

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Sortis 10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg atorvastatiini (atorvastatiinkaltsiumtrihüdraadina).  
Üks Sortis 20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg atorvastatiini (atorvastatiinkaltsiumtrihüdraadina).  
Üks Sortis 40 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg atorvastatiini (atorvastatiinkaltsiumtrihüdraadina).  
Üks Sortis 80 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg atorvastatiini (atorvastatiinkaltsiumtrihüdraadina).

INN. *Atorvastatinum*

### Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks Sortis 10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 27,25 mg laktoosmonohüdraati ja 0,00004 mg bensoehapet.  
Üks Sortis 20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 54,5 mg laktoosmonohüdraati ja 0,00008 mg bensoehapet.  
Üks Sortis 40 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 109 mg laktoosmonohüdraati ja 0,00016 mg bensoehapet.  
Üks Sortis 80 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 218 mg laktoosmonohüdraati ja 0,00032 mg bensoehapet.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Sortis 10 mg: valged ümmargused, 5,6 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud "10" ja teisele "ATV".  
Sortis 20 mg: valged ümmargused, 7,1 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud "20" ja teisele "ATV".  
Sortis 40 mg: valged ümmargused, 9,5 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud "40" ja teisele "ATV".  
Sortis 80 mg: valged ümmargused, 11,9 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud "80" ja teisele "ATV".

## 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 Sortisega peab patsient olema standardsel kolesteroolisisaldust vähendaval dieedil, mis peab jätkuma kogu Sortise ravi jooksul.

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

Tavaline algannus on 10 mg üks kord ööpäevas. Annust võib muuta 4 nädala või pikema aja tagant. Maksimaalne annus on 80 mg üks kord ööpäevas.

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

Enamus patsiente reageerib tõhusalt Sortise 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 Sortise annusega 10 mg ööpäevas. Annustamine on individuaalne ja annust võib kohandada iga 4 nädala tagant kuni annuseni 40 mg ööpäevas. Seejärel suurendatakse annust maksimaalselt 80 mg-ni ööpäevas või kombineeritakse atorvastatiini annuses 40 mg üks kord ööpäevas sapphappeid väljutavate ainetega.

#### *Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia*

Ainult piiratud andmed on saadaval (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 vähendava ravi (nt LDL-aferees) korral või kui selline ravi ei ole kättesaadav.

#### *Kardiovaskulaarse haiguse ennetamine*

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

#### *Neerukahjustus*

Annust ei ole vaja kohandada (vt lõik 4.4).

#### *Maksakahjustus*

Sortist tuleb kasutada ettevaatusega maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Sortis on vastunäidustatud patsientidel, kellel on aktiivne maksahaigus (vt lõik 4.3).

### *Koosmanustamine muude ravimitega*

Samaaegselt atorvastatiini ja C-hepatiidi viiruse vastaseid ravimeid elbasviiri/grasopreviiri või tsütomegaloviiruse nakkuse profülaktikaks letermoviiri võtvatel patsientidel ei tohi atorvastatiini annus ületada 20 mg ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Atorvastatiini kasutamine ei ole soovitatav patsientidel, kes võtavad letermoviiri koos tsüklosporiiniga (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

### *Eakad*

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

### *Lapsed*

#### Hüperkolesteroleemia

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

10-aastastele ja vanematele 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. Hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Selle populatsiooni jaoks võivad olla sobivamad muud ravimvormid/tugevused.

