

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

10 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg atorvastatiini (atorvastatiinkaltsiumina).  
20 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg atorvastatiini (atorvastatiinkaltsiumina).  
40 mg: Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg atorvastatiini (atorvastatiinkaltsiumina).

INN. *Atorvastatinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

*10 mg:* Atorvastatin Teva tabletid on valged kuni valkjad ellipsikujulised kaksikkumerad ja siledad õhukese polümeerikattega tabletid. Tableti mõõtmed on ligikaudu 9,7 mm x 5,2 mm.

*20 mg:* Atorvastatin Teva tabletid on valged kuni valkjad ellipsikujulised kaksikkumerad ja siledad õhukese polümeerikattega tabletid. Tableti mõõtmed on ligikaudu 12,5 mm x 6,6 mm.

*40 mg:* Atorvastatin Teva tabletid on valged kuni valkjad ellipsikujulised kaksikkumerad ja siledad õhukese polümeerikattega tabletid. Tableti mõõtmed on ligikaudu 15,6 mm x 8,3 mm.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Hüperkolesteroleemia

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

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

#### Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Enne ravi alustamist atorvastatiiniga peab patsient olema standardsel kolesteroolisisaldust langetaval dieedil, mis peab jätkuma ravi jooksul atorvastatiiniga.

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

Algannus on tavaliselt 10 mg üks kord ööpäevas. Annust võib kohandada 4-nädalaste või pikemate intervallide järel. Maksimaalne annus on 80 mg üks kord ööpäevas.

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

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

#### Heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

Patsientidel tuleb ravi alustada 10 mg atorvastatiiniga ööpäevas. Annused peavad olema individuaalsed ja neid võib kohandada iga 4 nädala järel kuni 40 mg-ni ööpäevas. Seejärel võidakse annust suurendada maksimaalselt 80 mg-ni ööpäevas või kombineerida 40 mg atorvastatiini üks kord ööpäevas sapphapete sekvestrantidega.

#### Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

Olemas on ainult piiratud andmed (vt lõik 5.1).

Homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel on atorvastatiini annus 10 kuni 80 mg ööpäevas (vt lõik 5.1). Neil patsientidel tuleb atorvastatiini kasutada täiendava ravimina muu lipiididesisaldust langetava ravi (nt LDL-afereesi) korral või kui selline ravi ei ole kättesaadav.

#### Kardiovaskulaarse haiguse ennetamine

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

#### Koosmanustamine muude ravimitega

Patsientidel, kes võtavad atorvastatiini koos C-hepatiidi viiruse vastaste ravimite elbasviiri/grasopreviiriga, ei tohi atorvastatiini annus ületada 20 mg ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

#### Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 4.4).

#### Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel tuleb atorvastatiini kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Atorvastatiin on vastunäidustatud ägeda maksahaigusega patsientidele (vt lõik 4.3).

#### Eakad

Atorvastatiini efektiivsus ja ohutus üle 70-aastastel patsientidel on soovitatavate annuste kasutamisel samasugused nagu üldpopulatsioonis.

#### Lapsed

##### Hüperkolesteroleemia

Laste ravi võivad läbi viia ainult pediaatrilise hüperlipideemia ravis kogenud arstid ja patsientidel tuleb regulaarselt hinnata ravi edukust.

10-aastastele ja vanematele heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidele on atorvastatiini soovitatav algannus 10 mg ööpäevas (vt lõik 5.1).

Annust võib suurendada kuni 80 mg-ni ööpäevas ravivastuse ja talutavuse alusel. Annuste määramisel tuleb lähtuda iga patsiendi soovituslikest ravieesmärkidest. Annuseid võib kohandada 4-nädalaste või

pikemate ajavahemike järel. Annuse suurendamist kuni 80 mg-ni ööpäevas toetavad täiskasvanutel läbi viidud uuringute andmed ja piiratud andmed heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel läbi viidud kliinilistest uuringutest (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel vanuses 6...10 aastat läbi viidud avatud uuringutes kogutud ohutuse ja efektiivsuse andmed on piiratud. Atorvastatiin ei ole näidustatud alla 10-aastaste patsientide raviks. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Sellele patsiendigrupile võivad olla sobilikumad teised ravimvormid/tugevused.

#### Manustamisviis

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

### **4.3 Vastunäidustused**

Atorvastatiin on vastunäidustatud:

- patsientidele, kellel esineb ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.
- patsientidele, kellel esineb äge maksahaigus või ebaselge põhjusega püsiv seerumi transaminaaside aktiivsuse tõus, mis ületab normväärtused 3 või enam korda.
- raseduse ajal, rinnaga toitvatele naistele ja fertiilses eas naistele, kes ei kasuta sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).
- patsientidele, keda ravitakse C-hepatiidi viiruse vastaste ravimite gletsapreviiri/pibrentasviiriga.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Toime maksale

Enne ravi alustamist ning perioodiliselt ravi käigus tuleb kontrollida maksafunktsiooni näitajaid. Patsientidel, kellel tekivad mistahes maksakahjustusele viitavad nähud või sümptomid, tuleb teostada maksafunktsiooni analüüsid. Transaminaaside aktiivsuse tõusu korral tuleb patsiente jälgida kuni vastavate analüüside normaliseerumiseni. Transaminaaside aktiivsuse püsiva tõusu korral 3 või enam korda üle normi ülemise piiri, on soovitatav annuse vähendamine või atorvastatiiniärajätmine (vt lõik 4.8).

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

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

Insuldi alatüüpide *post-hoc* analüüsis ilma südame koronaarhaiguseta (*coronary heart disease*, CHD) patsientidel, kellel oli hiljuti olnud insult või transitoorne isheemia atakk (TIA), esines platseeboga võrreldes hemorraagilist insultit rohkem neil, kellel alustati ravi 80 mg atorvastatiiniga. Suurenenud risk oli eriti märgatav patsientidel, kellel uuringusse lülitamisel oli varem esinenud hemorraagiline insult või lakunaarne infarkt. Varasema hemorraagilise insuldiga või lakunaarse infarktiga patsientidel on 80 mg atorvastatiini manustamise riski ja kasu suhe ebaselge ja enne ravi alustamist tuleb hoolikalt kaaluda võimalikku riski hemorraagilise insuldi tekkeks (vt lõik 5.1).

#### Toimed skeletilihastele

Harva võib atorvastatiin sarnaselt teistele HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritele avaldada toimet skeletilihastele ja põhjustada müalgiat, müosiiti ja müopaatiat, mis võib progresseeruda rabdomüolüüsiks, potentsiaalselt eluohtlikuks seisundiks, mida iseloomustavad kreatiinkinaasi (KK) taseme oluline tõus (>10 korda üle normi ülemise piiri), müoglobineemia ja müoglobiinuuria, mis võivad viia neerupuudulikkuseni.

