ravimitega

Rbdmüolüüsi tekkimise risk suureneb atorvastatiini manustamisel koos teatud ravimitega, mis võivad atorvastatiini plasmakontsentratsiooni suurendada, nagu CYP3A4 tugevad inhibiitorid või transportvalgud (nt tsüklosporiin, telitromütsiin, klaritromütsiin, delavirdiin, stiripentool, ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, posakonasool ja HIV-proteaasi inhibiitorid kaasa arvatud ritonaviir, lopinaviir, atasanaviir, indinaviir, darunaviir ja teised). Müopaatia tekkeoht võib suurendada ka samaaegsel gemfibrosiili ja teiste fibriinhappe derivaatide, botsepreviiri, erütromütsiini, niatsiini, esetimiibi, telapreviiri või tipranaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni samaaegsel manustamisel. samaaegsel manustamisel. Võimalusel tuleb nende ravimite manustamise asemel kaaluda alternatiivseid ravimeetodeid (koostoime puudub).

Ravi ajal või pärast ravi statiinidega, sealhulgas atorvastatiiniga, on väga harva teatatud immuunvahendatud nekrootilise müopaatia (*immune-mediated necrotising myopathy*, IMNM) juhtudest. Kliiniliselt iseloomustab immuunvahendatud nekrootilist müopaatiat proksimaalne lihasnõrkus ja seerumi kreatiinkinaasi taseme tõus, mis püsib hoolimata statiinravi lõpetamisest.

Kui nende ravimite manustamine koos atorvastatiiniga on vajalik, tuleb hoolikalt kaaluda kombineeritud ravi kasu ja riski suhet. Kui patsiendid kasutavad ravimeid, mis suurendavad vereplasma atorvastatiinisaldust, soovitatakse kasutada atorvastatiini väiksemat maksimaalset annust. Lisaks tugevate CYP3A4 inhibiitorite puhul, tuleks kaaluda atorvastatiini madalama algannuse kasutamist ning soovitatav on nende patsientide asjakohane kliiniline jälgimine (vt lõik 4.5).

Atorvastatiini ei soovitata kasutada koos fusidiinhappega, seetõttu võib kaaluda atorvastatiini ajutist

katkestamist ravi ajal fusidiinhappega (vt lõik 4.5).

Lapsed

Ohutust laste arengule ei ole tõestatud (vt lõik 4.8).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

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

Suhkrutõbi

Mõned tõendid viitavad sellele, et statiinid kui ravimklass tõstavad vere glükoositaset ning mõningatel patsientidel, kellel on suur oht diabeedi tekkeks, võib tekkida hüperglükeemia tase, kus on vajalik diabeedi jälgimine. Siiski ei kaalu see risk üles vaskulaarse riski vähenemist statiinidega ja seetõttu ei tohiks olla statiinravi lõpetamise põhjuseks. Riskigrupi patsiente (tühja kõhuga glükoos 5,6...6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², tõusnud triglütseriidide tase, kõrge vererõhk), tuleb jälgida nii kliiniliselt kui biokeemiliselt vastavalt riiklikele ravijuhistele.

Abiained

Atorvastatin Billev sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegselt kasutatud ravimite toime atorvastatiinile

Atorvastatiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) vahendusel ja on substraat proteiinide transpordil nagu maksa tagasihaarde transporter OATP1B1. Kui atorvastatiini manustatakse koos tsütokroom CYP3A4 inhibiitoritega või transportvalkudega, võib atorvastatiini plasmakontsentratsioon suureneja ja müopaatia risk tõusta. Risk võib tõusta atorvastatiini koosmanustamisel ka teiste ravimitega, millel on potentsiaal esile kutsuda müopaatia, nagu fibriinhappe derivaadid ja esetimiib (vt lõik 4.4).

CYP3A4 inhibiitorid

Tugevatel CYP3A4 inhibiitoritel on võime tekitada atorvastatiini kontsentratsiooni märkimisväärset tõusu (vt Tabel 1 ja täpsem teave allpool). Samaaegset manustamist tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt tsüklosporiin, telitromütsiin, klaritromütsiin, delavirdiin, stiripentool, ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, posakonasool ja HIV-proteaasi inhibiitorid, kaasa arvatud ritonaviir, lopinaviir, atasanaviir, indinaviir, darunaviir ja teised) tuleb võimalusel vältida. Juhul, kui nende ravimite koosmanustamist ei saa vältida, on soovitatav võtta atorvastatiini madalamat algannust ja maksimumannust ning vajalik on nende patsientide asjakohane kliiniline jälgimine (vt Tabel 1).

Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid (nt erütromütsiin, diltiaseem, verapamiil ja flukonasool) võivad tõsta atorvastatiini plasmakontsentratsiooni (vt Tabel 1). Erütromütsiini kasutamine kombinatsioonis statiinidega võib viia müopaatia tekkeriski suurenemisele. Koostoimeuuringuid toimete kohta amiodarooni või verapamiili suhtes atorvastatiiniga pole läbi viidud. Mõlemad, amiodaroon ja verapamiil, inhibeerivad CYP3A4 aktiivsust ja koosmanustamisel atorvastatiiniga võivad viia atorvastatiini taseme tõusule. Seetõttu tuleb kaaluda madalamat atorvastatiini maksimumannust ja soovitatav on asjakohane kliiniline monitooring patsientidel, kes kasutavad samaaegselt mõõdukaid CYP3A4 inhibiitoreid. Asjakohane kliiniline monitooring on soovitatav peale inhibiitori esmase või järgnevate annuste kohandamist.

CYP3A4 indutseerijad

Atorvastatiini ja tsütokroom P450 3A indutseerijate (nt efavirens, rifampitsiin, naistepuna) samaaegne manustamine võib vähendada atorvastatiini plasmakontsentratsiooni erinevas ulatuses. Rifampitsiini kahetise koostoimemehhanismi tõttu (tsütokroom P450 3A indutseerimine ja transporter OATP1B1

maksarakkudesse haaramise inhibeerimine) soovatakse atorvastatiini koos rifampitsiiniga manustada täpselt ühel ajal, sest atorvastatiini hilisemat manustamist pärast rifampitsiini manustamist on seostatud atorvastatiini plasmakontsentratsiooni märkimisväärse vähenemisega. Rifampitsiini toime atorvastatiini tasemesse hepatotsüütides on teadmata ja kui samaaegset manustamist ei saa vältida, tuleb patsiente tõhususe suhtes hoolikalt jälgida.

Transportvalgu inhibiitorid

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

Gemfibrosiil/fibraatide derivaadid

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

Esetimiib

Esetimiibi monoteraapiat seostatakse lihastega seotud seisundite tekkimisega, sh rabdomüolüüs. Esetimiibi ja atorvastatiini samaaegsel kasutamisel võib nende seisundite tekkeoht seega suureneda. Soovitatav on nende patsientide asjakohane kliiniline jälgimine.

Kolestipool

Atorvastatiini manustamisel koos kolestipooliga vähenevad atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid (ligikaudu 25% võrra). Samas on atorvastatiini ja kolestipooli koosmanustamisel lipiide langetav toime tugevam kui kummagi ravimi eraldi manustamisel.

Fusidiinhape

Koostoimeuuringuid atorvastatiini ja fusidiinhappega ei ole läbi viidud. Nagu teiste statiinidega, on turuletulekujärgselt teatatud atorvastatiini ja fusidiinhappe üheaegsel koostarvitamisel lihastega seonduvatest kahjustustest, nagu rabdomüolüüs. Koostoimemehhanism ei ole teada. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja atorvastatiinravi ajutine katkestamine võib olla asjakohane.

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

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

Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid

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

Varfariin

Kliinilises uuringus patsientidel, kes said pikaegset ravi varfariiniga, koosmanustatuna 80 mg atorvastatiiniga ööpäevas, kaasnes ravi esimesel 4 päeval kerge protrombiiniaja lühenemine ligikaudu 1,7 sekundit, mis normaliseerus atorvastatiin-ravi 15 päeva jooksul. Kuigi ainult väga harvadel juhtudel on teateid kliiniliselt olulistest antikoagulandi koostoimetest, tuleb patsientidel, kes võtavad kumariini antikoagulante, protrombiini aega määrata enne atorvastatiiniga ravi alustamist ja ravi

alguses piisava sagedusega, tagamaks, et protrombiini ajas ei esine märkimisväärseid muutusi. Kui stabiilne protrombiini aeg on ükskord dokumenteeritud, on soovitatav patsientidel, kes võtavad kumariini antikoagulante, protrombiini aega teatud intervalli tagant mõõta. Kui atorvastatiini annust muudetakse või ravi lõpetatakse, tuleb sama protseduuri korrata. Patsientidel, kes ei võta antikoagulante, ei ole atorvastatiin-ravi seostatud veritsusega või muutustega protrombiini ajas.

