

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atorvastatin Zentiva 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Atorvastatin Zentiva 20 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Atorvastatin Zentiva 80 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg atorvastatiini (atorvastatiinkaltsiumtrihüdraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 11,990 mg laktoosmonohüdraati.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg atorvastatiini (atorvastatiinkaltsiumtrihüdraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 23,980 mg laktoosmonohüdraati.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg atorvastatiini (atorvastatiinkaltsiumtrihüdraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 95,920 mg laktoosmonohüdraati.

INN. *Atorvastatinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Atorvastatin Zentiva 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid: valged või valkjad, ümmargused, kaksikkumerad tabletid. Tableti diameeter on ligikaudu 6 mm.

Atorvastatin Zentiva 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid: kollakad, ümmargused, kaksikkumerad tabletid. Tableti diameeter on ligikaudu 8 mm.

Atorvastatin Zentiva 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid: kollakas-oranžid, ümmargused, kaksikkumerad tabletid. Tableti diameeter on ligikaudu 12 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hüperkolesteroleemia

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

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

Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Enne ravi alustamist Atorvastatin Zentiva'ga peab patsient olema standardsel kolesteroolisisaldust vähendaval dieedil, mis peab jätkuma kogu Atorvastatin Zentiva-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 järel. Maksimaalne annus on 80 mg üks kord ööpäevas.

Primaarne hüperkolesteroleemia ja kombineeritud (segatüüpi) hüperlipideemia

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

Heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

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

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

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

Atorvastatin Zentiva't tuleb kasutada ettevaatusega maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Atorvastatin Zentiva on vastunäidustatud patsientidel, kellel on aktiivne maksahaigus (vt lõik 4.3).

Eakad

Ravimi efektiivsus ja ohutus üle 70-aastastel patsientidel on soovitatava annustamise juures sama 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. Antud 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

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

Võtmine koos teiste ravimitega

Atorvastatiini koos C hepatiidi vastaste ravimite elbasviiri/grasopreviiriga võtvatel patsientidel ei tohi atorvastatiini annus ületada 20 mg ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Atorvastatiin Zentiva on vastunäidustatud järgmistel patsientidel:

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Toime maksale

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

Atorvastatiin Zentiva't tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kes tarbivad suurtes kogustes alkoholi ja/või kellel on varem esinenud maksahaigus.

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

Insuldi alatüüpide hilisem analüüs ilma südame koronaarhaiguseta (*Coronary Heart Disease, CHD*) patsientidel, kellel oli hiljuti olnud insult või transitoorne isheemia atakk (*transient ischemic attack, TIA*), näitas, et võrreldes platseeboga esines hemorraagilist insulti rohkem neil, kellel alustati ravi 80 mg atorvastatiiniga. Suurenenud risk oli eriti märgatav patsientidel, 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 skeletilihastele

Nagu teisedki HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, võib atorvastatiin harvadel juhtudel mõjutada skeletilihaseid ning põhjustada müalgiat, müosiiti ja müopaatiat, mis harvadel juhtudel võib üle minna rabdomüolüüsiks, potsentsiaalselt eluohtlikuks seisundiks, mida iseloomustavad märgatavalt tõusnud kreatiinkinaasi (*creatine kinase*, CK) tasemed (>10 korda üle normi ülemise piiri), müoglobineemia ja müoglobinuuria, 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 kreatiinkinaasi sisalduse tõus vereseerumis, mis püsivad ka pärast statiinravi lõpetamist.

