

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atoris 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Atoris 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Atoris 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Atoris 30 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Atoris 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Atoris 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg või 80 mg atorvastatiini (kaltsiumsoolana).

INN. *Atorvastatinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat.

	10 mg	20 mg	40 mg	30 mg	60 mg	80 mg
Laktoos (mg/tabletis)	57,1 mg	114,25 mg	199,5 mg	175 mg	350 mg	467 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

10 mg tablett: valged, ümmargused, kergelt kumerad tabletid, mis on kaetud õhukese polümeerikattega.

20 mg tablett: valged, ümardused, kergelt kumerad tabletid, mis on kaetud õhukese polümeerikattega.

40 mg tablett: valged, ümardused, kergelt kaksikkumerad tabletid, mis on kaetud õhukese polümeerikattega.

30 mg tablett: Valge kuni peaaegu valge, ümmargune, kergelt kumer õhukese polümeerikattega tablett, kaldservadega ja diameetriga 9 mm.

60 mg tablett: Valge kuni peaaegu valge, ovaalne, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett, mõõtmetega 16 mm x 8,5 mm.

80 mg tablett: Valge kuni peaaegu valge, kapslikujuline, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett, mõõtmetega 18 mm x 9 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

Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine esimese kardiovaskulaarse tüsistuse suure tekkeriskiga täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.1) osana teiste riskifaktorite korrigeerimise kompleksis.

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

### Annustamine

Enne ravi alustamist Atoris'ega peab patsient olema standardsel kolesteroolisisaldust langetaval dieedil, mis peab jätkuma kogu Atoris'e ravi ajal.

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

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

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

Enamus patsiente reageerib tõhusalt Atoris'e 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 Atoris'e 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. Atorvastatiini tuleb kasutada täiendava ravimina muu lipiidide sisaldust langetava ravi (nt LDL-aferees) korral või kui need ei ole kättesaadavad.

#### 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.

#### Neerukahjustusega patsiendid

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 4.4).

#### Maksakahjustus

Atoris't tuleb maksakahjustusega patsientidele manustada ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Atoris on vastunäidustatud ägeda maksahaigusega patsientidel (vt lõik 4.3)

#### Eakad

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

#### Lapsed

Ravimit võivad lastele määrata ainult arstid, kellel on kogemusi laste hüperlipideemia ravis. Patsiente

tuleb ravi edukuse hindamiseks regulaarselt uuesti üle vaadata.

10-aastastele ja vanematele heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidele on atorvastatiini soovitatav algannus 10 mg ööpäevas (vt lõik 5.1). Annust võib suurendada kuni 80 mg-ni ööpäevas ravivastuse ja talutavuse alusel. Annuste määramisel tuleb lähtuda iga patsiendi soovituslikest ravieesmärkidest. Annuseid võib kohandada 4-nädalaste või pikemate ajavahemike järel. Annuse suurendamist kuni 80 mg-ni ööpäevas toetavad täiskasvanutel läbi viidud uuringute andmed ja piiratud andmed heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga lastel läbi viidud kliinilistest uuringutest (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

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

Selle populatsiooni jaoks võivad olla sobivamad muud ravimvormid/tugevused.

#### Koosmanustamine muude ravimitega

Patsientidel, kes võtavad atorvastatiiniga samaaegselt C-hepatiidi viirusvastaseid ravimeid elbasviiri/grasopreviiri või tsütomegaloviiruse infektsiooni 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).

#### Manustamisviis

Atoris on suukaudseks manustamiseks. Atorvastatiini ööpäevane annus manustatakse korraga, päeva jooksul, koos toiduga või ilma.

### **4.3 Vastunäidustused**

Atorvastatiin on vastunäidustatud patsientidele:

- kellel on ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes
- kellel on äge maksahaigus või seerumi transaminaaside aktiivsuse ebaselge põhjusega püsiv tõus, mis ületab 3 korda normi ülemise piiri
- raseduse ajal, rinnaga toitmise ajal ja fertiilses eas naised, kes ei kasuta tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6)
- keda ravitakse C-hepatiidi viiruse 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 tõusu korral tuleb patsienti jälgida kuni vastavate analüüside normaliseerumiseni. Kui transaminaaside aktiivsuse tõus püsib 3 või enam korda üle normi ülemise piiri (ULN), on näidustatud annuse vähendamine või Atoris'e ravi katkestamine (vt lõik 4.8).