### Manustamisviis

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

## **4.3 Vastunäidustused**

Sortis on vastunäidustatud patsientidele:

- kellel esineb ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes
- kellel on aktiivne maksahaigus või ebaselge põhjusega püsivad seerumi transaminaaside kõrgenenud tasemed, mis ületavad 3 korda normi ülemise piiri
- raseduse ajal, rinnaga toitmise ajal ja fertiilses eas naised kes ei kasuta tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6)
- keda ravitakse C-hepatiidi viiruse vastaste ravimite glekapreviiri/pibrentasviiriga.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Maksakahjustus

Enne ravi alustamist ning perioodiliselt ravi käigus tuleb kontrollida maksafunktsiooni näitajaid. Patsientidel, kellel tekivad maksakahjustusele viitavad nähud või sümptomid, tuleb kohe kontrollida maksafunktsiooni näitajaid. Transaminaaside aktiivsuse suurenemise korral tuleb patsienti jälgida kuni analüüside normaliseerumiseni. Kui transaminaaside suurenenud aktiivsus 3 või enam korda üle normi ülemise piiri püsib, on näidustatud annuse vähendamine või Sortise ravi katkestamine (vt lõik 4.8).

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

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

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

### Toimed lihastele

Nagu teisedki HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, võib atorvastatiin harvadel juhtudel mõjutada lihaseid ning põhjustada müalgiaid, müosiiti ja müopaatiat, mis harvadel juhtudel 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.

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 pärast statiinravi lõpetamist endiselt püsiv kreatiinkinaasi sisalduse tõus vereseerumis, positiivne anti-HMG-CoA reduktaas antikehale ning paranemine immunosupressiivsete ainete abil.

### *Enne ravi*

Patsientidele, kellel on olemas eelsoodumus rabdomüolüüsi tekkimiseks, tuleb atorvastatiini kasutada ettevaatusega. Enne statiinravi alustamist tuleb järgmistes olukordades mõõta CK taset:

- neerukahjustus
- hüpötüreoidism
- pärilike lihasehaiguste esinemine isiklikus või perekonna anamneesis
- varem esinenud lihastoksilisus statiinide või fibraatide kasutamisel
- varasem maksahaigus ja/või kui tarbitakse suurtes kogustes alkoholi
- eakatel patsientidel (> 70-aastastel) tuleb rabdomüolüüsi soodustavate tegurite olemasolu korral samuti kaaluda CK määramise vajadust
- olukorrad, kus plasmasisaldus võib suureneeda, nagu koostoimed (vt lõik 4.5) ja eripopulatsioonid sealhulgas geneetilised allrühmad (vt lõik 5.2).

Eespool nimetatud juhtudel tuleb hinnata ravist saadava võimaliku kasu ja riski suhet ning soovitatav on patsientide hoolikas 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 plasmas, sest see muudab tulemuste interpreteerimise keeruliseks. Kui CK sisaldus on enne ravi alustamist oluliselt suurenenud (> 5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb sisaldust tulemuste kinnitamiseks süstemaatiliselt uuesti mõõta järgneva 5...7 päeva jooksul.

### *Ravi ajal*

- Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid kohe arstile, kui neil tekib teadmata põhjusel lihasevalu, lihasekrambid või nõrkus, eriti kui sellega kaasneb halb enesetunne või palavik.
- Kui sellised sümptomid tekivad patsiendil ravi ajal atorvastatiiniga, tuleb määrata CK sisaldus. Kui leitakse, et CK 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  $\leq 5$  korda üle normi ülemise piiri, tuleb kaaluda ravi katkestamist.
- Kui sümptomid taanduvad ja CK tase normaliseerub, võib kaaluda atorvastatiini või mõne muu statiini taasmanustamist, alustada tuleb väikseima annusega ja hoolika arstliku järelevalve all.
- Atorvastatiini manustamine tuleb lõpetada, kui tekib CK sisalduse kliiniliselt oluline suurenemine ( $> 10$  korda üle normi ülemise piiri) või kui diagnoositakse või kahtlustatakse rabdomüolüüsi.

#### Samaaegne ravi teiste ravimitega

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

Kui nende ravimite manustamine koos atorvastatiiniga on vajalik, tuleb hoolikalt kaaluda kombineeritud ravi kasu ja riski suhet. Kui patsiendid kasutavad ravimeid, mis suurendavad vereplasma atorvastatiinisaldust, soovitatakse kasutada atorvastatiini väiksemat maksimaalset annust. Lisaks sellele tuleb tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel kaaluda atorvastatiini väiksema algannuse kasutamist. Soovitav on nende patsientide sobiv kliiniline jälgimine (vt lõik 4.5).