Enne ravi algust

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

- neerukahjustus
- hüpötüreoidism
- pärilike lihashaiguste esinemine isiklikus või perekonna anamneesis
- varem esinenud lihastoksilisus statiinide või fibraatide kasutamisel
- varasem maksahaigus ja/või kui tarbitakse suurtes kogustes alkoholi
- eakatel patsientidel (>70-aastased) tuleb rabdomüolüüsi soodustavate faktorite olemasolu korral samuti kaaluda CK määramise vajadust
- olukordades, 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 lihasvalu, lihaskrambid või nõrkus, eriti kui sellega kaasneb halb enesetunne või palavik.
- Kui sellised sümptomid tekivad patsiendil atorvastatiin-ravi ajal, tuleb määrata CK sisaldus. Kui leitakse, et CK sisaldus on oluliselt suurenenud (> 5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb ravi katkestada.
- Kui lihassümptomid on tõsised ja häirivad igapäevaelu, tuleb kaaluda ravi katkestamist, isegi kui CK sisaldus on ≤ 5 korda üle normi ülemise piiri.
- Kui sümptomid taanduvad ja CK tasemed normaliseeruvad, 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 ja HIV-proteaasi inhibiitorid, sh ritonaviir, lopinaviir, atasanaviir, indinaviir, darunaviir, tipranaviir/ritonaviir jne). Müoopaatia risk võib suureneka ka gemfibrosiili ja teiste fibraatide, C hepatiidi vastaste ravimite (HCV) (botsepreviir, telapreviir, elbasviir/grasopreviir), erütromütsiini, niatsiini või esetimiibi 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 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 fusidiinhapperavi lõpetamisest. Patsientidel, kellel peetakse ravi süsteemse fusidiinhappesega möödapääsmatuks, tuleb statiinravi peatada kogu fusidiinhapperavi 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 lihaskrampide, 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 Atorvastatin Zentiva ja fusidiinhappe koosmanustamist kaaluda iga haigusjuhu puhul eraldi ja hoolika meditsiinilise järelevalve all.

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).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

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

Diabeet

On mõningaid viiteid, et statiinid kui ravimrühm võivad suurendada vere glükoosisaldust ja mõnedel kõrge diabeediriskiga patsientidel võib tekkida hüperglükeemia, mille puhul on vajalik regulaarne diabeedi ravi. See ei ole siiski statiinravi lõpetamise põhjuseks, sest statiinid vähendavad omakorda vaskulaarseid riske, mis kaalub üles diabeediriski. Riskipatsiente (kellel on glükoosisaldus tühja kõhuga 5,6...6,9 mmol/l, kehamassiindeks > 30 kg/m², triglütseriidide sisalduse tõus, hüpertensioon) tuleb nii kliiniliselt kui biokeemiliselt jälgida vastavalt kehtivatele kohalikele ravijuhistele.

Abiained

Atorvastatin Zentiva sisaldab laktoosmonohüdraati. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, täielik laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegselt kasutatud ravimite mõju atorvastatiinile

Atorvastatiin metaboliseerub tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) vahendusel ja on maksa transportvalkude, orgaanilise anioone-transportiva polüpeptiidi 1B1 (OATP1B1) ja 1B3 (OATP1B3)

substraadiks. Atorvastatiini metaboliidid on OATP1B1 substraadid. Atorvastatiin on tuvastatud ka kui multiravimi resistentse valgu 1 (MDR1) ja rinnanäärmevähile resistentse valgu (BCRP) substraat, mis võib piirata atorvastatiini imendumist seedetraktist ning sapikliirensit (vt lõik 5.2). CYP3A4 või transportvalke inhibeerivate ravimite samaaegne manustamine võib põhjustada atorvastatiini plasmakontsentratsiooni suurenemist ja suurendada müopaatia riski. Risk võib samuti suurenedada atorvastatiini samaaegsel manustamisel koos teiste ravimitega, millel on võime indutseerida müopaatiat, 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 viirustevastased ravimid HCV raviks (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. Soovitav on patsiendi vastav kliiniline jälgimine (vt tabel 1).

Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid (nt erütromütsiin, diltiaseem, verapamiil ja flukonasool) võivad atorvastatiini plasmakontsentratsioone 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 märkimisväärsel vähenemisega. Rifampitsiini toime atorvastatiini kontsentratsioonile maksarakkudes ei ole siiski teada ja kui samaaegset manustamist vältida ei saa, tuleb ravimi tõhusust patsientidel hoolikalt jälgida.

Transportvalkude inhibiitorid

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

Gemfibrosiil/fibraadid

Monoteraapiat fibraatidega seostatakse aeg-ajalt lihaskoe kahjustuste, sh rbdomüolüüsi tekkimisega. Nende nähtude tekkeoht võib fibraatide ja atorvastatiini samaaegsel kasutamisel suurenedada. 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 lihaskoe kahjustuste, sh rbdomüolüüsi tekkimisega. Esetimiibi ja atorvastatiini samaaegsel kasutamisel võib nende nähtude tekkeoht seega suurenedada. Soovitav on nende patsientide sobiv kliiniline jälgimine.