Atoris't 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 insultiga 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 müalgiat, müosiiti ja müopaatiat, mis võib üle minna rabdomüolüüsiks, 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 müopaatiat püsiv proksimaalsete lihaste nõrkus ja kreatiinkinaasi sisalduse tõus vereseerumis, mis püsivad ka pärast statiinravi lõpetamist.

#### *Enne ravi*

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

- neerukahjustus
- hüpötüreoidism
- pärilike lihashaiguste esinemine isiklikus või perekonna anamneesis
- varem esinenud lihastoksilisus statiinide või fibraatide kasutamisel
- varasem maksahaigus ja/või kui tarvitatakse väga palju alkoholi
- eakatel patsientidel (>70-aastastel) tuleb rabdomüolüüsi soodustavate faktorite olemasolu korral samuti kaaluda selle näitaja määramise vajadust
- olukorrad, kus CK taseme tõus plasmas võib ilmneda, 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 plasmas, 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 süstemaatiliselt uuesti mõõta järgneva 5...7 päeva jooksul.

#### *Ravi ajal*

- Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid otsekohe arstile, kui neil tekib lihasvalu, krambid või nõrkus, eriti kui sellega kaasneb halb enesetunne või palavik.
- Kui sellised sümptomid tekivad patsiendil atorvastatiinravi ajal, tuleb määrata CK sisaldus. Kui leitakse, et CPK sisaldus on oluliselt suurenenud (>5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb ravi katkestada.
- Kui lihassümptomid on rasked ja häirivad igapäeva elu, 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 järelevalve all.

- Atorvastatiini manustamine tuleb lõpetada, kui tekib CK sisalduse kliiniliselt oluline suurenemine (>10 korda üle normi ülemise piiri) või kui diagnoositakse või kahtlustatakse rabdomüolüüsi.

#### Samaaegne ravi teiste ravimitega

Rabdomüolüüsi tekkimise risk suureneb atorvastatiini manustamisel koos teatud ravimitega, mis võivad atorvastatiini plasmakontsentratsiooni suurendada, nagu tugevad CYP3A4 või transportvalkude inhibiitorid (nt tsüklosporiin, telitromütsiin, klaritromütsiin, delavirdiin, stiripentool, ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, posakonasool, letermoviir ja HIV-proteaaasi inhibiitorid sh ritonaviir, lopinaviir, atasanaviir, indinaviir, darunaviir, tipranaviir/ritonaviir jne). Müopaatia tekkerisk võib suureneka ka gemfibrosiili ja teiste fibraatide, C-hepatiidi viiruse vastaste ravimite (nt botsepreviir, telapreviir, elbasviir/grasopreviir, ledipasviir/sofosbuviiir), erütromütsiini, niatsiini või esetimiibi samaaegsel kasutamisel. Võimalusel tuleb nende ravimite 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 potentsiaalsete CYP3A4 inhibiitorite puhul, tuleks kaaluda atorvastatiini madalama algannuse kasutamist ning soovitatav on nende patsientide asjakohane kliiniline jälgimine (vt lõik 4.5).

Atoris't ei tohi manustada koos fusidiinhappe süsteemsete ravimvormidega või 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist fusidiinhappega. Patsientidel, kellel peetakse ravi fusidiinhappega hädavajalikuks, tuleb kaaluda statiinravi katkestamist fusidiinhappe ravi ajaks. Patsientidel, kes on saanud fusidiinhappe ja atorvastatiini kombinatsiooni on teatatud rabdomüolüüsi tekkest (sh mõned fataalsed juhud) (vt lõik 4.5). Patsienti tuleb nõustada, et selliste sümptomite ilmnemisel, nagu lihasnõrkus, valu või hellus, tuleb otsekohe pöörduda arsti poole.

Statiinraviga võib alustada uuesti 7 päeva pärast viimase fusidiinhappe annuse manustamist.

Erandjuhtudel, kui on vajalik pikaajaline ravi fusidiinhappega, nt raskete infektsioonide ravi, tuleb Atoris'e ja fusidiinhappe koosmanustamist kaaluda juhtumipõhiselt ja pideva meditsiinilise järeelvalve all.

