

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atorvastatin Accord 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Atorvastatin Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Atorvastatin Accord 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

INN. *Atorvastatinum*

#### Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks Atorvastatin Accord 10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 23,38 mg laktoosmonohüdraati.  
Üks Atorvastatin Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 46,76 mg laktoosmonohüdraati.  
Üks Atorvastatin Accord 40 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 93,52 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Atorvastatin Accord 10 mg õhukese polümeerikattega tablett:

Valge kuni peaaegu valge, ümmargune, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett diameetriga ligikaudu 5,6 mm, mille ühel küljel on pimetrükk "FU1" ja teine külg on sile.

Atorvastatin Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tablett:

Valge kuni peaaegu valge, ümmargune, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett diameetriga ligikaudu 7,1 mm, mille ühel küljel on pimetrükk "FU2" ja teine külg on sile.

Atorvastatin Accord 40 mg õhukese polümeerikattega tablett:

Valge kuni peaaegu valge, ümmargune, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett diameetriga ligikaudu 9,6 mm, mille ühel küljel on pimetrükk "FU3" ja teine külg on sile.

### 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 Accord'iga peab patsient olema standardsel kolesteroolisisaldust langetaval dieedil, mis peab jätkuma kogu Atorvastatin Accord'i ravi jooksul.

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

Tavaline algannus on 10 mg üks kord ööpäevas. Annust võib muuta 4 nädala või pikemate intervallide järel. Maksimaalne annus on 80 mg üks kord ööpäevas.

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

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

#### Heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

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

#### Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

Saadaval on ainult piiratud andmed (vt lõik 5.1).

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

#### Kardiovaskulaarse tüsistuse ennetamine

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

#### Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 4.4).

#### Maksakahjustus

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

### Koosmanustamine muude ravimitega

Patsientidel, kes võtavad atorvastatiini koos C-hepatiidi viiruse vastaste ravimite elbasviiri/grasopreviiri või tsütomegaloviiruse nakkuse profülaktikaks letermoviiri, 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).

### Kasutamine eakatel patsientidel

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

### Kasutamine lastel

#### *Hüperkolesteroleemia:*

Ravimit võivad lastele määrata ainult arstid, kellel on kogemusi laste hüperlipideemia ravis. Patsientidel tuleb ravi edukust regulaarselt uuesti hinnata.

10-aastastele ja vanematele heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidele on atorvastatiini soovitatav algannus 10 mg ööpäevas (vt lõik 5.1). Sõltuvalt patsiendi ravivastusest ja taluvusest võib annust suurendada kuni 80 mg-ni ööpäevas. Annust tuleb individuaalselt kohaldada vastavalt soovitud ravi eesmärgile. Annuse tiitrimise vahe peab olema 4 nädalat või rohkem. Annuse tiitrimist kuni 80 mg-ni ööpäevas toetavad täiskasvanutel saadud uuringu andmed ja heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga laste kliiniliste uuringute piiratud andmed (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Avatud kliinilistes uuringutes saadud ohutus- ja efektiivsusandmed ravimi kasutamise kohta heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel vanuses 6...10 aastat on piiratud. Atorvastatiin ei ole näidustatud alla 10-aastaste patsientide raviks. Olemasolevad andmed on toodud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta pole võimalik teha.

Selle populatsiooni jaoks võivad olla sobivamad muud ravimvormid/tugevused.

### Manustamisviis

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

## **4.3 Vastunäidustused**

Atorvastatin Accord on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb:

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes,
- äge maksahaigus või ebaselge põhjusega seerumi transaminaaside aktiivsuse püsiv tõus, mis ületab 3 korda normi ülemise piiri,
- keda ravitakse C-hepatiidi viiruse vastaste ravimite gletsapreviiri/pibrentasviiriga,
- raseduse ajal, rinnaga toitmise ajal ja fertiilses eas naised, kes ei kasuta tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Toimed maksale

Enne ravi alustamist ning perioodiliselt ravi käigus tuleb kontrollida maksafunktsiooni näitajaid. Patsientidel, kellel tekivad maksakahjustusele viitavad nähud või sümptomid, tuleb kohe kontrollida maksafunktsiooni näitajaid. Transaminaaside aktiivsuse tõusu korral tuleb patsienti jälgida kuni vastavate analüüside normaliseerumiseni. Kui transaminaaside aktiivsuse tõus püsib 3 või enam korda üle normi ülemise piiri, on näidustatud annuse vähendamine või Atorvastatin Accord-ravi katkestamine

(vt lõik 4.8).