Teatud statiinidega toimuva ravi ajal või selle järgselt on väga harva teatatud immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseeriva müopaatia esinemisest. Kliiniliselt iseloomustab immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseerivat müopaatiat püsiv proksimaalsete lihaste nõrkus ja kreatiinkinaasi sisalduse tõus vereseerumis, mis püsivad ka pärast statiiniga ravi lõpetamist.

### Enne ravi

Atorvastatiini tuleb ettevaatusega välja kirjutada/määrata rabdomüolüüsi soodustavate faktoritega patsientidele. Järgmistel juhtudel tuleb enne statiinravi alustamist mõõta KK taset:

- neerukahjustus
- hüpötüreoidism
- pärilike lihashaiguste esinemine isiklikus või perekondlikus anamneesis
- anamneesis lihastoksilisus eelneva statiin- või fibraatravi korral
- anamneesis maksahaigus ja/või rohke alkoholi tarbimine
- eakatel patsientidel (>70-aastased) tuleb kaaluda selliste mõõtmiste vajalikkust vastavalt rabdomüolüüsi soodustavate faktorite olemasolule
- olukorrad, kus võib tekkida plasmakontsentratsiooni suurenemine, nt koostoimed (vt lõik 4.5) ja patsientide erigrupid, sh geneetilised alamgrupid (vt.lõik 5.2).

Sellistes olukordades tuleb kaaluda ravist saadava potentsiaalse kasu ja võimalike riskide vahetõrka ning soovitatav on kliiniline jälgimine.

Kui KK väärtus on ravieelselt oluliselt suurenenud (>5 korda üle normi ülemise piiri), ei tohi ravi alustada.

### Kreatiinkinaasi (KK) mõõtmine/määramine

Kreatiinkinaasi (KK) ei tohi mõõta pärast pingutavat füüsilist koormust või mõne muu seisundi korral, millega kaasneb tõenäoliselt KK sisalduse suurenemine plasmas, sest see muudab tulemuse interpreteerimise keeruliseks. Juhul kui KK plasmasisaldus on oluliselt suurenenud (>5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb mõõtmist 5...7 päeva pärast korrata, et kinnitada saadud tulemusi.

### Ravi ajal

- Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid kohe, kui neil tekib teadmata põhjusel lihasvalu, -krambid või -nõrkus, eriti kui sellega kaasneb halb enesetunne või palavik.
- Kui need sümptomid tekivad ravi ajal atorvastatiiniga, tuleb määrata KK sisaldus plasmas. Kui leitakse, et see tase on oluliselt tõusnud (>5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb ravi katkestada.
- Kui lihassümptomid on rasked ja häirivad igapäevaelu, isegi kui KK sisaldus on  $\leq 5$  korda üle normi ülemise piiri, tuleb kaaluda ravi katkestamist.
- Kui sümptomid taanduvad ja KK väärtused normaliseeruvad, võib kaaluda atorvastatiini või mõne muu statiini taasmanustamist väikseima annusega ja hoolika jälgimise all.
- Atorvastatiini manustamine tuleb lõpetada, kui tekib KK taseme kliiniliselt oluline tõus (>10 korda üle normi ülemise piiri) või kui diagnoositakse või kahtlustatakse rabdomüolüüsi.

### Samaaegne ravi teiste ravimitega

Rabdomüolüüsi risk suureneb atorvastatiini samaaegsel manustamisel koos teatud ravimitega, mis võivad suurendada atorvastatiini kontsentratsiooni plasmas, nagu tugevad CYP3A4 või transportvalkude inhibiitorid (nt tsüklosporiin, telitromütsiin, klaritromütsiin, delavirdiin, stiripentool, ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, posakonasool ja HIV proteaasi inhibiitorid, sh ritonaviir, lopinaviir, atasanaviir, indinaviir, darunaviir, tipranaviir/ritonaviir jne). Müopaatia tekke risk võib suurened ka gemfibrosiili ja teiste fibraatide, C-hepatiidi viiruse vastaste ravimite (botsepreviir, telapreviir, elbasviir/grasopreviir), erütromütsiini, niatsiini või esetimiibi samaaegsel kasutamisel. Võimalusel tuleb nende ravimite asemel kaaluda alternatiivseid ravimeetodeid (millel puuduvad koostoimed käesoleva ravimiga).

Juhul kui nende ravimite manustamine koos atorvastatiiniga on hädavajalik, tuleb hoolikalt kaaluda samaaegse ravi kasu ja riski suhet. Kui patsiendid saavad ravimeid, mis suurendavad vereplasma

atorvastatiinisaldust, on soovitatav kasutada väiksemat atorvastatiini maksimumannust. Lisaks tuleb tugevate CYP3A4 inhibiitorite korral kaaluda väiksema algannuse kasutamist ja soovitatav on nende patsientide adekvaatne kliiniline jälgimine (vt lõik 4.5).

Atorvastatiini ei tohi manustada koos fusidiinhappe süsteemsete ravimvormidega või 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist fusidiinhappega. Patsientidel, kellel süsteemse fusidiinhappe kasutamist peetakse vajalikuks, tuleb statiinravi katkestada kogu fusidiinhappe ravi ajaks. Fusidiinhapet koos statiinidega saanud patsientidel on teatatud rabdomüolüüsist (sh mõned surmaga lõppenud juhud) (vt lõik 4.5). Patsientidele tuleb soovitada pöörduda kohe arstiga poole, kui ilmnevad mis tahes lihaskrampid, -valu või -helluse sümptomid.

Ravi statiinidega võib uuesti alustada pärast seitsme päeva möödumist viimasest fusidiinhappe annusest.

Erandolukordades, kus pikaajaline süsteemne ravi fusidiinhappega on vajalik, nt raskete infektsioonide ravi, tuleb atorvastatiini ja fusidiinhappe koosmanustamist kaaluda ainult juhupõhiselt ning hoolika meditsiinilise järelevalve all.

#### Interstitsiaalne kopsuhaigus

Mõnede statiinide kasutamisel on teatatud üksikutest interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.8). Selle seisundiga kaasuvate sümptomite hulka võivad kuuluda düspnoe, mitteproduktiivne köha ja üldseisundi halvenemine (väsimus, kehakaalu kaotus ja palavik). Kui kahtlustatakse, et patsiendil on tekkinud interstitsiaalne kopsuhaigus, tuleb statiinravi lõpetada.