#### Lapsed

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

#### Interstitsiaalne kopsuhaigus

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

#### Suhkrutõbi

Mõned tõendid viitavad sellele, et statiinid kui klass tõstavad veresuhkru taset ning mõningatel patsientidel, kellel on suur oht diabeedi tekkeks võib tekkida hüperglükeemia tase, kus on vajalik diabeedi jälgimine. See oht on väljatoodud statiinide kasutamise vaskulaarse riski vähenemise tõttu ja seetõttu et tohiks olla statiinravi lõpetamise põhjuseks. Riskigrupi patsientide (tühja kõhuga glükoos 5,6-6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, tõusnud triglütseriidid, kõrge vererõhk), tuleb jälgida nii kliiniliselt ja biokeemiliselt vastavalt riiklikele juhiste.

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

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

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

##### Samaaegselt kasutatavate 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). CYP3A4 või transportvalke inhibeerivate ravimite samaaegne manustamine võib põhjustada atorvastatiini plasmakontsentratsiooni suurenemist ja suurendada müopaatia tekkeriski. Risk võib suureneada atorvastatiini koosmanustamisel ka teiste müopaatiat indutseerida võivate ravimitega, nt fibraadid ja esetimiib (vt lõik 4.4).

##### CYP3A4 inhibiitorid

Tugevatel CYP3A4 inhibiitoritel on võime tekitada atorvastatiini kontsentratsiooni märkimisväärset tõusu (vt Tabel 1 ja täpsem teave allpool). Samaaegset manustamist tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt tsüklosporiin, telitromütsiin, klaritromütsiin, delavirdiin, stiripentool, ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, posakonasool, mõned C-hepatiidi viiruse vastased ravimid (nt elbasviir/grasopreviir) ja HIV-proteaasi inhibiitorid, sh ritonaviir, lopinaviir, atasanaviir, indinaviir, darunaviir jne) tuleb võimalusel vältida. Juhul kui nende ravimite koosmanustamist ei saa vältida, on soovitatav kaaluda atorvastatiini madalama alg- ja maksimumannuse kasutamist ning vajalik on nende patsientide asjakohane kliiniline jälgimine (vt Tabel 1).

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

##### P4503A4 indutseerijad

Atorvastatiini ja tsütokroom P450 3A indutseerijate (nt efavirens, rifampitsiin, naistepuna) samaaegne manustamine võib vähendada atorvastatiini plasmakontsentratsiooni erinevas ulatuses. Rifampitsiini kahetise koostoimemehhanismi tõttu (tsütokroom P450 3A indutseerimine ja transporter OATP1B1 maksarakkudesse haaramise inhibeerimine) soovitatakse atorvastatiini koos rifampitsiiniga manustada täpselt ühel ajal, sest atorvastatiini hilisemat manustamist pärast rifampitsiini manustamist on seostatud atorvastatiini plasmakontsentratsiooni märkimisväärse vähenemisega. Rifampitsiini toime atorvastatiini tasemesse hepatotsüütides on teadmata ja kui samaaegset manustamist ei saa vältida tuleb patsiente tõhususe suhtes hoolikalt jälgida.

##### Transporti inhibiitorid

Transportvalkude inhibiitorid võivad tõsta atorvastatiini süsteemset ekspositsiooni. Tsüklosporiin ja letermoviir on mõlemad transportvalkude inhibiitorid, mis on seotud atorvastatiini transportimisega, see tähendab, et OATP1B1/1B3, P-gp, ja BCRP võivad tõsta atorvastatiini süsteemset ekspositsiooni (vt Tabel 1). Hepaatilise tagasihaarde transporterite inhibiitorite toime atorvastatiini ekspositsioonile hepatotsüütides on teadmata. Kui samaaegset manustamist ei saa vältida, on soovitatav annuse vähendamine ja tõhususe kliiniline monitooring (vt Tabel 1).

Atorvastatiini kasutamine ei ole soovitatav patsientidel, kes võtavad letermoviiri koos tsüklosporiiniga

(vt lõik 4.4).