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

#### Toimed skeletilihastele

Nagu teisedki HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, võib atorvastatiin harvadel juhtudel mõjutada lihaseid ning põhjustada müalgiaid, müosiiti ja müopaatiaid, mis võib üle minna rhabdomyolüüsiks, potentsiaalselt eluohtlikuks seisundiks, mida iseloomustavad märgatavalt tõusnud kreatiinkinaasi (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 müopaatiaid püsiv proksimaalsete lihaste nõrkus ja kreatiinkinaasi sisalduse tõus vereseerumis, mis püsivad ka pärast statiinravi lõpetamist.

#### Enne ravi

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

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

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

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

#### Kreatiinkinaasi määramine

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

### Ravi ajal

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

### Samaaegne ravi teiste ravimitega

Rdbdomüolüüsi tekkimise risk suureneb atorvastatiini kasutamisel 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 kaasa arvatud ritonaviir, lopinaviir, atasanaviir, indinaviir, darunaviir, tipranaviir/ritonaviir ja teised). Müopaatia tekkeoht võib suurened ka samaaegsel gemfibrosiili ja teiste fibriinhappe derivaatide, C-hepatiidi viiruse vastaste ravimite (botsepreviiri, telapreviiri, elbasviir/grasopreviir) erütromütsiini, niatsiini või esetimiibi samaaegsel manustamisel.

Võimalusel tuleb nende ravimite manustamise asemel kaaluda alternatiivseid (koostoime puudub) ravimeetodeid.

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 puhul kaaluda atorvastatiini madalama algannuse kasutamist ning soovitatav on nende patsientide asjakohane kliiniline jälgimine (vt lõik 4.5).

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

Ravi statiinidega võib uuesti alustada pärast seitsme päeva möödumist viimasest fusidiinhappe annusest. Erandolukordades, kus pikaajaline süsteemne ravi fusidiinhappega on vajalik, nt raskete infektsioonide ravi, tuleb Atorvastatin Accord'i ja fusidiinhappe koosmanustamist kaaluda ainult juhupõhiselt ning hoolika meditsiinilise järelvalve all.

### Interstitsiaalne kopsuhaigus

Mõnede statiini kasutamisel on teatatud üksikutest interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest, seda eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.8). Sümptomite hulka võib kuuluda düspnoe, mitteproduktiivne köha ja üldseisundi halvenemine (väsimus, kehakaalu kaotus ja palavik).

Kui patsiendil kahtlustatakse interstitsiaalset kopsuhaigust, tuleb statiinravi lõpetada.

### Suhkurtõbi

Mõned tõendid viitavad sellele, et statiinide klass tõstavad vere glükoosisaldust ning mõningatel patsientidel, kellel on suur oht diabeedi tekkeks, võib põhjustada hüperglükeemiat, mille puhul on vajalik diabeedi ravi. Võrreldes vaskulaarse riski vähenemisega, mis saavutatakse statiinraviga, on see risk vähemtähtis ja seetõttu et tohiks olla statiinravi lõpetamise põhjuseks. Riskigrupi patsiente (tühja

kõhuga glükoos 5,6...6,9 mmol/l, KMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, tõusnud triglütseriidide sisaldus, kõrge vererõhk), tuleb jälgida nii kliiniliselt kui biokeemiliselt vastavalt kohalikele kehtivatele ravijuhistele.

#### Lapsed

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

#### Abiained

Atorvastatin Accord sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit võtta.

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

#### Samaaegselt kasutatud ravimite toime atorvastatiinile

Atorvastatiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) vahendusel ja 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 multiravimiresistentsusega seotud valgu 1 (MDR1) ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat, mis võib piirata atorvastatiini imendumist soolestikus ja sapikliirensit (vt lõik 5.2). Kui atorvastatiini manustatakse koos CYP3A4 või transportvalkude inhibiitoritega, võib atorvastatiini plasmakontsentratsioon suurendada ja müopaatia risk tõusta. Risk võib tõusta ka atorvastatiini koosmanustamisel teiste ravimitega, mis võivad esile kutsuda müopaatiat, nagu fibriinhappe derivaadid ja esetimiib (vt lõik 4.4).

#### CYP3A4 inhibiitorid

On näidatud, et tugevad CYP3A4 inhibiitorid suurendavad atorvastatiini kontsentratsiooni märkimisväärselt (vt tabel 1 ja täpsem teave allpool). Tugevate CYP3A4 inhibiitorite (nt tsüklosporiin, telitromütsiin, klaritromütsiin, delavirdiin, stiripentool, ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, posakonasool, mõned C-hepatiidi viiruse vastased ravimid (nt elbasviir/grasopreviir) ja HIV-proteaasi inhibiitorid kaasa arvatud ritonaviir, lopinaviir, atasanaviir, indinaviir, darunaviir ja teised) samaaegset manustamist tuleks võimalusel vältida. Juhul kui nende ravimite koosmanustamist ei saa vältida, tuleb kaaluda atorvastatiini madalamat alg- ja maksimaalset annust ning vajalik on nende patsientide asjakohane kliiniline jälgimine (vt tabel 1).

Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid (nt erütromütsiin, diltiaseem, verapamiil ja flukonasool) võivad tõsta atorvastatiini plasmakontsentratsiooni (vt tabel 1). Erütromütsiini kasutamine kombinatsioonis statiinidega võib viia müopaatia tekkeriski suurenemisele. Koostoimeuuringuid amiodarooni või verapamiili toime kohta atorvastatiinile pole läbi viidud. Teadaolevalt nii amiodaroon kui verapamiil inhibeervad CYP3A4 aktiivsust ja koosmanustamisel atorvastatiiniga võivad tõsta atorvastatiini plasmakontsentratsiooni. Seetõttu tuleb samaaegsel mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite kasutamisel kaaluda madalamat atorvastatiini maksimaalset annust ja soovitatav on patsiendi asjakohane kliiniline jälgimine. Pärast ravi alustamist inhibeeriava ravimiga või pärast annuse kohandamist on soovitatav asjakohane kliiniline jälgimine.

#### CYP3A4 indutseerijad

Atorvastatiini ja tsütokroom P450 3A indutseerijate (nt efavirens, rifampiin, naistepuna) samaaegne manustamine võib vähendada atorvastatiini plasmakontsentratsiooni erinevas ulatuses. Rifampiini kahetise koostoimemehhanismi tõttu (tsütokroom P450 3A indutseerimine ja maksarakkude tagasihaardetransporterite OATP1B1 inhibeerimine) soovatakse atorvastatiini koos rifampiiniga manustada üheaegselt, sest atorvastatiini hilisem manustamine pärast rifampiini toob kaasa atorvastatiini plasmakontsentratsiooni märkimisväärselt vähenemise. Rifampiini toime atorvastatiini kontsentratsioonile hepatotsüütides on teadmata ja kui samaaegset manustamist ei saa vältida, tuleb patsiente toime tõhususe suhtes hoolikalt jälgida.

### Transporti inhibiitorid

Transportvalkude inhibiitorid (nt tsüklosporiin, letermoviir) võivad suurendada atorvastatiini süsteemset ekspositsiooni (vt tabel 1). Maksa tagasihaardetransporterite inhibeerimise mõju atorvastatiini kontsentratsioonile hepatotsüütides on teadmata. Kui samaaegset manustamist ei saa vältida, on soovitatav annuse vähendamine ja toime tõhususe kliiniline jälgimine (vt tabel 1).

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

### Gemfibrosiil/fibriinhappe derivaadid

Fibraatide monoterapiat seostatakse aeg-ajalt lihastega seotud tüsistustekkimisega, sh rabdomüolüüs. Nende tüsistuste tekkerisk võib suureneada fibriinhappe derivaatide koosmanustamisel atorvastatiiniga. Kui samaaegset manustamist ei saa vältida, tuleb ravieesmärgi saavutamiseks kasutada võimalikult madalaimat atorvastatiini annust ja patsienti tuleb sobivalt jälgida (vt lõik 4.4).

### Esetimiib

Esetimiibi monoterapiat seostatakse lihastega seotud tüsistuste tekkimisega, sh rabdomüolüüs. Esetimiibi ja atorvastatiini samaaegsel kasutamisel võib nende tüsistuste tekkeoht seega suureneada. Soovitatav on nende patsientide asjakohane kliiniline jälgimine.

### Kolestipool

Atorvastatiini manustamisel koos kolestipooliga olid atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid madalamad (atorvastatiini kontsentratsiooni suhe 0,74). Samas oli toime lipiididele atorvastatiini ja kolestipooli koosmanustamisel tugevam kui kummagi ravimi eraldi manustamisel.

### Fusidiinhape

Süsteemse fusidiinhappe manustamisel koos statiinidega võib suureneada müopaatia, sealhulgas rabdomüolüüsi, risk. Selle koostoime aluseks olevat mehhanismi (kas farmakodünaamiline või farmakokineetiline või mõlemad) ei tunta veel. Seda kombinatsiooni saavatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsi tekkest (sh mõned fataalsed juhud).

Kui süsteemne ravi fusidiinhappega on vajalik, tuleb kogu fusidiinhappe ravi ajaks atorvastatiini manustamine katkestada. Vt ka lõik 4.4.

### Kolhitsiin

Kuigi atorvastatiini ja kolhitsiini koostoimeuuringuid ei ole teostatud, on atorvastatiini ja kolhitsiini koosmanustamisel teatatud müopaatia juhtudest, mistõttu tuleb atorvastatiini määramisel koos kolhitsiiniga olla ettevaatlik.