Lapsed

Ravimite koostoimeuuringuid 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 manustatavate ravimite toime atorvastatiini farmakokineetikale

Samaaegselt manustatav ravimpreparaat ja annustamise režiim	Atorvastatiin		
	Annus (mg)	Muutus AUC ^{&}	Kliiniline soovitus [#]
Tipranaviir 500 mg 2 korda ööpäevas/Ritonaviir 200 mg 2 korda ööpäevas, 8 päeva (14. kuni 21. päeval)	40 mg 1. päeval, 10 mg 20. päeval	↑ 9,4 korda	Kui koosmanustamine atorvastatiiniga on vajalik, mitte ületada 10 mg atorvastatiini ööpäevas. Soovitatav on patsientide kliiniline jälgimine.
Telapreviir 750 mg iga 8 tunni järel, 10 päeva	20 mg, ühekordne annus	↑ 7,9 korda	
Tsüklosporiin 5,2 mg/kg ööpäevas, ühtlase annusena	10 mg 1 kord ööpäevas, 28 päeva	↑ 8,7 korda	
Lopinaviir 400 mg 2 korda ööpäevas/Ritonaviir 100 mg 2 korda ööpäevas, 14 päeva	20 mg 1 kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 5,9 korda	Kui koosmanustamine atorvastatiiniga on vajalik soovitatakse kasutada madalamat atorvastatiini säilitusannust. Kui atorvastatiini annus ületab 20 mg, on soovitatav patsiente kliiniliselt jälgida.
Klaritromütsiin 500 mg 2 korda ööpäevas, 9 päeva	80 mg 1 kord ööpäevas, 8 päeva	↑ 4,4 korda	
Sakvინaviir 400 mg 2 korda ööpäevas/Ritonaviir (300 mg 2 korda ööpäevas alates 5...7 päevast, tõsta 400 mg 2 korda ööpäevas alates 8 päevast), päevad 4...18, 30 min pärast atorvastatiini manustamist	40 mg 1 kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 3,9 korda	Kui koosmanustamine atorvastatiiniga on vajalik soovitatakse kasutada madalamat atorvastatiini säilitusannust. Kui atorvastatiini annus ületab 40 mg, on soovitatav patsiente kliiniliselt jälgida.
Darunaviir 300 mg 2 korda ööpäevas/Ritonaviir 100 mg 2 korda ööpäevas, 9 päeva	10 mg 1 kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 3,3 korda	
Itrakonasool 200 mg 1 kord ööpäevas, 4 päeva	40 mg ühekordne annus	↑ 3,3 korda	
Fosamprenaviir 700 mg 2 korda ööpäevas/Ritonaviir 100 mg 2 korda ööpäevas, 14 päeva	10 mg 1 kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 2,5 korda	
Fosamprenaviir 1400 mg 2 korda ööpäevas, 14 päeva	10 mg 1 kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 2,3 korda	