#### Gemfibrosiil/fibraatide derivaadid

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

#### Esetimiib

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

#### Kolestipool

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

#### Fusidiinhape

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

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

#### Kolhitsiin

Kuigi koostoimeuringuid atorvastatiini ja kolhitsiiniga ei ole teostatud, on atorvastatiini ja kolhitsiini koosmanustamisel teatatud müopaatia juhtudest, mistõttu tuleb atorvastatiini määramisel koos kolhitsiiniga rakendada ettevaatust.

#### Atorvastatiini toime samaaegsel manustamisel teiste ravimitega

##### Digoksiin

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

##### Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid

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

##### Varfariin

Kliinilises uuringus patsientidel, kes said pikaajalist ravi varfariiniga, koosmanustatuna 80 mg atorvastatiiniga ööpäevas, kaasnes ravi esimesel 4 päeval kerge protrombiinaja lühenemine ligikaudu 1,7 sekundit, mis normaliseerus atorvastatiin-ravi 15 päeva jooksul. Kuigi ainult väga harvadel juhtudel on teateid kliiniliselt olulistest antikoagulandi koostoimetest, tuleb patsientidel kes võtavad kumariini antikoagulante protrombiini aega määrata enne atorvastatiiniga ravi alustamist ja ravi alguses piisava sagedusega, tagamaks, et protrombiini ajas ei esine märkimisväärseid muutusi. Kui stabiilne protrombiini aeg on ükskord dokumenteeritud, on soovitatav patsientidel, kes võtavad kumariini antikoagulante protrombiini aega teatud intervalli tagant mõõta. Kui atorvastatiini annust muudetakse või ravi lõpetatakse, tuleb sama protseduuri korrata. Patsientidel, kes ei võta antikoagulante ei ole atorvastatiin-ravi seostatud veritsusega või muutustega protrombiini ajas.

Tabel 1: Samaaegselt kasutatavate ravimite mõju atorvastatiini farmakokineetikale

Samaaegselt manustatav ravimpreparaat ja annustamise režiim	Atorvastatiin		
	Annus (mg)	AUC suhtarv <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, mitte ületada 10 mg atorvastatiini ööpäevas. Soovitatav on patsientide kliiniline jälgimine.
Telapreviir 750 mg iga 8 tunni järel, 10 päeva	20 mg ühekordne annus	7,9	
Tsüklosporiin 5,2 mg/kg/ööpäevas, stabiilne annus	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, suurendatud kuni 400 mg 2 korda ööpäevas 8. päeval), päevad 4...18, 30 min pärast atorvastatiini annust	40 mg 1 kord ööpäevas, 4 päeva	3,9	Kui samaaegne manustamine koos atorvastatiiniga on vajalik, tuleb kasutada väiksemaid atorvastatiini säilitusannuseid. Kui atorvastatiini annus ületab 40 mg on soovitatav patsiente kliiniliselt jälgida.
Darunaviir 300 mg 2 korda ööpäevas/ Ritonaviir 100 mg 2 korda ööpäevas, 9 päeva	10 mg 1 kord ööpäevas, 4 päeva	3,3	
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	
Elbasviir 50 mg 1 kord ööpäevas/ grasopreviir 200 mg 1 kord ööpäevas, 13 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,95	
Letermoviir 480 mg 1 kord ööpäevas, 10 päeva	20 mg, ühekordne annus	3,29	
Nelfinaviir 1250 mg 2 korda ööpäevas, 14 päeva	10 mg 1 kord ööpäevas, 28	1,74	Konkreetseid soovitusi ei ole.