Kolestipool

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

Fusidiinhape

Müopaatia, sh rabdomüolüüsi tekkerisk võib süsteemse fusidiinhappe ja statiinide koosmanustamisel suurenedada. 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 atorvastatiini ravi kogu fusidiinhapperavi 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

Atorvastatiini kasutamisel koos suukaudsete rasestumisvastaste preparaatidega suureneb noretindrooni ja etüüülöstradioli 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. Lastel 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 ^{&}	Kliiniline soovitus [#]
Gletsapreviir 400 mg üks kord ööpäevas/pibrentasviir 120 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	8,3	Manustamine koos 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 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, on soovitatav kasutada väiksemaid atorvastatiini säilitusannuseid. Kui atorvastatiini annus ületab 20 mg, on soovitatav neid patsiente kliiniliselt jälgida.
Klaritromütsiin 500 mg kaks korda ööpäevas, 9 päeva	80 mg üks kord ööpäevas, 8 päeva	4,5	
Sakvინaviir 400 mg kaks korda ööpäevas/ritonaviir 300 mg kaks korda ööpäevas (alates päevast 5...7, suurendatud kuni 400 mg kaks korda ööpäevas 8. päeval), päevad 4...18, 30 min pärast atorvastatiini annust	40 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	3,9	Kui samaaegne manustamine koos atorvastatiiniga on vajalik, on soovitatav kasutada väiksemaid atorvastatiini säilitusannuseid. Kui atorvastatiini annus ületab 40 mg, on soovitatav neid patsiente kliiniliselt jälgida.
Darunaviir 300 mg kaks korda ööpäevas/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 9 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	3,4	
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	Manustamisel koos elbasviiri või grasopreviiri sisaldavate ravimitega ei tohi atorvastatiini annus ületada 20 mg ööpäevas.
Nelfinaviir 1250 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 28 päeva	1,74	Ei ole konkreetseid soovitusi.
Greipfruudi mahl, 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 diltiaseemiga ravi 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, 28 nädalat	40 mg üks kord ööpäevas, 28 nädalat	0,74**	Ei ole konkreetseid soovitusi.
Antatsiidi suspensioon (magneesium- ja alumiiniumhüdrosiidid), 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 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 toimed samaaegselt manustatud ravimite farmakokineetikale

Atorvastatiin ja annustamisskeem	Samaaegselt manustatud ravim		
	Ravim/annus (mg)	AUC suhtarv ^{&}	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 - etüüülöstradiool 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 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 tõhusat rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.3).

Rasedus

Atorvastatin Zentiva on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3). Atorvastatiini ohutus raseduse ajal ei ole veel 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. Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (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 hüperkolsteroleemiaga seotud pikaajalisele riskile.

Nendel põhjustel ei tohi Atorvastatin Zentiva't kasutada naistel, kes on rasedad, soovivad rasestuda või kahtlustavad rasedust. Ravi Atorvastatin Zentiva'ga 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 rinnapiimas võrdsed (vt lõik 5.3). Potentsiaalselt tõsiste kõrvaltoimete tekkimise tõttu ei tohi naised, kes võtavad Atorvastatin Zentiva't lapsi rinnaga toita (vt lõik 4.3). Atorvastatiin on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Atorvastatin Zentiva mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

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

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

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

Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage: nasofarüngiit.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv: trombotsütopeenia.

Immuunsüsteemi häired

Sage: allergilised reaktsioonid.

Väga harv: anafülaksia.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: hüperglükeemia.

Aeg-ajalt: hüpoglükeemia, kehakaalu tõus, anoreksia.

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: luupainajad, unetus.

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu.

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

Harv: perifeerne neuropaatia.

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: nägemise ähmastumine.

Harv: nägemishäired.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: tinnitus.

Väga harv: kuulmislangus.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: kõri-neelu valu, ninaverejooks.

Seedetrakti häired

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

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

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: hepatiit.

Harv: kolestaas.