Nelfinaviir 1250 mg 2 korda ööpäevas, 14 päeva	10 mg 1 kord ööpäevas, 28 päeva	↑ 1,7 korda [^]	Spetsiifiline soovitus puudub.
Greipfruudimahla, 240 ml 1 kord ööpäevas*	40 mg, ühekordne annus	↑ 37%	Ei ole soovitatav juua suurtes kogustes greipfruudimahla ja võtta atorvastatiini.
Diltiaseem 240 mg 1 kord ööpäevas, 28 päeva	40 mg, ühekordne annus	↑ 51%	Pärast diltiaseemiga ravi alustamist või annuse kohandamist on soovitatav patsientide asjakohane kliiniline jälgimine.
Erütromütsiin 500 mg 4 korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg, ühekordne annus	↑ 33% [^]	Soovitatav on madalam maksimumannus ja patsientide kliiniline jälgimine.
Amlodipiin 10 mg, üksikannusena	80 mg, ühekordne annus	↑ 18%	Spetsiifiline soovitus puudub.
Tsimetidiin 300 mg 4 korda ööpäevas, 2 nädalat	10 mg 1 kord ööpäevas, 4 nädalat	↓ vähem kui 1% [^]	Spetsiifiline soovitus puudub.
Magneesium- ja alumiinium-hüdroksiidide antatsiidsuspensioon, 30 ml 4 korda ööpäevas, 2 nädalat.	10 mg 1 kord ööpäevas, 4 nädalat	↓ 35% [^]	Spetsiifiline soovitus puudub.
Efavirens 600 mg 1 kord ööpäevas, 14 päeva	10 mg 3 päeva	↓ 41%	Spetsiifiline soovitus puudub.
Rifampitsiin 600 mg 1 kord ööpäevas, 7 päeva (koosmanustatuna)	40 mg, ühekordne annus	↑ 30%	Kui samaaegset manustamist ei saa vältida on soovitatav manustada atorvastatiini ja rifampitsiini üheaegselt, koos kliinilise jälgimisega.
Rifampitsiin 600 mg 1 kord ööpäevas, 5 päeva (eraldi annustena)	40 mg, ühekordne annus	↓ 80%	
Gemfibrosiil 600 mg 2 korda ööpäevas, 7 päeva	40 mg, ühekordne annus	↑ 35%	Soovitatav on madalam algannus ja patsientide kliiniline jälgimine.
Fenofibraat 160 mg 1 kord ööpäevas, 7 päeva	40 mg, ühekordne annus	↑ 3%	Soovitatav on madalam algannus ja patsientide kliiniline jälgimine.
Botsepreviir 800 mg 3 korda ööpäevas, 7 päeva	40 mg, ühekordne annus	↑ 2,3 korda	Soovitatav on madalam algannus ja patsientide kliiniline jälgimine. Samaaegsel manustamisel botsepreviiriga ei tohi atorvastatiini ööpäevane annus ületada 20 mg.

[&] Andmed, mis on antud x-kordse muutusena on esitatud lihtsa suhtena koosmanustamisel ja manustatuna atorvastatiini üksi (nt 1-kord = ei muutu). Andmed tooduna % muutust esitavalt % erinevus relatiivselt atorvastatiinile üksi (nt 0% = ei muutu).

[#] Vt lõigud 4.4 ja 4.5 kliiniline olulisus.

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

[^] Üldine atorvastatiini ekvivalentsuse aktiivsus

Tõus on näidatud “↑”, langus kui “↓”

Tabel 2: Atorvastatiini toime samaaegselt manustatavate ravimite farmakokineetikale

Atorvastatiin ja annustamis režiim	Samaaegselt manustatav ravim		
	Ravim/Annus (mg)	Muutus AUC ^{&}	Kliiniline soovitus
80 mg 1 kord ööpäevas, 10 päeva	Digoksiin 0,25 mg 1 kord ööpäevas, 20 päeva	↑ 15%	Patsiente, kes võtavad digoksiini, tuleb asjakohaselt jälgida.
40 mg 1 kord ööpäevas, 22 päeva	Suukaudsed kontratseptiivid 1 kord ööpäevas, 2 kuud - noretindroon 1 mg - etüüülöstradiool 35 mikrogrammi	↑ 28% ↑ 19%	Spetsiifiline soovitus puudub.
80 mg 1 kord ööpäevas, 15 päeva	Fenasoon, 600 mg ühekordne annus*	↑ 3%	Spetsiifiline soovitus puudub
10 mg, ühekordne annus	Tipranaviir 500 mg 2 korda ööpäevas/ritonaviir 200 mg 2 korda ööpäevas, 7 päeva	Muutust pole	Spetsiifiline soovitus puudub
10 mg 1 kord ööpäevas, 4 päeva	Fosamprenaviir 1400 mg 2 korda ööpäevas, 14 päeva	↓ 27%	Spetsiifiline soovitus puudub
10 mg 1 kord ööpäevas, 4 päeva	Fosamprenaviir 700 mg 2 korda ööpäevas/ritonaviir 100 mg 2 korda ööpäevas, 14 päeva	Muutust pole	Spetsiifiline soovitus puudub

[&] Andmed tooduna % muutust esitavalt % erinevus relatiivselt atorvastatiinile üksi (nt 0% = ei muutu).