	päeva		
Greipfruudimahl, 240 ml 1 kord ööpäevas*	40 mg, ühekordne annus	1,37	Ravi ajal atorvastatiiniga ei ole soovitatav juua suurtes kogustes greipfruudimahla.
Diltiaseem 240 mg 1 kord ööpäevas, 28 päeva	40 mg, ühekordne annus	1,51	Peale diltiaseemiga ravi alustamist või annuse kohandamist on soovitatav patsientide kliiniline jälgimine.
Erütromütsiin 500 mg 4 korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg, ühekordne annus	1,33	Soovitatakse väiksemat maksimaalset annust ja nende patsientide kliinilist jälgimist.
Amlodipiin 10 mg, ühekordne annus	80 mg, ühekordne annus	1,18	Konkreetseid soovitusi ei ole.
Tsimetidiin 300 mg 4 korda ööpäevas, 2 nädalat	10 mg 1 kord ööpäevas, 2 nädalat	1,00	Konkreetseid soovitusi ei ole.
Kolestipool 10 g 2 korda ööpäevas, 28 nädalat	40 mg 1 kord ööpäevas, 28 nädalat	0,74**	Konkreetseid soovitusi ei ole.
Magneesium- ja alumiinium-hüdroksiidide antatsiidisuspensioon, 30 ml 4 korda ööpäevas, 17 päeva	10 mg 1 kord ööpäevas, 15 päeva	0,66	Konkreetseid soovitusi ei ole.
Efavirens 600 mg 1 kord ööpäevas, 14 päeva	10 mg 3 päeva	0,59	Konkreetseid soovitusi ei ole.
Rifampitsiin 600 mg 1 kord ööpäevas, 7 päeva (koosmanustatuna)	40 mg, ühekordne annus	1,12	Kui samaaegset manustamist ei saa vältida, soovatakse atorvastatiiniga samal ajal manustada rifampitsiini ja patsienti kliiniliselt jälgida.
Rifampitsiin 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	Soovitatakse väiksemat algannust ja nende patsientide kliinilist jälgimist.
Fenofibraat 160 mg 1 kord ööpäevas, 7 päeva	40 mg, ühekordne annus	1,03	Soovitatakse väiksemat algannust ja nende patsientide kliinilist jälgimist.
Botsepreviir 800 mg 3 korda ööpäevas, 7 päeva	40 mg, ühekordne annus	2,3	Soovitatakse väiksemat algannust ja nende patsientide kliinilist jälgimist. Samaaegsel manustamisel botsepreviiriga ei tohi atorvastatiini ööpäevane annus ületada 20 mg.
Glekapreviir 400 mg 1 kord ööpäevas/pibrentasviir 120 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	10 mg, 1 kord ööpäevas, 7 päeva	8,3	Samaaegne manustamine glekapreviiri või pibrentasviiri sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

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

# Vt lõigud 4.4 ja 4.5 kliinilise tähtsuse jaoks.

- \* Sisaldab ühte või mitut CYP3A4 inhibeerivat ühendit ja võib suurendada CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate ravimite plasmakontsentratsiooni. Ühe 240 ml klaasi greipfruudimahla joomine vähendas aktiivse ortohüdroksümetaboliidi AUC-d 20,4% võrra. Suurte koguste greipfruudimahla joomine (rohkem kui 1,2 liitrit ööpäevas 5 päeva jooksul) 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 1 kord ööpäevas, 10 päeva	Digoksiin 0,25 mg 1 kord ööpäevas, 20 päeva	1,15	Digoksiini saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.
40 mg 1 kord ööpäevas, 22 päeva	Suukaudsed kontraseptiivid 1 kord ööpäevas, 2 kuud - noretindroon 1 mg - etüüülöstradiool 35 mikrogrammi	1,28 1,19	Konkreetseid soovitusi ei ole.
80 mg 1 kord ööpäevas, 15 päeva	*Fenasoon, 600 mg ühekordne annus	1,03	Konkreetseid soovitusi ei ole
10 mg, ühekordne annus	Tipranaviir 500 mg 2 korda ööpäevas/ritonaviir 200 mg 2 korda ööpäevas, 7 päeva	1,08	Konkreetseid soovitusi ei ole
10 mg 1 kord ööpäevas, 4 päeva	Fosamprenaviir 1400 mg 2 korda ööpäevas, 14 päeva	0,73	Konkreetseid soovitusi ei ole
10 mg 1 kord ööpäevas, 4 päeva	Fosamprenaviir 700 mg 2 korda ööpäevas/ritonaviir 100 mg 2 korda ööpäevas, 14 päeva	0,99	Konkreetseid soovitusi ei ole

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

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

#### Lapsed

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

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

##### Fertiilses eas naised

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

##### Rasedus

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

Atorvastatiin-ravi emal võib vähendada lootel mevalonaadi taset, mis on kolesterooli biosünteesi

prekursor. Ateroskleroos on krooniline protsess ja tavapärane lipiidide taset langetava ravi ärajätmine raseduse ajal omab vähest mõju pikaajalise riskiga seotud primaarse hüperkolesteroleemia puhul.