#### Diabeet

Osa tõendeid viitab sellele, et statiinide klass tõstab vere glükoosisaldust ning mõnedel patsientidel, kellel on kõrge risk diabeedi tekkeks, võib põhjustada hüperglükeemiat, mille puhul on kohane diabeedi ravi. Siiski, see risk ei kaalu üles vaskulaarse riski vähenemist statiinidega ja seetõttu ei tohiks olla statiinravi lõpetamise põhjuseks. Riskipatsiente (vere glükoositaseme tühja kõhuga 5,6...6,9 mmol/l, KMI>30 kg/m<sup>2</sup>, suurenenud triglütseriidide sisaldus, kõrgvererõhutõbi) tuleb jälgida nii kliiniliselt kui biokeemiliselt vastavalt kohalikele ravijuhistele.

#### Lapsed

3-aastasest uuringus, mis tugines üldise küpsuse ja arengu hindamisele, Tanneri staadiumi hindamisele ning pikkuse ja kehakaalu mõõtmisele, ei täheldatud kliiniliselt olulist toimet kasvule ja seksuaalsele küpsusele (vt lõik 4.8).

#### Abiaine

Atorvastatin-Teva õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad naatriumi. See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 g) naatriumi õhukese polümeerikattega tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

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

#### Samaaegselt manustatud ravimite toime atorvastatiinile

Atorvastatiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) vahendusel ja see on maksa transportvalkude, orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidi 1B1 (OATP1B1) ja 1B3 (OATP1B3) substraat. Atorvastatiini metaboliidid on OATP1B1 substraadid. On kindlaks tehtud, et atorvastatiin on ka multiravimiresistentsusega seotud valgu 1 (MDR1) ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat, mis võib piirata atorvastatiini imendumist soolestikus ja sapikliirensit (vt lõik 5.2). Samaaegne kasutamine CYP3A4 või transportvalke inhibeerivate ravimitega võib viia atorvastatiini plasmakontsentratsiooni suurenemisele ja tõsta müopaatia riski. Riski võib suurendada ka atorvastatiini manustamine koos teiste ravimitega, mis võivad põhjustada müopaatiat, nagu fibriinhappe derivaadid ja esetimiib (vt lõik 4.4).

### CYP3A4 inhibiitorid

On näidatud, et tugevad CYP3A4 inhibiitorid suurendavad märkimisväärselt atorvastatiini kontsentratsiooni (vt tabel 1 ja täpsem teave allpool). Tugevate CYP3A4 inhibiitorite (nt tsüklosporiin, telitromütsiin, klaritromütsiin, delavirdiin, stiripentool, ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, posakonasool, mõned C-hepatiidi viiruse vastased ravimid (nt elbasviir/grasopreviir) ja HIV proteaasi inhibiitorid, sh ritonaviir, lopinaviir, atazanaviir, indinaviir, darunaviir, jt) samaaegset manustamist tuleks võimalusel vältida. Juhtudel, kus nende ravimite samaaegset manustamist atorvastatiiniga ei saa vältida, tuleb kaaluda atorvastatiini väiksemat alg- ja maksimaalse annuse kasutamist ning soovitatav on patsiendi asjakohane kliiniline jälgimine (vt tabel 1).

Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid (nt erütromütsiin, diltiaseem, verapamiil ja flukonasool) võivad suurendada atorvastatiini plasmakontsentratsiooni (vt tabel 1). Erütromütsiini kasutamisel kombinatsioonis statiinidega on täheldatud müopaatia riski suurenemist. Amiodarooni ja verapamiili toime kohta atorvastatiinile ei ole koostoime uuringuid läbi viidud. Teadaolevalt pärsvad nii amiodaroon kui ka verapamiil CYP3A4 aktiivsust ja nende manustamine koos atorvastatiiniga võib põhjustada suurenenud ekspositsiooni atorvastatiinile. Seetõttu tuleb samaaegsel mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite kasutamisel kaaluda atorvastatiini väiksema maksimaalse annuse kasutamist ja soovitatav on patsiendi asjakohane kliiniline jälgimine. Pärast ravi alustamist inhibeeriva ravimiga või pärast annuse kohandamist on soovitatav asjakohane kliiniline jälgimine.

### CYP3A4 indutseerijad

Atorvastatiini samaaegsel manustamisel koos tsütokroom P450 3A indutseerijatega (nt efavirens, rifampitsiin, liht-naistepuna ürt) võib tulemuseks olla atorvastatiini kontsentratsiooni vähenemine plasmas erineval määral. Rifampiini duaalse koostoimemehhanismi tõttu (tsütokroom P450 3A induktsioon ja maksarakkude tagasihaardetransporterite OATP1B1 inhibeerimine), on atorvastatiini soovitatav manustada üheaegselt rifampitsiiniga, sest atorvastatiini hilisem manustamine pärast rifampitsiini toob kaasa atorvastatiini kontsentratsiooni olulise vähenemise plasmas. Rifampitsiini toime atorvastatiini kontsentratsioonidele maksarakkudes on siiski teadmata ja kui koosmanustamist ei saa vältida, tuleb patsienti hoolikalt jälgida toime efektiivsuse suhtes.

### Transporti inhibiitorid

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

### Gemfibrosiil/fibriinhappe derivaadid

Fibraatide monoterapiat on vahetevahel seostatud lihastega seotud kõrvaltoimetega, sh rabdomüolüüs. Nende tüsistuste risk võib suureneda fibriinhappe derivaatide ja atorvastatiini samaaegsel kasutamisel. Kui samaaegset manustamist ei saa vältida, tuleb ravieesmärgi saavutamiseks kasutada väikseimat atorvastatiini annust ja patsienti tuleb sobivalt jälgida (vt lõik 4.4).

### Esetimiib

Esetimiibi monoterapiaga on kaasnenud lihaste kõrvaltoimeid, sh rabdomüolüüs. Nende tüsistuste risk võib suureneda esetimiibi kasutamisel koos atorvastatiiniga. Soovitatav on nende patsientide sobiv kliiniline jälgimine.

### Kolestipool

Samaaegsel manustamisel koos kolestipooliga langes atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide kontsentratsioon plasmas (atorvastatiini kontsentratsiooni suhtarv: 0,74). Toime lipiididele oli atorvastatiini ja kolestipooli samaaegsel manustamisel siiski tugevam kui kummagi ravimi toime üksikult võetuna.