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

Tõus on näidatud “↑”, langus kui “↓”

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 Billev on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ohutus rasedatel naistel ei ole tõestatud. Kontrollitud kliinilisi uuringuid atorvastatiiniga ei ole rasedatel läbi viidud. Harva on teatatud kongenitaalsete anomaaliade tekkest pärast intrauteriinselt HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite leidu. Loomkatsed on näidanud reproduktsiooni toksilisust. (vt lõik 5.3).

Atorvastatiin-ravi emal võib vähendada lootel mevalonaadi taset, mis on kolesterooli biosünteesi prekursor. Ateroskleroos on krooniline protsess ja tavapärane lipiidide taset langetava ravi ärajätmine raseduse ajal omab vähest mõju pikaajalise riskiga seotud primaarse hüperkolesteroleemia puhul.

Nendel põhjustel ei tohi Atorvastatin Billev'it kasutada rasedatel naistel, kes proovivad rasestuda või kahtlustavad rasedust. Ravi Atorvastatin Billev'iga tuleb raseduse ajaks katkestada, või kuni on selgeks tehtud, et naine ei ole rase (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas atorvastatiin või tema metaboliidid imenduvad inimese rinnapiima. Rottidel on atorvastatiini plasmakontsentratsioon ja tema aktiivsed metaboliidid sarnased sellele, mis on piimas (vt lõik 5.3). Potentsiaalselt tõsiste kõrvaltoimete tõttu ei tohi naised, kes võtavad Atorvastatin Billev'it,

oma imikuid imetada (vt lõik 4.3). Atorvastatiin on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Loomkatsetes puudus atorvastatiinil toime isas- või emasloomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Atorvastatiin Billev'il ei ole märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

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

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

Kõrvaltoimete esinemissagedus liigitatakse järgnevalt: sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); väga harv ($\geq 1/10000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

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: hüpopglükeemia, 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: farüngolarüingealne valu, ninaverejooks.

Seedetrakti häired:

Sage: kõhukinnisus, kõhupuhitus, düspepsia, iiveldus, kõhulahtisus.
Aeg-ajalt: oksendamise, üla- ja alakõhu valu, rõhatused, pankreatiit.

Maksa ja sapiteede häired:

Aeg-ajalt: hepatiit.

Harv: kolestaas.

Väga harv: maksapuudulikkus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

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

Harv: angioneurootiline turse, bulloosne dermatiit koos multiformse erüteemiga, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:

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

Aeg-ajalt: kaelavalu, lihasväsimus.

Harv: müopaatia, müosiit, rhabdomyolüüs, tendinopaatia, mõnikord koos rebendiga.

Teadmata: immuunvahendatud nekrootiline müopaatia.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

Väga harv: günekomastia.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

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

Uuringud:

Sage: maksafunktsiooni analüüsides kõrvalekalded, kreatiinfosfokinaaside taseme tõus veres.

Aeg-ajalt: leukotsüütide esinemine uriinis.

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

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

Lapsed

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

Närvisüsteemi häired:

Sage: peavalu.

Seedetrakti häired:

Sage: kõhuvalu.

Uuringud:

Sage:alaniinaminotransferaasi tõus, vere kreatiinfosfokinaasi tõus.

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

piiratud.

Ravi korral mõnede statiinidega on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

- Seksuaalfunktsiooni häired.
- Depressioon.
- Üksikjuhtudel interstitsiaalne kopsuhaigus, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4).
- Suhkrutõbi: Esinemissagedus sõltub riskitegurite esinemisest või puudumisest (tühja kõhu vereglükoos $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², tõusnud triglütseriidide 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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Atorvastatiini üleannustamise puhul ei ole spetsiifilist ravi. Kui peaks esinema üleannustamine, tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajadusel rakendada toetavaid meetmeid. Tuleb teostada maksafunktsiooni analüüsi ja jälgida seerumi CK tasemeid. Ulatusliku seondumise tõttu plasmavalkudega ei ole oodata, et hemodialüüs atorvastatiini kliirensit oluliselt suurendaks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Atorvastatiin on HMG-CoA reduktaasi selektiivne konkureeriv inhibiitor. HMG-CoA reduktaas on ensüüm, mis reguleerib 3-hüdroksü-3-metüülglutarüülkoensüümi A, steroolide (sh kolesterool) eelühendiks, mevalonaadiks muutumise kiirust. Maksas muudetakse triglütseriidid ja kolesterool väga madala tihedusega lipoproteiinideks (VLDL) ja vabastatakse plasmas transportimiseks perifeersetesse kudedesse. Madala tihedusega lipoproteiinid (LDL) moodustuvad VLDL-ist ja kataboliseeritakse eeskätt LDL-i suhtes kõrge afiinsusega retseptorite poolt (LDL-retseptor).