### Atorvastatiini toimed samaaegselt manustatud ravimitele

#### Digoksiin

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

#### Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid

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

#### Varfariin

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

tüüpi antikoagulante, protrombiini aega määrata enne atorvastatiiniga ravi alustamist ja ravi alguses piisava sagedusega, tagamaks, et protrombiini ajas ei esine märkimisväärseid muutusi. Kui stabiilne protrombiini aeg on ükskord dokumenteeritud, võib protrombiini aega jälgida selliste intervallidega, mida tavaliselt soovitatakse kumariin-tüüpi antikoagulante saavatele patsientidele. Kui atorvastatiini annust muudetakse või ravi lõpetatakse, tuleb sama protseduuri korrata. Patsientidel, kes ei võta antikoagulante, ei ole atorvastatiin-ravi seostatud veritsusega või protrombiiniaja muutustega.

### Lapsed

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

### Koostoimed

Tabel 1: Samaaegselt manustatavate ravimite toime atorvastatiini farmakokineetikale.

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



Nelfinaviir 1250 mg 2 korda ööpäevas, 14 päeva	10 mg 1 kord ööpäevas, 28 päeva	1,74	Spetsiifiline soovitus puudub.
Greipfruudimahl, 240 ml 1 kord ööpäevas*	40 mg, ühekordne annus	1,37	Ei ole soovitatav juua suurtes kogustes greipfruudimahla ja võtta atorvastatiini.
Diltiaseem 240 mg 1 kord ööpäevas, 28 päeva	40 mg, ühekordne annus	1,51	Pärast diltiaseemiga ravi alustamist või annuse kohandamist on soovitatav patsientide asjakohane kliiniline jälgimine.
Erütromütsiin 500 mg 4 korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,33	Soovitatav on madalam maksimaalne annus ja patsientide kliiniline jälgimine.
Amlodipiin 10 mg, üksikannusena	80 mg, ühekordne annus	1,18	Spetsiifiline soovitus puudub.
Tsimetidiin 300 mg 4 korda ööpäevas, 2 nädalat	10 mg 1 kord ööpäevas, 2 nädalat	1,00	Spetsiifiline soovitus puudub.
Kolestipool 10 mg 2 korda ööpäevas, 24 nädalat	40 mg 1 kord ööpäevas, 8 nädalat	0,74 korda**	Spetsiifiline soovitus puudub.
Antatsiidi suspensioon (magneesium- ja alumiiniumhüdroksiid), 30 ml 4 korda ööpäevas, 17 päeva	10 mg 1 kord ööpäevas, 15 päeva	0,66	Spetsiifiline soovitus puudub.
Efavirens 600 mg 1 kord ööpäevas, 14 päeva	10 mg 3 päeva	0,59	Spetsiifiline soovitus puudub.
Rifampiin 600 mg 1 kord ööpäevas, 7 päeva (koosmanustatuna)	40 mg, ühekordne annus	1,12	Kui samaaegset manustamist ei saa vältida, on soovitatav manustada atorvastatiini ja rifampiini üheaegselt, koos kliinilise jälgimisega.
Rifampiin 600 mg 1 kord ööpäevas, 5 päeva (eraldi annustena)	40 mg, ühekordne annus	0,20	
Gemfibrosiil 600 mg 2 korda ööpäevas, 7 päeva	40 mg, ühekordne annus	1,35	Soovitatav on madalam algannus ja patsientide kliiniline jälgimine.
Fenofibraat 160 mg 1 kord ööpäevas, 7 päeva	40 mg, ühekordne annus	1,03	Soovitatav on madalam algannus ja patsientide kliiniline jälgimine.
Botsepreviir 800 mg 3 korda ööpäevas, 7 päeva	40 mg, ühekordne annus	2,3	Soovitatav on madalam algannus ja patsientide kliiniline jälgimine. Atorvastatiini ööpäevane annus ei tohi koosmanustamisel botsepreviiriga ületada 20 mg.
Gletsapreviir 400 mg üks kord ööpäevas / pibrentasviir 120 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	10 mg üks kord ööpäevas 7 päeva	8,3	Samaaegne manustamine gletsapreviiri või pibrentasviiri sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

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.

& Ravide suhtarv (samaaegselt manustatav ravim pluss atorvastatiin *versus* atorvastatiini monoterapia).