Atorvastatiini ei tohi manustada koos fusidiinhappe süsteemsete ravimvormidega ega enne 7 päeva möödumist fusidiinhappe ravi lõpetamisest. Patsientidel, kellel peetakse ravi süsteemse fusidiinhappega mõödapääsmatuks, tuleb statiinravi peatada kogu fusidiinhappe ravi ajaks. Patsientidel, kes said fusidiinhappe ja statiinide kombinatsioonravi, on teatatud rabdomüolüüsi juhtudest (sh mõned surmaga lõppenud juhud) (vt lõik 4.5). Patsiente tuleb juhendada mis tahes lihase nõrkuse, lihaste valulikkuse või helluse sümptomite tekkimisel kohe arsti poole pöörduma.

Statiinravi võib uuesti alustada pärast 7 päeva möödumist fusidiinhapperavi lõpetamisest.

Erijuhtudel, kus vajalikuks osutub fusidiinhappe süsteemse ravimvormi pikaajaline kasutamine, nt raskete infektsioonide ravis, tuleb Sortise ja fusidiinhappe koosmanustamist kaaluda iga haigusjuhu puhul eraldi ja hoolika meditsiinilise järelevalve all.

#### Lapsed

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 (vt lõik 4.8).

#### Interstitsiaalne kopsuhaigus

Ravi korral mõnede statiinidega on erandjuhtudel registreeritud kõrvaltoimena interstitsiaalset kopsuhaigust, seda eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.8). Sümptomitena mainitakse düspnoed, mitteproduktiivset köha ja üldist tervises seisundi halvenemist (väsimus, kehakaalu kaotus ja palavik). Interstitsiaalse kopsuhaiguse kahtluse korral on vajalik katkestada ravi statiinidega.

## Diabeet

Mõned tõendid viitavad sellele, et statiinide klassi kuuluvad ravimid suurendavad vere glükoosisisaldust ning nendel patsientidel, kes kuuluvad diabeeti haigestumise riskirühma võib see viia hüperglükeemia tekkeni, mille puhul on vajalik regulaarne diabeedi ravi. See ei ole siiski statiinravi lõpetamise põhjuseks, sest statiinid vähendavad omakorda vaskulaarseid riske, mis kaaluvad üles diabeediriski. Vastavalt kohalikele juhistele tuleb riskirühma kuuluvaid patsiente (vere glükoosisisaldus 5,6...6,9 mmol/l tühja kõhuga, kehamassiindeks > 30 kg/m<sup>2</sup>, suurenenud triglütseriidide sisaldus, kõrge vererõhk) jälgida nii kliinilisest kui ka biokeemilisest aspektist.

## Abiained

Sortis sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

10 mg tablett

Ravim sisaldab 0,00004 mg bensoehapet ühes tablettis.

20 mg tablett

Ravim sisaldab 0,00008 mg bensoehapet ühes tablettis.

40 mg tablett

Ravim sisaldab 0,00016 mg bensoehapet ühes tablettis.

80 mg tablett

Ravim sisaldab 0,00032 mg bensoehapet ühes tablettis.