Farmakodünaamilised toimed

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

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

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

hüperkolesteroleemia mitteperekondlike vormidega ja segatüüpi hüperlipideemiaga patsientidel, samuti insuliinsõltumatu suhkurtõvega patsientidel.

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

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

Ateroskleroos

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

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

Atorvastatiinirühmas vähenes LDL-C keskmine väärtuseni 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) algsest väärtusest 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) ning pravastatiinirühmas vähenes LDL-C keskmine väärtuseni 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) algsest väärtusest 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p<0,0001). Atorvastatiin langetas oluliselt ka keskmist TC taset 34,1% (pravastatiin: -18,4%, p<0,0001), keskmist TG taset 20% (pravastatiin: -6,8%, p<0,0009) ja keskmist apolipoproteiin B taset 39,1% (pravastatiin: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatiin tõstis keskmist HDL-C taset 2,9% võrra (pravastatiin: +5,6%, p=ei ole oluline). Atorvastatiinirühmas esines keskmine CRP 36,4%-line vähenemine võrreldes 5,2%-lise vähenemisega pravastatiinirühmas (p<0,0001).

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

Mõlema ravirühma ohutuse ja talutavuse profiilid olid võrreldavad.

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

Äge koronaarsündroom

MIRACL-i uuringus on 80 mg atorvastatiini hinnatud 3086 ägeda koronaarsündroomiga (mitte-Q-saki müokardiinfarkt või ebastabiilne stenokardia) patsiendil (atorvastatiin n=1538; platseebo n=1548). Ravi alustati ägedas faasis pärast hospitaliseerimist ja see kestis 16 nädalat. Ravi atorvastatiiniga annuses 80 mg ööpäevas pikendas aega kombineeritud esmase lõpp-punkti saabumiseni, mida defineeriti kui surma ükskõik millisel põhjusel, mittofataalset müokardiinfarkti, elustatud südameseiskust või stenokardiat müokardi isheemia nähtudega, mis vajas hospitaliseerimist. Risk vähenes 16% võrra (p=0,048). See oli peamiselt põhjustatud 26%-lisest taashospitaliseerimise vähenemisest müokardi isheemia nähtudega stenokardia tõttu (p=0,018). Teised sekundaarsed

tulemusnäitajad ei olnud statistiliselt olulised (üldiselt: platseebo 22,2%, atorvastatiin 22,4%).

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

Kardiovaskulaarse tüsistuse ennetamine

Atorvastatiini toimet fataalsele ja mittefataalsele südame isheemiatõvele hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)*. Patsiendid olid hüpertensiivsed, vanuses 40...79 aastat, kes ei olnud varem põdenud müokardiinfarkti ega saanud stenokardiaravi ja kelle TC tase oli $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Lisaks oli kõikidel patsientidel vähemalt kolm järgmistest eelnevalt määratud kardiovaskulaarsetest riskifaktoritest: meessugu, vanus ≥ 55 , suitsetamine, diabeet, enneaegse südame isheemiatõve (CHD) esinemine esimese astme sugulasel, TC: HDL-C > 6 , perifeersete veresoonte haigus, vasaku vatsakese hüpertroofia, varasem tserebrovaskulaarne tüsistus, spetsiifilised kõrvalekalded EKG-s, proteiinuuria/albumiinuuria. Mitte kõik uuringusse hõlmatud patsiendid ei omanud hinnanguliselt suurt riski esimese kardiovaskulaarse tüsistuse tekkimiseks.