# Vt lõigud 4.4 ja 4.5 kliiniline olulisus.

\* Sisaldab ühte või enamat komponenti mis inhibeerib CYP3A4 ja võib tõsta plasmakonsentratsiooni ravimitel, mida metaboliseeritakse CYP3A4 poolt. Ühe 240 ml klaasitäie greipfruudimahla joomine vähendab aktiivse ortohüdroksümetaboliidi AUC-d 20,4%. Suurte koguste greipfruudimahla joomine (ligikaudu 1,2 l ööpäevas 5 päeva jooksul) tõstis atorvastatiini AUC-d 2,5 korda ja aktiivsete HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (atorvastatiin ja metaboliidid) AUC-d 1,3 korda.

\*\* Suhe, mis põhineb ühel võetud proovil 8...16 tundi pärast annuse võtmist.

Tabel 2: Atorvastatiini toime samaaegselt manustatavate ravimite farmakokineetikale

Atorvastatiin ja annustamise režiim	Samaaegselt manustatav ravim		
	Ravim/Annus (mg)	Muutus AUC&	Kliiniline soovitus
80 mg 1 kord ööpäevas, 10 päeva	Digoksiin 0,25 mg 1 kord ööpäevas, 20 päeva	1,15	Patsiente kes võtavad digoksiini tuleb asjakohaselt jälgida.
40 mg 1 kord ööpäevas, 22 päeva	Suukaudsed kontratseptiivid 1 kord ööpäevas, 2 kuud - noretindroon 1 mg - etüüülöstradiool 35 mikrogrammi	1,28 1,19	Spetsiifiline soovitus puudub.
80 mg 1 kord ööpäevas, 15 päeva	* Fenasoon, 600 mg ühekordne annus	1,03	Spetsiifiline soovitus puudub.
10 mg, ühekordne annus	Tipranaviir 500 mg kaks korda ööpäevas/ritonaviir 200 mg 2 korda ööpäevas, 7 päeva	1,08	Spetsiifiline soovitus puudub.
10 mg 1 kord ööpäevas, 4 päeva	Fosamprenaviir 1400 mg 2 korda ööpäevas, 14 päeva	0,73	Spetsiifiline soovitus puudub.
10 mg 1 kord ööpäevas, 4 päeva	Fosamprenaviir 700 mg 2 korda ööpäevas/ritonaviir 100 mg 2 korda ööpäevas, 14 päeva	0,99	Spetsiifiline soovitus puudub.

& Ravide suhtarv (samaaegselt manustatav ravim pluss atorvastatiin *versus* atorvastatiini monoterapia).

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

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Fertiilses eas naised

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

### Rasedus

Atorvastatin Accord on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ohutus rasedatel naistel ei ole tõestatud. Kontrollitud kliinilisi uuringuid atorvastatiiniga ei ole rasedatel läbi viidud. Harva on teatatud kaasasündinud anomaaliate tekkest peale intrauteriinset kokkupuudet HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega. Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

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

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

### Imetamine

Ei ole teada, kas atorvastatiin või tema metaboliidid imenduvad inimese rinnapiima. Rottidel on atorvastatiini plasmakontsentratsioon ja tema aktiivsed metaboliidid sarnased sellele, mis on piimas (vt lõik 5.3). Tõsiste kõrvaltoimete võimaliku ohu tõttu ei tohi naised, kes võtavad Atorvastatin Accord'i oma imikuid imetada (vt lõik 4.3). Atorvastatiin on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### Fertiilsus

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

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Atorvastatin Accord mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Atorvastatiini platseebokontrolliga kliiniliste uuringute andmebaasi kuulub 16 066 patsienti (8755 atorvastatiini, 7311 platseebo rühmas), kes said ravi keskmiselt 53 nädala jooksul. Kõrvaltoimete tõttu katkestas 5,2% patsientidest ravi atorvastatiiniga ja 4,0% patsientidest platseeboga.

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

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

### Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage: nasofarüngiit.

### Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv: trombotsütopeenia.

### Immuunsüsteemi häired

Sage: allergilised reaktsioonid.

Väga harv: anafülaksia.

### Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: hüperglükeemia.

Aeg-ajalt: hüperglükeemia, kehakaalu tõus, 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: farüngolarüngeaalne valu, ninaverejooks.

#### Seedetrakti häired

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

Aeg-ajalt: oksendamine, üla- ja alakõhu valu, rõhatused, pankreatiit.

#### Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: hepatiit.

Harv: kolestaas.

Väga harv: maksapuudulikkus.

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

Harv: angioneurootiline turse, bulloosne dermatiit, sh multiformne 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, tendinopaatia, mõnikord koos rebendiga.

Esinemissagedus teadmata: immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseeriv müopaatia (vt lõik 4.4).

Väga harv: luupusesarnane sündroom

#### 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: maksafunktsiooni analüüsides kõrvalekalded, kreatiinkinaasi taseme tõus veres.

Aeg-ajalt: leukotsüütide esinemine uriinis.