Nendel põhjustel ei tohi Atoris´t kasutada rasedatel naistel, kes proovivad rasestuda või kahtlustavad rasedust. Ravi Atoris´ega tuleb raseduse ajaks katkestada, või kuni on selgeks tehtud, et naine ei ole rase (vt lõik 4.3).

#### Imetamine

Ei ole teada, kas atorvastatiin või tema metaboliidid imenduvad inimese rinnapiima. Rottidel on atorvastatiini plasmakonsentratsioon ja tema aktiivsed metaboliidid sarnased sellele, mis on piimas (vt lõik 5.3). Potentsiaalselt raskete kõrvaltoimete tõttu, naised kes võtavad Atoris´t ei tohi oma imikuid imetada (vt lõik 4.3). Atorvastatiin on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### Fertiilsus

Loomkatsetes puudus atorvastatiinil toime isaste ja emaste fertiilsusele (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Teadaolevalt ei oma Atoris märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

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

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

Kõrvaltoimete esinemissagedus liigitatakse järgnevalt: sage ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); 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: peeringlus, 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: farüingolarüngeaalne 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 koos multiformse erüteemiga, 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.  
Väga harv: luupusesarnane sündroom.  
Teadmata: immuunsüsteemi vahendatud nekrotiseeriv müopaatia (vt lõik 4.4).

#### Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga harv: günekomastia.

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

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

#### Uuringud

Sage: maksafunktsiooni analüüsides kõrvalekalded, kreatiinfosfokinaaside taseme tõus veres.  
Aeg-ajalt: leukotsüütide esinemine uriinis.

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

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

#### Lapsed

Atorvastatiinravi 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-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. 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.

#### Mõnede statiinide kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

- Seksuaalfunktsiooni häired
- Depressioon
- Üksikjuhtudel interstitsiaalne kopsuhaigus, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4).
- Diabeet: Esinemissagedus sõltub riskifaktorite (tühja kõhu vereglükoos  $\geq 5,6$  mmol/l, kehamassiindeks rohkem kui  $30 \text{ kg/m}^2$ , kõrgeenenud triglütseriidide tase, anamneesis hüpertensioon) olemasolust või puudumisest.

#### 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

#### Toimemehhanism

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

#### Farmakodünaamilised toimed

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

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

Annuse-vastuse uuringus on näidatud, et atorvastatiin vähendab lipiidide kontsentratsiooni järgmiselt: üldkolesterool (30%...46%), LDL-C (41%...61%), apolipoproteiin B (34%...50%) ja triglütseriidid (14%...33%) ning suurendab samal ajal HDL-C ja apolipoproteiin A-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.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

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

#### Ateroskleroos

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

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

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

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

Mõlema ravirühma ohutuse ja talutavuse profiilid olid võrreldavad.

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

#### Äge koronaarsündroom

MIRACL-i uuringus on 80 mg atorvastatiini hinnatud 3086 ägeda koronaarsündroomiga (mitte-Q-saki müokardiinfarkt või ebastabiilne stenokardia) patsiendil (atorvastatiin n=1538; platseebo n=1548). Ravi alustati ägedas faasis pärast hospitaliseerimist ja see kestis 16 nädalat. Ravi atorvastatiiniga

annuses 80 mg/päevas pikendas aega kombineeritud esmase lõpp-punkti saabumiseni, mida defineeriti kui surma ükskõik millisel põhjusel, mittefataalset müokardiinfarkti, elustatud südameseiskust või stenokardiat müokardi isheemia nähtudega, mis vajas hospitaliseerimist. Risk vähenes 16% võrra ( $p=0,048$ ). See oli peamiselt põhjustatud 26%-lisest taashospitaliseerimise vähenemisest müokardi isheemia nähtudega stenokardia tõttu ( $p=0,018$ ). Teised sekundaarsed tulemusnäitajad ei olnud statistiliselt olulised (üldiselt: platseebo 22,2%, atorvastatiin 22,4%).