### Fusidiinhape

Müopaatia, sh rabdomüolüüsi risk võib suurenda süsteemse fusidiinhappe samaaegsel manustamisel koos statiinidega. Selle koostoime mehhanism (kas see on farmakodünaamiline või farmakokineetiline või mõlemat) ei ole praegusel hetkel teada. Seda kombinatsiooni saavatel patsientidel on täheldatud rabdomüolüüsi (sealhulgas mõned surmajuhtumid).

Kui ravi süsteemse fusidiinhappega on vajalik, peab ravi atorvastatiiniga katkestama kogu fusidiinhappega ravimise ajaks (vt lõik 4.4).

### 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 korduval samaaegsel manustamisel suurenes digoksiini tasakaalukontsentratsioon pisut. Digoksiini võtvaid patsiente tuleb vastavalt jälgida.

#### Suukaudsed kontratseptiivid

Atorvastatiini ja suukaudsete kontratseptiivide samaaegne kasutamine suurendab noretindrooni ja etinüülöstradioli sisaldust plasmas.

#### Varfariin

Kliinilises uuringus patsientidel, kes said pikaajalist ravi varfariiniga, põhjustas 80 mg atorvastatiini samaaegne manustamine üks kord ööpäevas protrombiiniaja vähest lühenemist ligikaudu 1,7 sekundi võrra annustamise esimesel neljal päeval, mis normaliseerus 15-päevase atorvastatiini ravi jooksul. Kuigi vaid väga harvadel juhtudel on teatatud kliiniliselt olulistest koostoimetest antikoagulantidega, tuleb kumariin-tüüpi antikoagulante saavate patsientide protrombiiniaeg kindlaks määrata enne atorvastatiini ravi alustamist ja ravi alguses piisavalt sageli, et vältida protrombiiniaja olulist kõikumist. Kui stabiilne protrombiiniaeg on dokumenteeritud, võib protrombiini aega jälgida selliste intervallidega, mida tavaliselt soovitatakse kumariin-tüüpi antikoagulante saavatele patsientidele. Kui atorvastatiini annust muudetakse või ravi katkestatakse, tuleb sama protseduuri korrata. Atorvastatiini ravi ei ole seostatud veritsustega ega protrombiiniaja muutustega antikoagulante mittesaavatel patsientidel.

#### Lapsed

Ravimite koostoime uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel. Koostoimete ulatus lastel ei ole teada. Laste puhul tuleb arvesse võtta ülalmainitud koostoimeid täiskasvanutel ja hoiatusi lõigus 4.4.

### Ravimite koostoimed

Tabel 1: Koosmanustatud ravimite mõju atorvastatiini farmakokineetikale

Samaaegselt kasutatud ravim ja annustamisskeem	Atorvastatiin		
	Annus (mg)	AUC suhtarv <sup>&amp;</sup>	Kliiniline soovitus <sup>#</sup>
Gletsapreviir 400 mg üks kord ööpäevas/pibrentasviir 120 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	10 mg üks kord ööpäevas 7 päeva	8,3	Samaaegne manustamine gletsapreviiri või pibrentasviiri sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
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	Kui samaaegne manustamine koos atorvastatiiniga on vajalik, ei tohi ületada annust 10 mg atorvastatiini ööpäevas. Soovitatakse nende patsientide kliinilist jälgimist.
Telapreviir 750 mg iga 8 tunni	20 mg ühekordse	7,9	

järele, 10 päeva	annusena		
Tsüklosporiin 5,2 mg/kg ööpäevas, stabiilne annus	10 mg üks kord ööpäevas, 28 päeva	8,7	
Elbasviir 50 mg üks kord ööpäevas/grasopreviir 200 mg üks kord ööpäevas, 13 päeva	10 mg ühekordse annusena	1,95	Samaaegsel manustamisel elbasviiri või grasopreviiri sisaldavate ravimitega ei tohi atorvastatiini ööpäevane annus ületada 20 mg.
Lopinaviir 400 mg kaks korda ööpäevas/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	20 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	5,9	Kui samaaegne manustamine koos atorvastatiiniga on vajalik, soovitatakse kasutada väiksemaid atorvastatiini säilitusannuseid. Kui atorvastatiini annus ületab 20 mg, on soovitatav neid patsiente kliiniliselt jälgida.
Klaritromütsiin 500 mg kaks korda ööpäevas, 9 päeva	80 mg üks kord ööpäevas, 8 päeva	4,5	
Sakvinaaviir 400 mg kaks korda ööpäevas/ritonaviir (300 mg kaks korda ööpäevas alates päevast 5...7, suurendatud kuni 400 mg kaks korda ööpäevas 8. päeval), päevad 4...18, 30 minutit pärast atorvastatiini annust	40 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	3,9	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	3,4	Ei ole konkreetseid soovitusi.
Itrakonasool 200 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	40 mg ühekordse annusena	3,3	
Fosamprenaviir 700 mg kaks korda ööpäevas/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	2,5	
Fosamprenaviir 1400 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	2,3	
Nelfinaviir 1250 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 28 päeva	1,74	
Greipfruudimahl, 240 ml üks kord ööpäevas*	40 mg, ühekordse annusena	1,37	Ravi ajal atorvastatiiniga ei ole soovitatav juua suurtes kogustes greipfruudimahla.
Diltiaseem 240 mg üks kord ööpäevas, 28 päeva	40 mg, ühekordse annusena	1,51	Pärast ravi alustamist diltiaseemiga või annuste kohandamist on soovitatav neid patsiente kliiniliselt jälgida.
Erütromütsiin 500 mg neli korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg, ühekordse annusena	1,33	Soovitatakse väiksemat maksimaalset annust ja nende patsientide kliinilist jälgimist.
Amlodipiin 10 mg, ühekordse annusena	80 mg, ühekordse annusena	1,18	Ei ole konkreetseid soovitusi.
Tsimetidiin 300 mg neli korda ööpäevas, 2 nädalat	10 mg üks kord ööpäevas, 2 nädalat	1,00	Ei ole konkreetseid soovitusi.
Kolestipool 10 g kaks korda ööpäevas, 24 nädalat	40 mg üks kord ööpäevas, 8 nädalat	0,74**	Ei ole konkreetseid soovitusi.
Antatsiidi suspensioon (magneesium- ja alumiiniumhüdroksiidid), 30	10 mg üks kord ööpäevas, 15 päeva	0,66	Ei ole konkreetseid soovitusi.