Väga harv: maksapuudulikkus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

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

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

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

Aeg-ajalt: kaelavalu, lihasväsimus.

Harv: müopaatia, müosiit, rabdomüolüüs, lihasrebend, tendopaatia, mis mõnikord komplitseeruvad kõõluserebendiks.

Väga harv: luupuse-laadne sündroom.

Teadmata: immuunvahendatud nekrootiline 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, kurnatus, palavik.

Uuringud

Sage: maksanäitajate kõrvalekalded, kreatiinkinaaside taseme tõus veres.

Aeg-ajalt: leukotsüütide esinemine uriinis.

Sarnaselt teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamisega on ka atorvastatiini raviga täheldatud seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemist. Need olid tavaliselt kerged ja mööduvad ega vajanud ravi katkestamist. Kliiniliselt oluline (> 3 korda üle normi ülemise piiri) seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemine esines 0,8% atorvastatiini saanud patsientidest. Need suurenemised olid annusest sõltuvad ja kõikidel patsientidel mööduvad.

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

Lapsed

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 ei täheldatud. 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.

Järgmiseid kõrvaltoimeid on täheldatud mõnede statiinidega:

- seksuaalfunktsioonihäired,
- depressioon,
- üksikjuhtudel interstitsiaalne kopsuhaigus, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4),
- suhkurtõbi: esinemissagedus sõltub riskifaktorite olemasolust või nende puudumisest (vere glükoosisisaldus tühja kõhuga $\geq 5,6$ mmol/l, kehamassiindeks > 30 kg/m², triglütseriidide sisalduse tõus, anamneesis hüpertensioon).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Atorvastatin Zentiva üleannustamise puhul ei ole spetsiifilist ravi. Kui peaks esinema üleannustamine, tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajadusel rakendada toetavaid meetmeid. Jälgida tuleb

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

Atorvastatiin alandab kolesterooli kontsentratsiooni plasmas ja lipoproteiinide kontsentratsiooni seerumis, inhibeerides HMG-CoA reduktaasi ja seeläbi 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, millele lisandub soodne toime tsirkuleerivate LDL-partiklite kvaliteedile. 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 üldkolesterooli (30%...46%), LDL-C (41%...61%), apolipoproteiini B (34%...50%) ja triglütseriidide taset (14%...33%) ning suurendab samal ajal HDL-C ja apolipoproteiini A-I kontsentratsiooni. Need tulemused on ühesugused nii heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga kui ka hüperkolesteroleemia mitteperekondlike vormidega ja segatüüpi hüperlipideemiaga patsientidel, samuti insuliinsõltumatu suhkurtõvega patsientidel.

On tõestatud, et üldkolesterooli, LDL-C ja apolipoproteiini B kontsentratsiooni alanemine 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 lipiidide intensiivse langetamise toimet 80 mg atorvastatiiniga ja lipiidide standardse langetamise toimet 40 mg pravastatiiniga koronaarateroskleroosile südame isheemiatõvega patsientidel intravaskulaarse ultraheliuuringuga (*intravascular ultrasound*, IVUS), angiograafia ajal. Selles randomiseeritud topelpimedas 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 ateroosi mahus (primaarne uuringu kriteerium) oli -0,4% (p=0,98) atorvastatiinirühmas ja +2,7% (p=0,001) pravastatiinirühmas (n=249).

Võrreldes pravastatiiniga olid atorvastatiini toimed statistiliselt olulised ($p=0,02$). Lipiidide intensiivse langetamise toimet kardiovaskulaarsetele tulemusnäitajatele (st revaskulariseerimise vajadus, mittefataalne müokardiinfarkt, koronaarne surm) selles uuringus ei vaadeldud.