Sarnaselt teistele HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritele, on ka atorvastatiiniga ravitud patsientidel täheldatud seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemist. Need muutused olid tavaliselt kerged ja mööduvad ega vajanud ravi katkestamist. Kliiniliselt oluline (>3 korda üle normi ülemise piiri) seerumi transaminaaside aktiivsuse tõus esines 0,8%-l atorvastatiiniga ravitud patsientidest. See suurenemine oli annusest sõltuv ja kõikidel patsientidel mööduv.

2,5% patsientidest, kellele kliinilistes uuringutes manustati atorvastiini, 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

Atorvastatiinravi saanud lastel vanuses 10...17 aastat oli kõrvaltoimete profiil üldiselt sarnane platseeboga ravitud patsientide omaga. Kõige levinumad kõrvaltoimed mõlemas rühmas olid infektsioonid, sõltumata põhjusliku seose hinnangust. 3-aastases uuringus, mis tugines üldise küpsemise ja arengu hindamisele, Tanneri staadiumi hindamisele ning pikkuse ja kehakaalu mõõtmisele, ei täheldatud kliiniliselt olulist mõju kasvule ja seksuaalsele küpsemisele. Ohutuse ja talutavuse profiil lastel oli sarnane täiskasvanute teadaolevale atorvastatiini ohutusprofiilile.

Kliinilise ohutuse andmebaasis sisalduvad andmed 250 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:

- Seksuaalfunktsiooni häired
- Depressioon
- Üksikjuhtudel interstitsiaalne kopsuhaigus, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4).
- Suhkurtõbi: esinemissagedus sõltub riskifaktorite esinemisest või nende puudumisest (tühja kõhuga vere glükoosisisaldus  $\geq 5,6$  mmol/l, KMI  $> 30$  kg/ m<sup>2</sup>, tõusnud triglütseriidide sisaldus, 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 kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

Atorvastatiin on HMG-CoA reduktaasi selektiivne konkureeriv inhibiitor. HMG-CoA reduktaas on ensüüm, mis reguleerib 3-hüdroksü-3-metüülglutarüülkoensüümi A mevalonaadiks (steroolide, sh kolesterool, eelühend) 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 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 LDLpartiklite 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 samal ajal suurendab erinevalt HDL-C ja apolipoproteiin A-1 kontsentratsiooni. Need tulemused on ühesugused nii heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga kui ka hüperkolesteroleemia mitteperekondlike vormidega ja segatüüpi hüperlipideemiaga patsientidel, samuti insuliinsõltumatu suhkurtõvega patsientidel.

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

#### Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

8 nädalases avatud mitmekeskuselises ravimi tasuta kasutamise uuringu muutliku pikkusega valikulises laiendatud faasis kaasati 335 patsienti, kellest 89-l oli diagnoositud homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia. Nendel 89-l patsiendil oli LDL-C keskmine vähenemine ligikaudu 20%. Atorvastatiini manustati annuses 80 mg ööpäevas.

#### Ateroskleroos

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

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

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

Mõlema ravirühma ohutuse ja talutavuse profiilid olid võrreldavad.

Selles uuringus ei vaadeldud lipiidide intensiivse langetamise toimet peamistele kardiovaskulaarsetele

tulemusnäitajatele. Seetõttu ei ole teada nende tulemuste kliiniline tähtsus seoses primaarsete ja sekundaarsete kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamisega.

### Äge koronaarsündroom

MIRACL-i uuringus on 80 mg atorvastatiini hinnatud ägeda koronaarsündroomiga (mitte-Q-saki müokardiinfarkt või ebastabiilne stenokardia) 3086 patsiendil (atorvastatiin n=1538; platseebo n=1548). Ravi alustati ägedas faasis pärast hospitaliseerimist ja see kestis 16 nädalat. Ravi atorvastatiini annusega 80 mg ööpäevas pikendas aega esmase kombineeritud tulemusnäitaja saabumiseni, mida defineeriti kui surma ükskõik millisel põhjusel, mittefataalset müokardiinfarkti, elustatud südameseiskust või stenokardiat müokardi isheemia nähtudega, mis vajab hospitaliseerimist. Risk vähenes 16% võrra (p=0,048). See oli peamiselt põhjustatud 26%-lisest müokardi isheemia nähtudega stenokardia tõttu taashospitaliseerimise vähenemisest (p=0,018). Teised sekundaarsed tulemusnäitajad ei olnud statistiliselt olulised (üldiselt: platseebo 22,2%, atorvastatiin 22,4%).