ml neli korda ööpäevas, 17 päeva			
Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva	10 mg, 3 päeva	0,59	Ei ole konkreetseid soovitusi.
Rifampitsiin 600 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva (samaaegselt manustatud)	40 mg ühekordse annusena	1,12	Kui samaaegset manustamist ei saa vältida, soovitatakse atorvastatiiniga samal ajal manustada rifampitsiini ja patsienti kliiniliselt jälgida.
Rifampitsiin 600 mg üks kord ööpäevas, 5 päeva (eraldi annustena)	40 mg ühekordse annusena	0,20	
Gemfibrosiil 600 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva	40 mg ühekordse annusena	1,35	Soovitatakse väiksemat algannust ja nende patsientide kliinilist jälgimist.
Fenofibraat 160 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	40 mg ühekordse annusena	1,03	Soovitatakse väiksemat algannust ja nende patsientide kliinilist jälgimist.
Botsepreviir 800 mg kolm korda ööpäevas, 7 päeva	40 mg ühekordse annusena	2,3	Soovitatakse väiksemat algannust ja nende patsientide kliinilist jälgimist. Samaaegsel manustamisel botsepreviiriga ei tohi atorvastatiini ööpäevane annus ületada 20 mg.

\* Väljendab ravide suhtarvu (koosmanustatud ravim koos atorvastatiiniga vs. atorvastatiini monoterapia).

# 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 ka aktiivse ortohüdroksümetaboliidi AUC-d 20,4% võrra. Suurte greipfruudimahla koguste (rohkem kui 1,2 liitrit ööpäevas viie päeva jooksul) tarbimine suurendas atorvastatiini AUC-d 2,5 korda ja aktiivsete HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (atorvastatiin ja metaboliidid) AUC-d 1,3 korda.

\*\* Suhtarv tugineb ühel proovil, mis koguti 8...16 tunni möödumisel manustamisest.

Tabel 2: Atorvastatiini toime koosmanustatud ravimite farmakokineetikale

Atorvastatiin ja annustamisskeem	Samaaegselt manustatud ravim		
	Ravim/Annus (mg)	AUC suhtarv <sup>&amp;</sup>	Kliiniline soovitus
80 mg üks kord ööpäevas, 10 päeva	Digoksiin 0,25 mg üks kord ööpäevas, 20 päeva	1,15	Digoksiini saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.
40 mg üks kord ööpäevas, 22 päeva	Suukaudne rasestumisvastane preparaat üks kord ööpäevas, 2 kuud - noretindroon 1 mg - etüüülöstradiol 35 µg	1,28 1,19	Ei ole konkreetseid soovitusi.
80 mg üks kord ööpäevas, 15 päeva	* Fenasoon, 600 mg ühekordse annusena	1,03	Ei ole konkreetseid soovitusi.
10 mg ühekordse annusena	Tipranaviir 500 mg kaks korda ööpäevas/ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva	1,08	Ei ole konkreetseid soovitusi.
10 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	Fosamprenaviir 1400 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	0,73	Ei ole konkreetseid soovitusi.
10 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	Fosamprenaviir 700 mg kaks korda ööpäevas/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	0,99	Ei ole konkreetseid soovitusi.

& Väljendab ravide suhtarvu (koosmanustatud ravim koos atorvastatiiniga vs. atorvastatiini monoteraapia).

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

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

##### Fertiilses eas naised

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

##### Rasedus

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

Enamasti ravi atorvastatiiniga võib vähendada loote mevalonaadi taset, mis on kolesterooli biosünteesi prekursor. Ateroskleroos on krooniline protsess ja üldiselt peaks rasedusaegne lipiidide taset langetava ravi katkestamine omama vähest mõju pikaajalisele primaarse hüperkolesteroleemiaga seotud riskile.

Nendel põhjustel ei tohi atorvastatiini kasutada naistel, kes on rasedad, üritavad rasestuda või kahtlustavad rasedust. Ravi atorvastatiiniga tuleb katkestada raseduse ajaks või kuni on kindlaks tehtud, et naine ei ole rase. (vt lõik 4.3).

##### Imetamine

Ei ole teada, kas atorvastatiin või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Rottidel olid atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid sarnased kontsentratsioonidele piimas (vt lõik 5.3). Tõsiste kõrvaltoimete ohu tõttu ei tohi atorvastatiini võtvad naised oma imikuid rinnaga toita (vt lõik 4.3). Atorvastatiin on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

##### Fertiilsus

Loomkatsetes ei avaldanud atorvastatiin mõju isas- ega emaslooma fertiilsusele (vt lõik 5.3).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Atorvastatiin mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

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

Kliiniliste uuringute andmete ja ulatusliku turuletulekujärgse kogemuse alusel on järgnevates lõikudes toodud atorvastatiini kõrvaltoimete profiil.

Kõrvaltoimed on esitatud hinnangulise esinemissageduse alusel vastavalt järgmisele konventsioonile: sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ); 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: hüperglükeemia, kehakaalu tõus, isutus

#### Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: õudusunenäod, unetus

#### Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu

Aeg-ajalt: pearinglus, paresteesia, hüpoesteesia, düsgeusia, amneesia

Harv: perifeerne neuropaatia

#### Silma kahjustused

Aeg-ajalt: hägune nägemine

Harv: nägemishäired

#### Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: tinnitus

Väga harv: kuulmiskadu

#### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: farüingolarüngeaalne valu, ninaverejooks

#### Seedetrakti häired

Sage: kõhukinnisus, kõhupuhitus, düspepsia, iiveldus, kõhulahtisus

Aeg-ajalt: oksendamine, üla- ja alakõhuvalu, röhitsus, pankreatiit

#### Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: hepatiit

Harv: kolestaas

Väga harv: maksapuudulikkus

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: urtikaaria, nahalööve, kihelus, alopeetsia

Harv: angioneurootiline ödeem, bulloossed dermatiidid (sh multiformne erüteem), Stevens-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs

#### Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Sage: müalgia, artralgia, valu jäsemetes, lihasspasmid, liigeste tursed, seljavalu

Aeg-ajalt: kaelavalu, lihasväsimus

Harv: müopaatia, müosiit, rabdomüolüüs, lihasrebend, tendopaatia, mis mõnikord tüsistub kõõluse rebendiga

Väga harv: luupuselaadne sündroom

Teadmata: immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseeriv müopaatia (vt lõik 4.4)

#### Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga harv: günekomastia

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

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

## Uuringud

Sage: muutused maksafunktsiooni testides, kreatiniinkinaasi taseme tõus veres

Aeg-ajalt: leukotsüütide esinemine uriinis

Sarnaselt teistele HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritele, on atorvastatiiniga ravitud patsientidel teatatud seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemisest. Need muutused olid tavaliselt kerged, mööduvad ega nõudnud ravi katkestamist. Kliiniliselt olulist seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemist (>3 korda üle normi ülemise piiri) esines 0,8% atorvastatiiniga ravitud patsientidest. See suurenemine oli annusest sõltuv ja pöörduv kõigil patsientidel.