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

#### Kardiovaskulaarse tüsistuse ennetamine

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

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

Atorvastatiini toime absoluutse ja suhtelise riski vähendamisel oli järgmine:

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

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

Üldine suremus ja kardiovaskulaarne suremus ei vähenenud märkimisväärselt (185 vs 212 juhtu,  $p=0,17$  ja 74 vs 82 juhtu,  $p=0,51$ ). Alarühma analüüsimisel soo alusel (81% mehed, 19% naised) täheldati atorvastatiini kasulikku toimet meestel, kuid mitte naistel, mis võis olla tingitud tüsistuste väiksemast esinemissagedusest naiste alarühmas. Üldine ja kardiovaskulaarne suremus oli arvuliselt suurem naispatsientidel (38 vs 30 ja 17 vs 12), kuid see ei olnud statistiliselt oluline. Esines märkimisväärne ravimite koostoime varem kasutatavate hüpertensioonivastaste ravimitega. Esmase 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 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≤6,78 mmol/l (600 mg/dl). Lisaks oli kõikidel patsientidel vähemalt üks järgmistest eelnevalt määratletud kardiovaskulaarsetest riskifaktoritest: hüpertensioon, aktiivne suitsetamine, retinopaatia, mikroalbuminuuria või makroalbuminuuria.

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

Atorvastatiini toime absoluutse ja suhtelise riski vähendamisel oli järgmine:

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

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

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

#### Korduv insult

Uuringus SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)* – Insuldi ennetamine kolesteroolitaseme agressiivse langetamise teel) hinnati 80 mg atorvastatiini või platseebo toimet 4731 patsiendil, kellel oli eelneva 6 kuu jooksul olnud insult või transitoorne isheemia atakk (TIA) ja kelle anamneesis ei olnud südame koronaarhaigust (CHD). 60% patsientidest olid mehed, patsientide vanusevahemik oli 21...92 aastat (keskmine vanus 63 aastat) ja nende LDL-I algtasemeks oli 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Atorvastatiinravi ajal oli keskmine LDL-kolesterooli tase 73 mg/dl (1,9 mmol/l), samas kui platseebo manustamisel oli see näitaja 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Keskmine uuringujärne 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...1,9,57) ja isheemilise insuldi tekkeoht oli erinevates



uuringuurgruppides samasugune (3/45 atorvastatiini puhul vs 2/48 platseebo puhul; riskimäärade suhe 1,64; 95% usaldusintervall, 0,27...9,82).

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

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

## Lapsed

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

8-nädalane avatud uuring atorvastatiini farmakokineetika, farmakodünaamika, ohutuse ja talutavuse hindamiseks viidi läbi lastel ja noorukitel, kellel esines geneetiliselt kinnitatud heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia ja kelle esialgne LDL-C oli  $\geq 4$  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.

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

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

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

TABEL 3. Atorvastatiini lipiidide sisaldust 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 lipoproteiin-kolesterool; HDL-C = kõrge tihedusega lipoproteiin-kolesterool; TG = triglütseriidid; Apo B = apolipoproteiin B; "36. kuu/ET" hõlmas viimase visiidi andmeid neil patsientidel, kes lõpetasid osalemise enne plaanilist 36. kuu ajapunkti, ning samuti kogu 36. kuu andmeid patsientidel, kes osalesid uuringus 36. kuu lõpuni; "\*\*" = 30. kuu N oli selle parameetri korral 207; "\*\*\*" = Ravieelne N oli selle parameetri korral 270; "\*\*\*\*" = 36. kuu/ET N oli selle parameetri korral 243; "#" = Apo B sisaldus g/l.

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

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

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

Ravimi tasuta kasutamise uuring raske hüperkolesteroleemiaga (sealhulgas homosügootse hüperkolesteroleemiaga) patsientidel hõlmas 46 last, keda raviti atorvastatiiniga, kelle annust kohandati vastuse alusel (mõned osalejad said 80 mg atorvastatiini päevas). 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 (vt lõik 4.2 teavet kasutamise kohta lastel).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Atorvastatiin imendub kiiresti, maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C<sub>max</sub>) saavutavad 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 ≥98% ulatuses seondunud plasmavalkudega.

### Biotransformatsioon

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

### Eritumine

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

Atorvastatiin on maksa transportvalkude, orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidtransporterite 1B1 (OATP1B1) ja 1B3 (OATP1B3) substraat. Atorvastatiini metaboliidid on OATP1B1 substraadid. On kindlaks tehtud, et atorvastatiin on ka selliste väljavoolutransporterite nagu multiravimiresistentsusega seotud valk 1 (MDR1) ja rinnavähi resistentsusvalk (BCRP) substraat, mis võib piirata atorvastatiini imendumist soolestikus ja sapikliirensit.