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

### Samaaegselt kasutatavate ravimite mõju atorvastatiinile

Atorvastatiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) vahendusel ja see on maksa transportvalkude, orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidtransporterite 1B1 (OATP1B1) ja 1B3 (OATP1B3) substraat. Atorvastatiini metaboliidid on OATP1B1 substraadid. On kindlaks tehtud, et atorvastatiin on ka väljavoolustransporteri P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat, mis võib piirata atorvastatiini imendumist soolestikus ja sapikliirensit (vt lõik 5.2). CYP3A4 või transportvalke inhibeerivate ravimite samaaegne manustamine võib põhjustada atorvastatiini plasmakontsentratsiooni suurenemist ja suurendada müopaatia riski. Risk võib samuti suureneeda atorvastatiini samaaegsel manustamisel koos teiste ravimitega, millel on võime indutseerida müopaatiaid, nagu fibraadid ja esetimiib (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### *CYP3A4 inhibiitorid*

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

Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid (nt erütromütsiin, diltiaseem, verapamiil ja flukonasool) võivad atorvastatiini plasmakontsentratsiooni suurendada (vt tabel 1). Erütromütsiini kasutamisel koos statiinidega on täheldatud müopaatia tekkeohtu suurenemist. Verapamiili ega amiodarooniga ei ole läbi viidud koostoimeuuringuid, kus hinnatakse nende toimet atorvastatiinile. On teada, et nii verapamiil kui ka amiodaroon inhibeerivad CYP3A4 aktiivsust ja nende manustamine koos atorvastatiiniga võib

põhjustada atorvastatiini plasmakontsentratsiooni suurenemist. Seetõttu tuleb mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega samaaegsel kasutamisel kaaluda atorvastatiini väiksema maksimaalse annuse kasutamist ja soovitatav on patsiendi vastav kliiniline jälgimine. Vastav kliiniline jälgimine on soovitatav peale inhibiitori algannuse või järgneva annuse kohandamist.

#### *CYP3A4 indutseerijad*

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

#### *Transpordi inhibiitorid*

Transportvalkude inhibiitorid võivad atorvastatiini süsteemset ekspositsiooni suurendada. Tsüklosporiin ja letermoviir on mõlemad nende transporterite inhibiitorid, mis on seotud atorvastatiini ümberpaigutamisega, st OATP1B1/1B3, P-gp ja BCRP, viies seega atorvastatiini süsteemse ekspositsiooni suurenemiseni (vt tabel 1). Atorvastatiini maksarakkudesse haaramist vahendavate transporterite inhibeerimise mõju atorvastatiini ekspositsioonile maksarakkudes ei ole teada. Kui samaaegset manustamist vältida ei saa, soovitatakse annuste vähendamist ja ravimi tõhususe kliinilist jälgimist (vt tabel 1).

Atorvastatiini kasutamine ei ole soovitatav patsientidel, kes võtavad letermoviiri koos tsüklosporiiniga (vt lõik 4.4).

#### *Gemfibrosiil/fibraadid*

Monoteraapiat fibraatidega seostatakse aeg-ajalt lihaskoe kahjustuse, sh rabdomüolüüsi tekkimisega. Nende nähtude tekkeoht võib fibraatide ja atorvastatiini samaaegsel kasutamisel suurened. Kui samaaegset kasutamist vältida ei saa, tuleb kasutada väikseimat atorvastatiini annust, mis on vajalik ravieesmärgi saavutamiseks. Patsiente tuleb vastavalt jälgida (vt lõik 4.4).

#### *Esetimiib*

Esetimiibi monoteraapiat seostatakse müopaatia (sh rabdomüolüüsi) tekkimisega. Esetimiibi ja atorvastatiini samaaegsel kasutamisel võib müopaatia tekkeoht seega suurened. Soovitatav on nende patsientide sobiv kliiniline jälgimine.

#### *Kolestipool*

Sortise manustamisel koos kolestipooliga vähenevad atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid (atorvastatiini kontsentratsiooni suhtarv: 0,74). Samas on Sortise ja kolestipooli koosmanustamisel lipiide langetav toime tugevam kui kummalgi ravimil eraldi.

#### *Fusidiinhape*

Müopaatia, sh rabdomüolüüsi tekkerisk võib süsteemse fusidiinhappe ja statiinide koosmanustamisel suurened. Selle koostoime mehhanism (kas see on farmakodünaamiline, farmakokineetiline või mõlemad) ei ole veel teada. Selle ravimikombinatsiooniga ravitud patsientidel on teatatud rabdomüolüüsi juhtudest (sh mõned surmaga lõppenud juhud).