2,5% patsientidest, kellele manustati atorvastatiini kliiniliste uuringute käigus, täheldati nii nagu teistegi HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamise puhul seerumi kreatiinkinaasi (KK) aktiivsuse suurenemist (üle 3 korra suurem normväärtusest). Taseme tõusu rohkem kui 10 korda üle normi ülemise piiri esines 0,4% atorvastatiiniga ravitud patsientidest (vt lõik 4.4).

## Lapsed

Atorvastatiiniga ravi saanud lastel vanuses 10...17 aastat sarnanes kõrvaltoimete profiil platseeboravi saanud laste omaga; mõlemas ravirühmas olid kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed, sõltumata põhjusliku seose hinnangust, infektsioonid. 3-aastases uuringus, mis tugines üldise küpsuse ja arengu hindamisele, Tanneri staadiumi hindamisele ning pikkuse ja kehakaalu mõõtmisele, ei täheldatud kliiniliselt olulist toimet kasvule ja seksuaalsele küpsusele. Laste ohutuse ja talutavuse profiil sarnanes täiskasvanute teadaolevale atorvastatiini ohutusprofiilile.

Kliinilise ohutuse andmebaasis sisalduvad andmed 520 lapse kohta, kes said atorvastatiini, nende hulgas 7 patsienti, kes olid alla 6 aasta vanused; 121 patsienti, kes olid vanuses 6...9 aastat ja 392 patsienti vanuses 10...17 aastat. Olemasolevate andmete alusel olid laste ja täiskasvanute kõrvaltoimete esinemissagedused, tüübid ja raskusastmed sarnased.

Ravi korral mõnede statiinidega on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

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

## Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

## **4.9 Üleannustamine**

Atorvastatiini üleannustamisel puudub spetsiaalne ravi. Üleannustamise korral tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajadusel rakendada toetavaid meetmeid. Tuleb teostada maksafunktsiooni analüüse ja jälgida KK taset seerumis. Kuna atorvastatiin seondub suures ulatuses plasmaproteiinidega, ei suurenda hemodialüüs eeldatavalt märkimisväärselt atorvastatiini kliirensit.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

ATC-kood: C10AA05

### Toimemehhanism

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

Atorvastatiin langetab kolesterooli ja lipoproteiinide taset plasmas HMG-CoA reduktaasi inhibeerimise ja sellele järgneva kolesterooli biosünteesi vähendamise kaudu maksas ning suurendab maksarakkude pinnal LDL-retseptorite arvu, millega suurendatakse LDL-i sidumist ja katabolismi.

### Farmakodünaamilised toimed

Atorvastatiin vähendab LDL-i produktsiooni ja LDL-partiklite arvu. Atorvastatiin suurendab märgatavalt ja kestvaalt LDL-i retseptorite aktiivsust, millele lisandub soodne toime tsirkuleerivate LDL-partiklite kvaliteedile. Atorvastatiin on efektiivne LDL-kolesterooli langetaja homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel, ehkki see patsientide grupp ei ole tavaliselt allunud vere lipiiditaset vähendavale ravile.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

### Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

335 patsienti olid haaratud 8-nädalasesse multitsentrilisse avatud ravimi tasuta kasutamise uuringusse, mille vabatahtlik pikendusfaas oli erineva pikkusega. Nedest patsientidest 89-l oli homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia. Nendel 89 patsiendil oli keskmine LDL-kolesterooli vähenemine ligikaudu 20%. Atorvastatiini manustati annustes kuni 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 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 aterosoomi mahus (primaarne uuringu kriteerium) oli -0,4% (p=0,98) atorvastatiinirühmas ja +2,7% (p=0,001) pravastatiinirühmas (n=249). Võrreldes pravastatiiniga olid atorvastatiini toimed statistiliselt olulised (p=0,02). Lipiidide intensiivse langetamise toimet kardiovaskulaarsetele tulemusnäitajatele (nt revaskulariseerimise vajadus, mittefataalne müokardiinfarkt, koronaarne surm) selles uuringus ei vaadeldud.

Atorvastatiinirühmas vähenes LDL-kolesterool 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-kolesterool keskmine väärtuseni 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) algsest väärtusest 3,89 mmol/l ±

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-kolesterooli taset 2,9% võrra (pravastatiin: +5,6%,  $p = \text{ei ole oluline}$ ). 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.

#### 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 m ööpäevas pikendas aega kombineeritud esmase tulemusnäitaja saabumiseni, mida defineeriti kui surma ükskõik millisel põhjusel, mittefataalset müokardiinfarkti, elustatud südameseiskust või stenokardiat müokardi isheemia nähtudega, mis vajab hospitaliseerimist. Risk vähenes 16% võrra ( $p=0,048$ ). See oli peamiselt põhjustatud 26%-lisest taashospitaliseerimise vähenemisest müokardi isheemia nähtudega stenokardia tõttu ( $p=0,018$ ). Teised sekundaarsed tulemusnäitajad ei olnud statistiliselt olulised (üldiselt: platseebo 22,2%, atorvastatiin 22,4%).

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

#### Kardiovaskulaarse haiguse ennetamine

Atorvastatiini toimet fataalsele ja mittefataalsele südame isheemiatõvele hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm* (ASCOT-LLA). Patsiendid olid hüpertensiivsed, vanuses 40...79 aastat, kes ei olnud varem põdenud müokardiinfarkti ega olnud saanud stenokardia ravi ja kelle üldkolesterooli (TC) tase oli  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Kõikidel patsientidel oli vähemalt 3 järgmistest eelnevalt määratletud kardiovaskulaarsetest riskifaktoritest: meessugu, vanus  $\geq 55$ , suitsetamine, diabeet, südame isheemiatõve (CHD) esinemine esimese astme sugulasel, TC:HDL-kolesterool  $> 6$ , perifeersete veresoonte haigus, vasaku vatsakese hüpertroofia, varasem tserebrovaskulaarne tüsistus, spetsiifilised kõrvalekalded EKG-s, proteiinuuria/albumiinuuria. Mitte kõigil uuringusse kaasatud patsientidel ei olnud hinnanguliselt suurt riski esimese kardiovaskulaarse tüsistuse tekkimiseks.