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

### Kardiovaskulaarse tüsistuse ennetamine

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

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

Atorvastatiini toime absoluutse ja suhtelise riski vähendamisel oli järgmine:

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

<sup>1</sup>Põhinedes mediaanselt 3,3-aastase jälgimisperioodi jooksul esinenud tüsistuste töötlemata 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). Soopõhise (81% mehed, 19% naised) a larühma analüüsimisel täheldati atorvastatiini kasulikku toimet meestel, kuid mitte naistel, mis võis olla tingitud tüsistuste väiksemast esinemissagedusest naiste alarühmas. Üldine ja kardiovaskulaarne suremus oli arvuliselt suurem naispatsientidel (38 vs 30 ja 17 vs 12), kuid see ei olnud statistiliselt oluline. Esines märkimisväärne ravimite koostoime uuringueelsete hüpertensioonivastaste ravimitega. Atorvastatiin vähendas oluliselt esmast tulemusnäitajat (fataalne CHD pluss mittefataalne MI) 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 kardiovaskulaarsetest riskifaktoritest: hüpertensioon, aktiivne suitsetamine, retinopaatia, mikroalbuminuuria või makroalbuminuuria.

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

Atorvastatiini toime absoluutse ja suhtelise riski vähendamisel oli järgmine:

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

<sup>1</sup>Põhinedes mediaanselt 3,9-aastase jälgimisperioodi jooksul esinenud tüsistuste töötlemata esinemismäärade erinevusel.

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

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

#### Korduv insult

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

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

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

- Hemorraagilise insuldi tekkeoht suurenes patsientidel, kellel oli hemorraagiline insult esinenud



enne uuringusse kaasamist (7/45 atorvastatiini puhul vs 2/48 platseebo puhul; riskimäärade suhe 4,06; 95% usaldusintervall, 0,84...19,57) ja isheemilise insuldi tekkeoht oli erinevates uuringugruppides samasugune (3/45 atorvastatiini puhul vs 2/48 platseebo puhul; riskimäärade suhe 1,64; 95% usaldusintervall, 0,27...9,82).

- Hemorraagilise insuldi tekkeoht suurenes ka patsientidel, kellel oli enne uuringusse kaasamist esinenud lakunaarne ajuinfarkt (20/708 atorvastatiini puhul vs 4/701 platseebo puhul; riskimäärade suhe 4,99; 95% usaldusintervall, 1,71...14,61), kuid samas vähenes sellistel patsientidel isheemilise insuldi tekkeoht (79/708 atorvastatiini puhul vs 102/701 platseebo puhul; riskimäärade suhe 0,76; 95% usaldusintervall, 0,57...1,02). On võimalik, et insuldi üldine tekkeoht on suurenenud patsientidel, kellel oli eelnevalt esinenud lakunaarne ajuinfarkt ja kes said atorvastatiini annuses 80 mg ööpäevas.

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

### Lapsed

#### Heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia lastel vanuses 6...17 aastat

Atorvastatiini farmakokineetika, farmakodünaamika, ohutuse ja talutavuse 8-nädalane avatud uuring 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.

Keskmesed 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.

Teises avatud, ühe rühmaga uuringus said 271 mees- ja naissoost heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga last vanuses 6...15 aastat atorvastatiini kuni kolm aastat. Uuringusse kaasati kinnitatud heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lapsed, kelle LDL-C kolesterooli tase  $\geq 4$  mmol/L (ligikaudu 152 mg/dl). Uuringus osales 139 Tanneri 1. staadiumiga last (üldine vanusevahemik 6...10 aastat). Alla 10-aastastele lastele manustati atorvastatiini algannus 5 mg närimistablett üks kord ööpäevas. Üle 10-aastastele lastele manustati atorvastatiini algannus 10 mg atorvastatiini üks kord päevas. Kõikidel lastel võidi tiitrida annust suuremaks, et saavutada ravitulemus  $< 3,35$  mmol/L LDL-C. Keskmine annus 6...9 aastastel lastel oli 19,6 mg ja keskmine annus üle 10-aastastel lastel oli 23,9 mg.

Keskmine (+/- SD) LDL-C kolesterooli algväärtus oli 6,12 (1,26) mmol/l, mis oli ligikaudu 233 (48) mg/dl. Lõpptulemused on toodud allpool tabelis 3.

Andmetes ei ilmnenud ravimi toimet ühelegi kasvu ja arengu parameetrile (need olid pikkus, kehakaal, KMI, Tanneri areguskaala, uurija hinnang üldisele küpsemisele ja arengule) heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel ja noorukitel, kes said atorvastatiini ravi 3-aastase uuringu ajal. Uuringu ajal ei täheldatud visiitidel ravimi toimet pikkusele, kehakaalule, ega KMI-le (vanuse ja soo järgi).