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

Atorvastatiini toime absoluutse ja suhtelise riski vähendamisel oli järgmine:

Tüsistus	Suhtelise riski vähenemine (%)	Tüsistuste arv (Atorvastatiin vs platseebo)	Absoluutse riski vähenemine ¹ (%)	(p väärtus)
Fataalne CHD pluss mittefataalne MI	36%	100 vs 154	1,1%	0,0005
Üldised kardiovaskulaarsed tüsistused ja revaskularisatsiooniprotseduurid	20%	389 vs 483	1,9%	0,0008
Üldised koronaarsed tüsistused	29%	178 vs 247	1,4%	0,0006

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

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

Atorvastatiini toimet fataalsele ja mittefataalsele kardiovaskulaarsele haigusele hinnati ka randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskeselises platseeboga kontrollitud uuringus *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)* II tüüpi diabeediga patsientidel (40...75-aastased), kellel ei olnud varem esinenud kardiovaskulaarset haigust ja kelle LDL-C oli $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) ning TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Lisaks oli kõikidel patsientidel vähemalt üks järgmistest eelnevalt määratud kardiovaskulaarsetest riskifaktoritest: hüpertensioon, aktiivne suitsetamine, retinopaatia, mikroalbumiinuuria või makroalbumiinuuria.

Patsiente raviti kas atorvastatiiniga annuses 10 mg ööpäevas (n=1428) või platseeboga (n=1410) keskmise jälgimisaja jooksul 3,9 aastat.

Atorvastatiini toime absoluutse ja suhtelise riski vähendamisel oli järgmine:

Tüsistus	Suhtelise riski vähenemine (%)	Tüsistuste arv (Atorvastatiin vs platseebo)	Absoluutse riski vähenemine ¹ (%)	(p-väärtus)
Raske kardiovaskulaarne tüsistus (fataalne ja mittefataalne AMI, sümptomiteta MI, äge CHD surm, ebastabiilne stenokardia, CABG, PTCA, revaskularisatsioon, insult)	37%	83 vs 127	3,2%	0,0010
MI (fataalne ja mittefataalne AMI, sümptomiteta MI)	42%	38 vs 64	1,9%	0,0070
Insuldid (fataalne ja mittefataalne)	48%	21 vs 39	1,3%	0,0163

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

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

Korduv insult

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

Võrreldes platseeboga vähendas atorvastatiini manustamine (annuses 80 mg) nii fataalse kui ka mittefataalse insuldi tekkeohtu esmase tulemusnäitajana 15% võrra (riskimäärade suhe 0,85; 95% usaldusintervall, 0,72...1,00; p=0,05 või 0,84; 95% usaldusintervall, 0,71...0,99; p=0,03 pärast kohandamist algsete tegurite suhtes). Atorvastatiini puhul oli üldsuremus 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 talutavuse hindamiseks viidi läbi lastel ja noorukitel, kellel esines geneetiliselt kinnitatud heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia ja kelle esialgne LDL-C oli ≥ 4 mmol/l. Kokku osales uuringus 39 last ja noorukit vanuses 6...17 aastat. Kohorti A kuulus 15 last vanuses 6...12 aastat Tanneri staadiumiga 1. Kohorti B kuulus 24 last vanuses 10...17 aastat Tanneri staadiumiga ≥ 2 .

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

Keskmesid LDL-C, TC, VLDL-C ja Apo B väärtused vähenesid 2. nädalaks kõigil osalejatel. Osalejatel, kelle annust kahekordistati, täheldati lisavähendamist juba esimesel hindamisel 2 nädalat pärast annuse suurendamist. Keskmine lipiidide parameetrite protsentuaalne vähenemine oli sarnane mõlemas kohordis sõltumata sellest, kas osalejad jäid esialgse annuse juurde või kahekordistati nende esialgset annust. Keskmiselt 8. nädalal oli LDL-C ja TC muutus võrreldes esialgsega vastavalt ligikaudu 40% ja 30% erineva ekspositsiooni puhul.

Heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia lastel vanuses 10...17 aastat

Topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus, millele järgnes avatud faas, randomiseeriti 187 heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia (FH) või raske hüperkolesteroleemiaga poissi ja menarhejärgset tüdrukut vanuses 10...17 aastat (keskmine vanus 14,1 aastat) saama atorvastatiini (n=140) või platseebot (n=47) 26 nädala jooksul. Seejärel said kõik atorvastatiini 26 nädala jooksul. Atorvastatiini annus (üks kord ööpäevas) oli 10 mg esimese 4 nädala jooksul ja seda suurendati 20 milligrammini, kui LDL-C tase oli $> 3,36$ mmol/l. Atorvastatiin vähendas oluliselt üld-C, LDL-C, triglütseriidide ja apolipoproteiin B sisaldust plasmas 26-nädalase topeltpimedada faasi jooksul. Keskmine saavutatud LDL-C väärtus oli 3,38 mmol/l (ulatus: 1,81...6,26 mmol/l) atorvastatiinirühmas võrreldes 5,91 mmol/l-ga (ulatus: 3,93...9,96 mmol/l) platseeborühmas 26-nädalase topeltpimedada faasi jooksul.