Atorvastatiinirühmas vähenes LDL-C keskmise väärtuseni $2,04 \text{ mmol/l} \pm 0,8$ ($78,9 \text{ mg/dl} \pm 30$) algsest väärtusest $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 28$) ning pravastatiinirühmas vähenes LDL-C keskmise väärtuseni $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($110 \text{ mg/dl} \pm 26$) algsest väärtusest $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 26$) ($p<0,0001$). Atorvastatiin langetas oluliselt ka keskmist üldkolesterooli (*total cholesterol*, TC) taset $34,1\%$ (pravastatiin: $-18,4\%$, $p<0,0001$), keskmist TG taset 20% (pravastatiin: $-6,8\%$, $p<0,0009$) ja keskmist apolipoproteiin B taset $39,1\%$ (pravastatiin: $-22,0\%$, $p<0,0001$). Atorvastatiin tõstis keskmist HDL-C taset $2,9\%$ võrra (pravastatiin: $+5,6\%$, p =ei ole oluline). Atorvastatiinirühmas esines keskmise 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.

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

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

Kardiovaskulaarse haiguse ennetamine

Atorvastatiini toimet fataalsele ja mittefataalsele südame isheemiatõvele hinnati randomiseeritud topelpimedas platseeboga kontrollitud uuringus *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm* (ASCOT-LLA). Patsiendid olid hüpertensiivsed, vanuses $40\text{...}79$ aastat, kes ei olnud varem põdenud müokardiinfarkti ega saanud stenokardiaravi ja kelle TC tase oli $\leq 6,5 \text{ mmol/l}$ (251 mg/dl). Kõikidel patsientidel oli vähemalt kolm järgmistest eelnevalt määratletud kardiovaskulaarsetest riskifaktoritest: meessugu, vanus ≥ 55 aastat, suitsetamine, diabeet, enneaegse südame isheemiatõve (CHD) esinemine esimese astme sugulasel, TC : HDL-C >6 , perifeersetes veresoontes 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 atenooloolil põhineva skeemi järgi) ja kas atorvastatiini 10 mg ööpäevas ($n=5168$) või platseebot ($n=5137$).

Atorvastatiini toime absoluutse ja suhtelise riski vähendamisel oli järgmine:

Sündmus	Suhtelise riski vähenemine (%)	Sündmuste arv (atorvastatiin vs platseebo)	Absoluutse riski vähenemine ¹ (%)	p-väärtus
Fataalne CHD pluss mittefataalne MI	36%	100 vs 154	1,1%	0,0005

Üldised kardiovaskulaarsed sündmused ja revaskularisatsiooniprotseduurid	20%	389 vs 483	1,9%	0,0008
Üldised koronaarsed sündmused	29%	178 vs 247	1,4%	0,0006

¹ 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 ei saadud tuvastada 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 atenolooliga (HR 0,83 (0,59...1,17), $p=0,287$).

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

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

Atorvastatiini toime absoluutse ja suhtelise riski vähendamisel oli järgmine:

Sündmus	Suhtelise riski vähenemine (%)	Sündmuste arv (atorvastatiin vs platseebo)	Absoluutse riski vähenemine ¹ (%)	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

¹ 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 suremuse määrale (82 surmajuhtumit platseeborühmas vs 61 surmajuhtumit atorvastatiinirühmas; $p=0,0592$).

Korduv insult

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

Patsientide alagrupis, kellel oli hemorraagiline insult esinenud enne uuringusse kaasamist, oli atorvastatiini puhul üldsuresus 15,6% (7/45) ja platseebo puhul 10,4% (5/48). Patsientide alagrupis, kellel oli lakunaarne ajuinfarkt esinenud enne uuringusse arvamist, oli atorvastatiini puhul üldsuresus 10,9% (77/708) ja platseebo puhul 9,1% (64/701).

Lapsed

Heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia lastel vanuses 6...17 aastat

8-nädalane avatud uuring atorvastatiini farmakokineetika, farmakodünaamika, ohutuse ja talutavuse hindamiseks viidi läbi lastel ja noorukitel, kellel esines geneetiliselt kinnitatud heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia ja kelle esialgne LDL-C oli ≥ 4 mmol/l. Kokku osales uuringus 39 last ja noorukit vanuses 6...17 aastat. Kohorti A kuulus 15 last vanuses 6...12 aastat Tanneri staadiumiga 1. Kohorti B kuulus 24 last vanuses 10...17 aastat Tanneri staadiumiga ≥ 2 .

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

Keskised 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 ≥ 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, kehamassiindeks, 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 kehamassiindeksile ei vanuse ega soo lõikes.