Patsiendid said hüpertensioonivastast ravi (kas amlodipiinil või atenoloolil 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 (%)	Tüsistunud juhtude arv (atorvastatiin vs. platseebo)	Absoluutse riski vähenemine <sup>1</sup> (%)	p-väärtus
Fataalne CHD pluss mittefataalne MI	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Üldised kardiovaskulaarsed tüsistused ja revaskularisatsiooniprotseduurid	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Üldised koronaarsed tüsistused	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

<sup>1</sup> Keskmiselt 3,3-aastase jälgimisperioodi jooksul esinenud tüsistuste esinemismäärade erinevuse alusel 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 seda ei suudetud kindlaks teha naistel, mis võis olla tingitud tüsistuste väiksemast esinemissagedusest naiste alarühmas. Üldine ja kardiovaskulaarne suremus oli arvuliselt suurem naissoost patsientidel (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 atenooliga (HR 0,83 (0,59...1,17), p=0,287).

Atorvastatiini toimet fataalsele ja mittefataalsele kardiovaskulaarsele haigusele hinnati ka randomiseeritud topelpimedas mitmekeskuselises platseebokontrollitud uuringus *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS) II tüüpi diabeediga patsientidel (40...75-aastased), kellel ei olnud anamneesis kardiovaskulaarset haigust ja kelle LDL-kolesterool oli  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) ning TG  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). Kõikidel patsientidel oli vähemalt üks järgmistest riskifaktoritest: hüpertensioon, samaaegne 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:

<i>Tüsistus</i>	<i>Suhtelise riski vähenemine (%)</i>	<i>Tüsistunud juhtude arv (atorvastatiin vs. platseebo)</i>	<i>Absoluutse riski vähenemine<sup>1</sup> (%)</i>	<i>p-väärtus</i>
Tõsine 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

<sup>1</sup> 3.9-aastase jälgimisperioodi jooksul esinenud tüsistuste ligikaudsete esinemismäärade erinevuse alusel. AMI=äge müokardiinfarkt; CABG=koronaararteri šuntsiirik; CHD=südame isheemiatõbi; MI=müokardiinfarkt; PTCA=perkutaanne transluminaalne koronaarangioplastika.

Puudusid tõendid patsiendi soo, vanuse või algse LDL-kolesterooli sisalduse mõjust ravi toimele. Soodsat toimet täheldati suurema määrale (82 surmajuhtumit platseeborühmas vs. 61 surmajuhtumit atorvastatiinirühmas; p=0,0592).

#### Korduv insult

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

Võrreldes platseeboga vähendas atorvastatiini manustamine (annuses 80 mg) nii fataalse kui ka mittefataalse insuldi tekke riski 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 80 mg atorvastatiini manustamine vähendas isheemilise insuldi esinemissagedust (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%,  $p=0,01$ ) ja suurendas hemorraagilise insuldi esinemissagedust (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%,  $p=0,02$ ) võrreldes platseeboga.

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

Patsientide alagrupis, kellel oli eelnevalt esinenud hemorraagiline insult, oli atorvastatiini korral üldsuresus 15,6% (7/45) ja platseebo korral 10,4% (5/48). Patsientide alagrupis, kellel oli eelnevalt esinenud lakunaarne infarkt, oli atorvastatiini korral üldsuresus 10,9% (77/708) ja platseebo korral 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- kolesterool 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- kolesterool  $< 3,35$  mmol/l neljandaks nädalaks ja kui atorvastatiini taluti hästi.

Keskmesid LDL- kolesterooli, TC, VLDL- kolesterooli 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- kolesterool ja TC muutus võrreldes esialgsega vastavalt umbes 40% ja 30% erineva ekspositsiooni puhul.

Teise, ühe ravirühmaga, avatud uuringusse registreeriti 271 heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga pois- ja tütarlast vanuses 6...15 aastat, keda raviti kuni kolm aastat atorvastatiiniga. Uuringusse kaasamise eeltingimus oli kinnitatud heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia ja ravieelne LDL-C sisaldus  $\geq 4$  mmol/l (ligikaudu 152 mg/dl). Uuringus osales 139 last, kelle arengutase oli Tanneri skaala järgi 1 (üldiselt vanusevahemikus 6...10 aastat). Alla 10-aastastel lastel alustati ravi atorvastatiini 5 mg annusega (närimistablett, üks kord ööpäevas). 10-aastastel ja vanematel lastel alustati ravi atorvastatiini 10 mg annusega (üks kord ööpäevas). Kõigi laste annuseid võis suurendada saavutamaks eesmärgi, milleks oli LDL-C  $< 3,35$  mmol/l. Keskmine kaalutud annus lastel vanuses 6...9 aastat oli 19,6 mg ja keskmine kaalutud annus 10-aastastel ja vanematel lastel oli 23,9 mg.



Keskmine (+/- standardhälve) ravieelne LDL-C väärtus oli 6,12 (1,26) mmol/l, mis oli ligikaudu 233 (48) mg/dl. Lõpptulemused on toodud allolevas tabelis 3.

Kasvu ja arengu mis tahes parameetritele (st pikkus, kehakaal, KMI, Tanneri skaala staadium, uurija hinnang üldisele küpsusele ja arengule) ravitoime puudumise osas heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel ja noorukitel, kes said 3 uuringuaastal atorvastatiini, olid andmed järjepidevad. Erinevatel visiitidel ei esinenud uurija hinnangul ravitoimet pikkusele, kehakaalule ega KMI-le ei vanuse ega soo lõikes.

<b>TABEL 3: Atorvastatiini lipiididesisaldust alandav toime heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga teismelistel poistel ja tüdrukutel (mmol/l)</b>						
Ajapunkt	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Ravieelne	271	7,86(1,30)	6,12(1,26)	1,314(0,2663)	0,93(0,47)	1,42(0,28)**
30. kuu	206	4,95(0,77)*	3,25(0,67)	1,327(0,2796)	0,79(0,38)*	0,90(0,17)*
36. kuu/ET	240	5,12(0,86)	3,45(0,81)	1,308(0,2739)	0,78(0,41)	0,93(0,20)***

TC = üldkolesterool; LDL-C = madala tihedusega lipoproteiin-kolesterool; HDL-C = kõrge tihedusega lipoproteiin-kolesterool; TG = triglütseriidid; Apo B = apolipoproteiin B; „36. kuu/ET” hõlmas viimase visiidi andmeid neil patsientidel, kes lõpetasid osalemise enne plaanilist 36. kuu ajapunkti, ning samuti kogu 36 kuu andmeid patsientidel, kes osalesid uuringus 36. kuu lõpuni; “\*” = 30. kuu N oli selle parameetri korral 207; “\*\*\*” = Ravieelne N oli selle parameetri korral 270; “\*\*\*\*” = 36. kuu/ET N oli selle parameetri korral 243; “#” = Apo B sisaldus g/l.