Kui ravi süsteemse fusidiinhappega on vajalik, tuleb ravi atorvastatiiniga kogu fusidiinhappe ravi ajaks katkestada (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 toimed samaaegselt manustatud ravimitele

### *Digoksiin*

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

### *Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid*

Sortise kasutamisel koos suukaudsete rasestumisvastaste preparaatidega suureneb noretindrooni ja etinüülöstradioli kontsentratsioon plasmas.

### *Varfariin*

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

### Lapsed

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

### Ravimite koostoimed

**Tabel 1: Samaaegselt kasutatud ravimite mõju atorvastatiini farmakokineetikale**

Samaaegselt kasutatud ravim ja annustamisskeem	Atorvastatiin		
	Annus (mg)	AUC suhtarv <sup>&amp;</sup>	Kliiniline soovitus <sup>#</sup>
Glekapreviir 400 mg üks kord ööpäevas / Pibrentasviir 120 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	10 mg üks kord ööpäevas 7 päeva	8,3	Samaaegne manustamine glekapreviiri 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 ka nende patsientide kliinilist jälgimist.
Telapreviir 750 mg iga 8 tunni järel, 10 päeva	20 mg ühekordse annusena	7,9	
Tsüklosporiin 5,2 mg/kg ööpäevas, stabiilne annus	10 mg üks kord ööpäevas, 28 päeva	8,7	
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,



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 peale atorvastatiini annust	40 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	3,9	Kui samaaegne manustamine koos atorvastatiiniga on vajalik, tuleb 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	
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	
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.
Letermoviir 480 mg üks kord ööpäevas, 10 päeva	20 mg ühekordse annusena	3,29	Samaaegsel manustamisel letermoviiri sisaldavate ravimitega ei tohi atorvastatiini ööpäevane annus ületada 20 mg.
Nelfinaviir 1250 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 28 päeva	1,74	Ei ole konkreetseid soovitusi.
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 diltiaseemravi alustamist 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 ml neli korda ööpäevas, 17 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 15 päeva	0,66	Ei ole konkreetseid soovitusi.
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 aktiivse ortohüdroksümetaboliidi AUC-d 20,4% võrra. Samas suurendas suurte greipfruudimahla koguste (rohkem kui 1,2 liitrit ööpäevas viie päeva jooksul) tarbimine atorvastatiini AUC-d 2,5 korda ja 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 toimed samaaegselt manustatud 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 - etinüülöstradiol 35 µg	1,28 1,19	Ei ole konkreetseid soovitusi.
80 mg üks kord ööpäevas, 15 päeva	* Fenatsioon, 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	Fosamprenaviir 1400 mg kaks korda	0,73	Ei ole konkreetseid soovitusi.

ööpäevas, 4 päeva	ööpäevas, 14 päeva		
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 monoterapia).

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

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Fertiilses eas naised

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

##### Rasedus

Sortis on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3). Atorvastatiini ohutus raseduse ajal ei ole tõestatud. Rasedate naistega pole läbi viidud atorvastatiini kontrollitud kliinilisi uuringuid. On saadud harvu teateid kaasasündinud väärarendite kohta vastsündinutel, kes puutusid emakas kokku HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega. Loomkatsetes on näidanud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3).

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

Nendel põhjustel ei tohi Sortist kasutada naistel, kes on rasedad, soovivad rasestuda või kahtlustavad rasedust. Ravi Sortisega tuleb lõpetada raseduse ajal või kuni on kindlaks tehtud, et naine ei ole rase (vt lõik 4.3).

##### Imetamine

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

##### Fertiilsus

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

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Sortis mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

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

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

Kõrvaltoimete esinemissagedus liigitatakse järgnevalt: sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

##### Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage: nasofarüingit.

### Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv: trombotsütopeenia.