<b>Tabel 3. Atorvastatiini lipiide langetav toime teismelistel heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga poistel ja tüdrukutel (mmol/l)</b>						
Aeg	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Algväärtus	271	7,86(1,30)	6,12(1,26)	1,314(0,2663)	0,93(0,47)	1,42(0,28)**
Kuu 30	206	4,95(0,77)*	3,25(0,67)	1,327(0,2796)	0,79(0,38)*	0,90(0,17)*
Kuu 36/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 lipoproteiinide tihedusega kolesterool-C; HDL-C = suure lipoproteiinide tihedusega kolesterool-C; TG = triglütseriidid; Apo B = apolipoproteiin B; "Kuu 36/ET" sisaldab visiitide andmeid isikikute kohta, kes lõpetasid uuringus osalemise enne 36 kuud ning isikute kohta, kes osalesid 36 kuud; "\*\*" = Kuu 30 - selle parameetri algväärtus oli 207; "\*\*\*" = Selle parameetri algväärtus N oli 270; "\*\*\*\*" = Kuu 36/ET - selle parameetri algväärtus oli 243; "#" = g/l Apo B.

### Heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia lastel vanuses 10...17 aastat

Topeltpimedas platseebokontrolliga 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 homosügootne hüperkolesteroleemia) patsientidel hõlmas 46 atorvastatiiniga ravitud last, kelle annus tiitriti vastuse alusel (mõned osalejad said 80 mg atorvastatiini ööpäevas). Uuring kestis 3 aastat: LDL-kolesterool vähenes 36% võrra.

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

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Atorvastatiin imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti, maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C<sub>max</sub>) saavad 1...2 tunni jooksul. Imendumismäär suureneb proportsionaalselt atorvastatiini annusega. Pärast suukaudset manustamist on biosaadavus atorvastatiini õhukese polümeerikattega tablettidest 95...99% võrrelduna suukaudse lahusega. Atorvastatiini absoluutne biosaadavus on ligikaudu 12% ja HMG-CoA reduktaasi inhibeeriva toime süsteemne biosaadavus ligikaudu 30%. Väike süsteemne biosaadavus on tingitud presüsteemsest kliirensist seedetrakti limaskestas ja/või

metabolismist esmasel maksapassaažil.

#### Jaotumine

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

#### Biotransformatsioon

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

#### Eritumine

Atorvastatiin 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 multiravimiresistentsusega seotud valk 1 (MDR1) ja rinnavähi resistentsusvalk (BCRP) substraat, mis võib piirata atorvastatiini imendumist soolestikus ja sapikliirensit.

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

#### Eripopulatsioonid

##### Eakad patsiendid

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.

##### Soolised erinevused

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

##### Neerupuudulikkus

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

##### Maksapuudulikkus

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, kaasa arvatud atorvastatiin, haaramises maksarakkudesse osaleb OATP1B1 transporter. SLCO1B1 polümorfismiga patsientidel on risk atorvastatiini suurenenud ekspositsiooniks, mis võib suurendada rabdomüolüüsi ohtu (vt lõik 4.4). Polümorfism geenis, mis kodeerib OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), seostatakse 2,4 korda suurema atorvastatiini ekspositsiooniga (AUC) kui indiviididel, kellel selline genotüüp (c.521TT) puudub. Nendel patsientidel on võimalik ka atorvastatiini hepaatilise tagasihaarde kahjustumine. Võimalikud tõhususe põhjused on teadmata.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

Loomkatsetes ilmnas, et HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid võivad mõjutada embrüo ja loote arengut. Atorvastatiinil ei olnud toimet rottide, jäneste ja koerte fertiilsusele ja ei olnud teratogeenne, kuigi rottidel ja jänestel ilmnas lootetoksilisus emasloomale toksiliste annuste puhul. Rottidel järglaste areng peetus ja lühenes postnataalne elulemus, kui emasloomadele manustati atorvastatiini suuri annuseid. On tõendeid rottide platsentaarbarjääri läbitavuse kohta. Rottidel on atorvastatiini kontsentratsioonid plasmas ja piimas sarnased. Pole teada, kas atorvastatiin või tema metaboliidid erituvad inimese rinnapiima.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Kaltsiumkarbonaat  
Laktoosmonohüdraat  
Mikrokristalliline tselluloos  
Kroskarmelloosnaatrium  
Hüdroksüpropüültselluloos  
Polüsorbaat 80  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate:

Hüpromelloos 2910  
Makrogool 8000  
Titaandioksiid (E171)  
Talk

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

36 kuud.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

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

Haiglapakendites on 50, 84, 100, 200 (10 x 20) või 500 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Holland

### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

10 mg: 946917

20 mg: 947017

40 mg: 947117

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.09.2017

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

August 2020