#### 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- kolesterooli tase oli >3,36 mmol/l. Atorvastatiin vähendas oluliselt üldkolesterooli, LDL- kolesterooli, triglütseriidide ja apolipoproteiin B sisaldust plasmas 26-nädalase topeltpimedada faasi jooksul. Keskmine saavutatud LDL- kolesterooli 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- kolesterooli vähenemise 26. nädalal (p<0,05) võrreldes kolestipooliga (N=31).

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

Lapseea atorvastatiini ravi pikaajalist tõhusust täiskasvanuea haigestumuse ja suremuse vähendamisel ei ole kindlaks tehtud.

Euroopa Raviamet on loobunud nõudest esitada uuringute tulemused atorvastatiini ravi 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 sündmuste ennetamisel (vt lõik 4.2 teavet kasutamise kohta lastel).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Atorvastatiin imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti; maksimaalne kontsentratsioon plasmas ( $C_{\max}$ ) saabub 1 kuni 2 tunni jooksul. Imendumise määr suureneb proportsionaalselt atorvastatiini annusega. Pärast suukaudset manustamist on biosaadavus atorvastatiini õhukese polümeerikattega tablettidest suukaudse lahusega võrreldes 95...99%. 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 parahüdroksüülitud derivaatideks ja mitmesugusteks beeta-oksüdatsiooni produktideks. Arvestamata teisi metabolismi radasid metaboliseeritakse need produktid edasi glükuroniseerimise kaudu. HMG-CoA reduktaasi *in vitro* inhibeerimine orto- ja parahüdroksüülitud metaboliitide poolt on võrdväärne atorvastatiiniga. Ligikaudu 70% HMG-CoA reduktaasi inhibeerivast toimest omistatakse veres ringlevatele aktiivsetele metaboliitidele.

### Eritumine

Atorvastatiin elimineerub pärast hepaatilist ja/või ekstrahepaatilist metabolismi peamiselt sapiga. Tõenäoliselt ei läbi atorvastatiin märkimisväärset enterohepaatilist retsirkulatsiooni. Atorvastatiini keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg inimestel on ligikaudu 14 tundi. HMG-CoA reduktaasi inhibeeriva toime poolväärtusaeg on aktiivsete metaboliitide arvel ligikaudu 20...30 tundi. Atorvastatiin on maksa transportvalkude, orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidi 1B1 (OATP1B1) ja 1B3 (OATP1B3) substraat. Atorvastatiini metaboliidid on OATP1B1 substraadid. On kindlaks tehtud, et atorvastatiin on ka selliste väljavoolustransporterite, nagu multiravimiresistentsusega seotud valk 1 (MDR1) ja rinnavähi resistentsusvalk (BCRP), substraat, mis võib piirata atorvastatiini imendumist soolestikus ja sapikliirensit.

### Patsientide erigrupid

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

*Lapsed:* Avatud 8 nädalases uuringus raviti heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia ja esialgse LDL-kolesterooliga  $\geq 4$  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-kolesterooli ja TC vähenemist täheldati erinevate atorvastatiini ja o-hüdroksüatorvastatiini ekspositsioonide korral.

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

*Neerukahjustus:* neeruhaigus ei mõjuta atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide kontsentratsiooni plasmas ega toimet lipiididele.

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

SLOC1B1 polümorfism: Kõik HMG-CoA hepaatilise tagasihaarde reduktaasi inhibiitorid, kaasa arvatud atorvastatiin, hõlmavad OATP1B1 transporterit. SLOC1B1 polümorfismiga patsientidel on risk atorvastatiini ekspositsiooni suurenemiseks, mis võib viia raskemal riski suurenemisele (vt lõik 4.4). OATP1B1 ( SLOC1B1 c.521CC) kodeeriva geeni polümorfismi seostatakse 2,4 korda suurema ekspositsiooniga atorvastatiinile (AUC), kui isikutel, kellel see genotüübi variant puudub (c.521TT). Nendel patsientidel on võimalik ka atorvastatiini hepaatilise seondumise geneetiline kahjustus. Võimalikud tagajärjed efektiivsusele ei ole teada.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Atorvastatiin ei omanud mutageenset ega klastogeenset potentsiaali 4 *in vitro* testis ja ühes *in vivo* analüüsis. Atorvastatiin ei olnud rottidel kantserogeenne, kuid suured annused hiirtel (mille tulemuseks oli 6...11-kordne  $AUC_{0...24h}$ , mis saadi inimestel suurima soovitatava annusega), näitasid hepatotsellulaarseid adenoome isasloomadel ja hepatotsellulaarseid kartsinoome emasloomadel. On tõendid eksperimentaalsetest loomkatsetest, et HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid võivad mõjutada embrüote ja loodete arengut. Rottidel, küülikutel ja koertel ei omanud atorvastatiin toimet fertiilsusele ja ei olnud teratogeenne, siiski kirjeldati rottidel ja küülikutel emasloomale toksiliste annuste juures lootetoksilisust. Emasloomade ekspositsioonil suurtele annustele atorvastatiinile oli rottide järglaste areng hilisem ja postnataalne elumus vähenenud. Rottidel on tõendeid platsenta läbimisest. Rottidel on atorvastatiini plasmakontsentratsioonid sarnased kontsentratsioonile piimas. Ei ole teada, kas atorvastatiin või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### *Tableti sisu*

Mikrokristalliline tselluloos  
Naatriumkarbonaat  
Maltoos  
Kroskarmelloosnaatrium  
Magneesiumstearaat

#### *Tableti kate*

Hüpromelloos (E464)  
Hüdrosüpropüültselluloos  
Trietüültsitraat (E1505)  
Polüsorbaat 80  
Titaandioksiid (E171)

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiinium-alumiinium blistrid.

Atorvastatin Teva on saadaval pakendi suurustes 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 84, 90, 98, 100 või 200 tabletti.

Suure tihedusega polüetüleenpudel kuivatusainega varustatud polüpropüleenist korgiga.

Atorvastatin Teva on saadaval pakendi suurustes 50 või 100 tabletti ja 100 tabletiga hulgpakendis (2 pudelit, mõlemas 50 tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

10 mg: 708210

20 mg: 708110

40 mg: 708010

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27.09.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10.02.2016

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

september 2019