### Immuunsüsteemi häired

Sage: allergilised reaktsioonid.

Väga harv: anafülaksia.

### Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: hüperglükeemia.

Aeg-ajalt: hüperglükeemia, kehakaalu suurenemine, 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: oksendamine, üla- ja alakõhuvalu, röhitsused, pankreatiit.

### Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: hepatiit.

Harv: kolestaas.

Väga harv: maksapuudulikkus.

### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

Harv: angioneurootiline ödeem, villilised lööbed (sealhulgas mitmekujuline erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs).

### Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

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

Aeg-ajalt: kaelavalu, lihaseväsimus.

Harv: müopaatia, müosiit, rabdomüolüüs, lihaserebend, tendinopaatia, mõnikord tuisistunud kõõluse rebendiga.

Väga harv: luupusesarnane 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, astenia, valu rinnus, perifeerne turse, kurnatus, palavik.

#### Uuringud

Sage: maksanäitajate kõrvalekalded, kreatiinkinaaside taseme tõus veres.

Aeg-ajalt: leukotsüütide esinemine uriinis.

Sarnaselt teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamisega on ka Sortise 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 suurenemine esines 0,8% Sortist saanud patsientidest. See suurenemine oli annusest sõltuv ja kõikidel patsientidel mööduv.

2,5% patsientidest, kellele manustati Sortist 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% Sortisega ravitud patsientidest (vt lõik 4.4).

#### Lapsed

Atorvastatiiniga ravi saanud lastel vanuses 10...17 aastat sarnanes kõrvaltoimete profiil platseboga ravi 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.
- Erandjuhtudel interstitsiaalne kopsuhaigus, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4).
- Diabeet: esinemissagedus sõltub riskitegurite olemasolust või puudumisest (vere glükoosisisaldus  $\geq 5,6$  mmol/l tühja kõhuga, kehamassiindeks  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, suurenenud triglütseriidide sisaldus, anamneesis kõrge vererõhk).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

### **4.9 Üleannustamine**

Sortise üleannustamise puhul ei ole spetsiifilist ravi. Kui peaks esinema üleannustamine, tuleb patsienti ravida sümptomaatilisel ja vajadusel rakendada toetavaid meetmeid. Jälgida tuleb maksafunktsiooni teste ja 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

Atorvastatiin on HMG-CoA reduktaasi selektiivne konkureeriv inhibiitor. HMG-CoA reduktaas on ensüüm, mis reguleerib 3-hüdroksü-3-metüülglutariüülkoensüüm A mevalonaadiks muutumise kiirust (viimane on steroolide sh kolesterooli eelühend). 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).

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 A1 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, LDL-C ja apolipoproteiin B kontsentratsiooni vähenemine vähendab kardiovaskulaarsete sündmuste ja kardiovaskulaarse suremuse riski.

#### Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

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

#### Ateroskleroos

Uuringus *Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL)* hinnati südame isheemiatõvega patsientidel lipiidide intensiivse langetamise 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 ateroomi mahus (primaarne uuringu kriteerium) oli -0,4% (p=0,98) atorvastatiinirühmas ja +2,7% (p=0,001) pravastatiinirühmas (n=249). Võrreldes pravastatiiniga olid atorvastatiini toimed statistiliselt olulised (p=0,02). Lipiidide intensiivse langetamise toimet kardiovaskulaarsetele tulemusnäitajatele (st revaskulariseerimise vajadus, mittofataalne müokardiinfarkt, koronaarne surm) selles uuringus ei vaadeldud.

Atorvastatiini rühmas vähenes LDL-C keskmise väärtuseni 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) algsest väärtusest 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) ning pravastatiini rühmas vähenes LDL-C keskmise väärtuseni 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) algsest väärtusest 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p<0,0001). Atorvastatiin langetas oluliselt ka keskmist TC taset 34,1% (pravastatiin: -18,4%, p<0,0001), keskmist TG taset 20% (pravastatiin: -6,8%, p<0,0009) ja keskmist apolipoproteiin B taset 39,1% (pravastatiin: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatiin tõstis keskmist HDL-C

taset 2,9% võrra (pravastatiin: +5,6%, p=ei ole oluline). Atorvastatiini rühmas esines keskmine CRP 36,4%-line vähenemine võrreldes 5,2%-lise vähenemisega pravastatiini rühmas (p<0,0001).