Tabel 3: Atorvastatiini lipiididesisaldust alandav toime heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga teismelistel poistel ja tüdrukutel (mmol/l)						
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 kolesterool-C; HDL-C = kõrge tihedusega kolesterool-C; TG = triglütseriidid; Apo B = apolipoproteiin B; „36. kuu/ET“ hõlmas viimase visiidi andmed neil patsientidel, kes lõpetasid osalemise enne plaanilist 36. kuu ajapunkti, ning samuti kogu 36 kuu andmed 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 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 üldkolesterooli, LDL-C, triglütseriidide ja apolipoproteiin B sisaldust plasmas 26-nädalase topeltpimedas faasi jooksul. Keskmine saavutatud LDL-C väärtus oli 3,38 mmol/l (ulatus: 1,81...6,26 mmol/l) atorvastatiinirühmas võrreldes 5,91 mmol/l-ga (ulatus: 3,93...9,96 mmol/l) platseeborühmas 26-nädalase topeltpimedas faasi jooksul.

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

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

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

Euroopa Ravimiamet 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 plasmakontsentratsioon (C_{max}) saabub 1...2 tunni jooksul. Imendumise määr suureneb proportsionaalselt atorvastatiini annusega. Pärast suukaudset manustamist on biosaadavus atorvastatiini õhukese polümeerikattega tablettidest 95...99%, võrreldes suukaudse lahusega. Atorvastatiini absoluutne biosaadavus on ligikaudu 12% ja HMG-CoA reduktaasi inhibiitori 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 liitrit. 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 aktiivsetele metaboliitidele.

Eritumine

Atorvastatiin elimineeritakse pärast hepaatilist ja/või ekstrahepaatilist metaboliseerumist peamiselt sapiga. Kuid atorvastatiini enterohepaatiline retsirkulatsioon on ebaoluline. Atorvastatiini keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg inimestel on ligikaudu 14 tundi. HMG-CoA reduktaasi inhibeeriva toime poolväärtusaeg on aktiivsete metaboliitide tõttu ligikaudu 20...30 tundi. Atorvastatiin on maksa transportvalkude, orgaanilise anioone-transportiva polüpeptiidi 1B1 (OATP1B1) ja 1B3 (OATP1B3) substraadiks. Atorvastatiini metaboliidid on OATP1B1 substraadid. Atorvastatiin on tuvastatud ka kui multiravimi resistentse valgu 1 (MDR1) ja rinnanäärmevähile resistentse valgu (BCRP) substraat, mis võib piirata atorvastatiini imendumist seedetraktist ning sapikliirensit.

Eripopulatsioonid

Eakad

Atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid on tervetel eakatel suuremad kui noortel täiskasvanutel, kuid toime lipiididele oli võrreldav toimega nooremale patsientide populatsioonile.

Lapsed

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

Sugu

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

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

SLCO1B1 polümorfism

Kõigi HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (sh atorvastatiin) haaramine maksarakkudesse sõltub transporterist OATP1B1. SLCO1B1 polümorfismiga patsientidel on risk atorvastatiini suurenenud ekspositsiooniks, mis võib viia raskemalolevate 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). Sellistel patsientidel on samuti 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 $AUC_{0-24\text{ h}}$, 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 atorvastatiin või tema metaboliidid erituvad inimese rinnapiima.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sisu

Kaltsiumkarbonaat

Mikrokristalliline tselluloos (E 460)

Laktoosmonohüdraat

Väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos

Povidoon K12

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat (E 572)

Kate

Hüpromelloos (E 464)

Makrogool 6000

Titaandioksiid (E 171)

Talk
Kollane raudoksiid (E 172)
Laktoosmonohüdraat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/Al/PVC//Al blister

Pakendi suurused:

10 mg: 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 või 200 õhukese polümeerikattega tabletti.

20 mg: 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 või 200 õhukese polümeerikattega tabletti.

80 mg: 7, 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 või 200 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Praha 10

Dolní Mecholupy

Tšehhi

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Atorvastatin Zentiva 10 mg: 868215

Atorvastatin Zentiva 20 mg: 868015

Atorvastatin Zentiva 80 mg: 868115

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.03.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.11.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2020