Veel üks atorvastatiini ja kolestipooli võrdlusuuring hüperkolesteroleemiaga lastel vanuses 10...18 aastat näitas, et atorvastatiin (N=25) põhjustas olulise LDL-C vähenemise 26. nädalal ($p < 0,05$) võrreldes kolestipooliga (N=31).

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

Lapseea 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}) saavad 1...2 tunni jooksul. Imendumismäär 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 on $\geq 98\%$ ulatuses seondunud plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

Eripopulatsioonid

Eakad: atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide kontsentratsioon plasmal on tervetel eakatel isikutel suurem kui noortel täiskasvanutel, kuid toime lipiididele oli võrreldav toimega nooremate patsientide populatsioonis.

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

Soolised erinevused: atorvastatiini ja selle aktiivse metaboliidi kontsentratsioonid naistel erinevad meeste omadest (naistel: ligikaudu 20% kõrgem C_{\max} ja ligikaudu 10% väiksem AUC). Need erinevused meestel ja naistel ei olnud kliiniliselt olulised ja ei põhjastanud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi toimetes lipiididele.

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

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

SLCO1B1 polümorfism: Kõik HMG-CoA hepaatilise tagasihaarde reduktaasi inhibiitorid, kaasa

arvatud atorvastatiin, hõlmavad OATP1B1 transporterit. Patsientidel SLCO1B1 polümorfismiga on risk atorvastatiini suurenenud ekspositsiooniks, mis võib viia rabdomüolüüsi suurenenud ohule (vt lõik 4.4). Geeni polümorfism kodeerib lahti OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), mis on seotud 2,4 kordselt suurema atorvastatiini ekspositsioneerimisega (AUC) kui indiviididel, kellel see genotüübi variant puudub (c.521TT). Nende patsientide puhul on võimalik ka hepatilise atorvastatiini tagasihaarde kahjustumine. Võimalikud tõhususe põhjused on teadmata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Neljas *in vitro* testis ning ühes *in vivo* testis ei leitud atorvastatiinil mutageenset või klastogeenset potentsiaali. Atorvastatiin ei olnud rottidel kartsinogeenne, aga hiirtel kõrgetes annustes (annus ületades 6...11 korda AUC_{0-24h} suurimat inimesel kasutatavat soovitatavat annus) suurenes hepatotsellulaarse adenoomi esinemissagedus isas- ja hepatotsellulaarsete kartsinoomide esinemissagedus emasloomadel.

Loomkatsetes ilmnes, et HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid võivad mõjutada embrüo või loote arengut. Atorvastatiinil ei olnud toimet rottide, küülikute ja koerte fertiilsusele ja ei olnud teratogeensed, kuigi rottidel ja küülikutel ilmnes lootetoksilisus emasloomale toksiliste annuste puhul. Suurte annuste atorvastatiini manustamisel aeglustus rottidel järglaste areng ja vähenes postnataalne elulemus. Rottidel on tõendeid platsenta ülekande kohta. Rottidel on atorvastatiini plasmakontsentratsioonid sarnased piimas leiduvale. Ei ole teada, kas atorvastatiin või tema metaboliidid erituvad inimese rinnapiima.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Naatriumhüdroksiid
Naatriumlaurüülsulfaat
Hüdroksüpropüülselluloos 200 – 600 mPa s
Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Kroskarmelloosnaatrium
Krospovidoon
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3000
Talk

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend (OPA/Alu/PVC-alumiiniumfoolium): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Billev Pharma Aps
Fuglebækgaard, Elmegårdsvej 1A, Tørslev,
DK-3630 Jægerspris
Taani

8. MÜÜGILOA NUMBRID

10 mg: 777212

20 mg: 777312

40 mg: 777412

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.03.2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.09.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014