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

Mõlema ravirühma ohutuse ja talutavuse profiilid olid võrreldavad.

Lipiidide intensiivse langetamise toimet peamistele kardiovaskulaarsetele tulemusnäitajatele selles uuringus ei vaadeldud. Seetõttu ei ole nende tulemuste kliiniline tähtsus seoses primaarsete ja sekundaarsete kardiovaskulaarsete sündmuste ennetamisega teada.

#### Äge koronaarsündroom

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

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

Sündmus	Suhtelise riski vähenemine (%)	Sündmuste arv (Atorvastatiin vs. platseebo)	Absoluutse riski vähenemine <sup>1</sup> (%)	(p-väärtus)
Fataalne CHD pluss mittefataalne MI	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Üldised kardiovaskulaarsed sündmused ja revaskularisatsiooniprotseduurid	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Üldised koronaarsed sündmused	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

<sup>1</sup>Põhinedes 3,3-aastase jälgimisperioodi jooksul esinenud sündmuste umbkaudsete 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 sündmuste

väiksemast esinemissagedusest naiste alarühmas. Üldine ja kardiovaskulaarne suremus oli arvuliselt suurem naispatsientidel (38 vs. 30 ja 17 vs. 12), kuid see ei olnud statistiliselt oluline. Esines märkimisväärne ravimite koostoime varem kasutatavate hüpertensioonivastaste ravimitega. Esmane tulemusnäitaja (fataalne CHD pluss mittefataalne MI) vähenes atorvastatiiniga oluliselt amlodipiiniga ravitud patsientidel (HR 0,47 (0,32...0,69), p=0,00008), kuid mitte nendel, keda raviti atenoolooliga (HR 0,83 (0,59...1,17), p=0,287).

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

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

Atorvastatiini toime absoluutse ja suhtelise riski vähendamisel oli järgmine:

Sündmus	Suhtelise riski vähenemine (%)	Sündmuste arv (Atorvastatiin vs. platseebo)	Absoluutse riski vähenemine <sup>1</sup> (%)	(p-väärtus)
Tõsine kardiovaskulaarne sündmus (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>Põhinedes 3,9-aastase jälgimisperioodi jooksul esinenud sündmuste umbkaudsete 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 platseebo rühmas vs. 61 surmajuhtumit atorvastatiini rühmas; 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). 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 tekkeohtu esmase tulemusnäitajana 15% võrra (riskimäärade suhe 0,85; 95% usaldusintervall, 0,72...1,00; p=0,05 või 0,84; 95% usaldusintervall, 0,71...0,99; p=0,03 pärast kohandamist algsete tegurite suhtes). Atorvastatiini puhul oli üldsuresus 9,1% (216/2365) ja platseebo puhul 8,9% (211/2366).



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

- Hemorraagilise insuldi tekkeohu 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 tekkeohu 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 tekkeohu 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 tekkeohu (79/708 atorvastatiini puhul vs. 102/701 platseebo puhul; riskimäärade suhe 0,76; 95% usaldusintervall, 0,57...1,02). On võimalik, et insuldi üldine tekkeohu 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  $\geq 4$  mmol/l. Kokku osales uuringus 39 last ja noorukit vanuses 6...17 aastat. Kohorti A kuulus 15 last vanuses 6...12 aastat Tanneri staadiumiga 1. Kohorti B kuulus 24 last vanuses 10...17 aastat Tanneri staadiumiga  $\geq 2$ .

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

Keskmine 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.