### Patsientide erirühmad

#### Eakad

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

#### Lapsed

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

#### Soolised erinevused

Atorvastatiini ja selle aktiivse metaboliidi kontsentratsioonid naistel erinevad meeste omadest (naistel: ligikaudu 20% kõrgem C<sub>max</sub> ja ligikaudu 10% väiksem AUC). Need erinevused meestel ja naistel ei olnud kliiniliselt olulised ja ei põhjustanud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi toimetes lipiididele.

#### Neerukahjustus

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

#### Maksakahjustus

Kroonilise alkohoolse maksakahjustusega patsientidel (Childs-Pugh B) suurenevad atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid oluliselt (C<sub>max</sub> ligikaudu 16 korda ja AUC 11 korda).

#### SLCO1B1 polümorfism

Kõik HMG-CoA hepaatilise tagasihaarde reduktaasi inhibiitori, kaasa arvatud atorvastatiin, hõlmavad OATP1B1 transporterit. Patsientidel SLCO1B1 polümorfismiga on risk atorvastatiini ekspositsiooniks, mis võib viia randomüolüüsi suurenenud ohule (vt lõik 4.4). Geeni polümorfism kodeerib lahti OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), mis on seotud 2,4 kordselt suurema atorvastatiini

ekspositsioneerimisega (AUC) kui indiviididel, kellel see genotüübi variant puudub (c.521TT). Nende patsientide puhul on võimalik ka hepaatilise atorvastatiini tagasihaarde kahjustumine. Võimalikud tõhususe põhjused on teadmata.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Atoris 10 mg ja 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

#### Tableti sisu

Povidoon  
Naatriumlaurüülsulfaat  
Kaltsiumkarbonaat (E170)  
Mikrokristalliline tselluloos (E460)  
Laktoosmonohüdraat  
Kroskarmelloosnaatrium (E468)  
Magneesiumstearaat (E470b)  
Talk (E553b)

#### Tableti kate

Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 3000  
Polüvinüülalkohol

Atoris 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

#### Tableti sisu

Povidoon  
Naatriumlaurüülsulfaat  
Kaltsiumkarbonaat (E170)  
Mikrokristalliline tselluloos (E460)  
Laktoosmonohüdraat  
Kroskarmelloosnaatrium (E468)  
Krospovidoon  
Magneesiumstearaat (E470b)

#### Tableti kate

Hüpromelloos (E464)  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 400

Atoris 30 mg, 60 mg ja 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Tableti sisu

Naatriumhüdroksiid  
Hüdroksüpropüütselluloos (E463)  
Laktoosmonohüdraat  
Mikrokristalliline tselluloos (E460)  
Kroskarmelloosnaatrium  
Krosповидооn Tüüp A  
Polüsorbaat 80  
Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate

Opadry II valge koosneb:  
Polüvinüülalkohol  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 3000  
Talk (E553b)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

10 mg, 20 mg, 40 mg:  
Hoida temperatuuril kuni 25°C.

30 mg, 60 mg, 80 mg:  
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.  
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

10 mg, 20 mg, 40 mg:  
Al-fooliumist ja OPA/Al/PVC-fooliumist blisterpakend.  
10 mg õhukese polümeerikattega tabletid – 30 tk karbis.  
20 mg õhukese polümeerikattega tabletid – 30 tk karbis.  
40 mg õhukese polümeerikattega tabletid – 30 tk, 60 tk või 90 tk karbis.  
30 mg, 60 mg, 80 mg:  
Blisterpakend (OPA/Al/PVC-alumiiniumfoolium): 30, 60 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.  
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

10 mg: 462505  
20 mg: 462605  
40 mg: 529706  
30 mg: 744111  
60 mg: 744211  
80 mg: 744011

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

Atoris 10 mg, Atoris 20 mg:  
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.02.2005  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.01.2015

Atoris 40 mg:  
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.12.2006  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13.12.2011

Atoris 30 mg, 60 mg, 80 mg:  
Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.05.2011  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.04.2016

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Veebruar 2022