Teise ühe ravirühmaga, avatud uuringusse registreeriti 271 heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga poiss- 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 eesmärki, 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-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 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 kiiresti, maksimaalsed plasmakontsentratsioonid ( $C_{max}$ ) saavad 1...2 tunni jooksul. Imendumise määr suureneb proportsionaalselt atorvastatiini annusega. Pärast suukaudset manustamist on biosaadavus atorvastatiini õhukese polümeerikattega tablettidest 95...99% võrrelduna suukaudse lahusega. Atorvastatiini absoluutne biosaadavus on ligikaudu 12% ja HMG-CoA reduktaasi inhibeeriva toime süsteemne biosaadavus ligikaudu 30%. Väike süsteemne biosaadavus on tingitud presüsteemsest kliirensist seedetrakti limaskestas ja/või metabolismist esmasel maksapassaažil.

### Jaotumine

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

Atorvastatiin on maksa transportvalkude, orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidtransporterite 1B1 (OATP1B1) ja 1B3 (OATP1B3) substraat. Atorvastatiini metaboliidid on OATP1B1 substraadid. On kindlaks tehtud, et atorvastatiin on ka selliste väljavoolutransporterite nagu P-glükoproteiin (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalk (BCRP) substraat, mis võib piirata atorvastatiini imendumist soolestikus ja sapikliirensit.

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad*

Atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide kontsentratsioon plasmas on tervetel eakatel isikutel suurem kui noortel täiskasvanutel, kui toime lipiididele oli võrreldav toimega nooremale patsientide populatsioonile.

#### *Lapsed*

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

#### *Sugu*

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 põhjustanud 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*

Kõigi HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (sh atorvastatiin) haaramine maksarakkudes sõltub transporterist OATP1B1. SLCO1B1 polümorfismiga patsientidel on olemas atorvastatiini ekspositsiooni suurenemise risk, mis võib viia rabdomüolüüsi suurenenud riskile (vt lõik 4.4). Polümorfismi geen, mis kodeerib OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), seostatakse 2,4 korda suurema atorvastatiini ekspositsiooniga (AUC) kui inimestel, kellel sellist genotüüpi ei ole (c.521TT). Samuti võib olla võimalik atorvastatiini geneetiliselt kahjustatud maksa haaratus. Võimalikud tagajärjed efektiivsusele pole teada.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Kaltsiumkarbonaat  
Mikrokristalliline tselluloos  
Laktoosmonohüdraat  
Naatriumkroskarmelloos  
Polüsorbaat 80  
Hüdroksüpropüültselluloos  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate

Õhuke polümeerikate:  
Hüpromelloos  
Makrogool 8000  
Titaandioksiid (E171)  
Talk

Simetikooni emulsioon:

Simetikoon  
Stearaatide emulgaatorid (polüsorbaat 65, makrogoolstearaat 400, glütseroolmonostearaat 40-55)  
Paksendajad (metüültselluloos, ksantaankummi)  
Bensoehape (E210)  
Sorbiinhape  
Väävelhape

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Blistrid koosnevad polüamiidist/alumiiniumfooliumist/polüvinüülkloriidist valmistatud vormitud fooliumist ja alumiiniumfooliumist/vinüülist kuumkaetud toetusest.  
Pudel on valmistatud HDPE plastikust ja sisaldab kuivatusainet. Pudel on kaetud „pigista ja keera“ lastekindla korgiga.

Blisterpakend sisaldab 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Haiglapakend sisaldab 50, 84, 100, 200 (10 x 20) või 500 õhukese polümeerikattega tabletti.  
HDPE-pudel sisaldab 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Sortis 10 mg: 205698  
Sortis 20 mg: 205798  
Sortis 40 mg: 205898  
Sortis 80 mg: 423003

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

Sortis 10 mg: 19.06.1998  
Sortis 20 mg: 19.06.1998  
Sortis 40 mg: 19.06.1998  
Sortis 80 mg: 03.10.2003  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 17.09.2015

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Jaanuar 2022