

III lisa

Ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht

Märkus: käesolev ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe versioon on kehtiv komisjoni otsuse tegemise ajal.

Pärast komisjoni otsust uuendavad liikmesriikide pädevad ametiasutused koostöös viiteliikmesriikidega teabe toote kohta ettenähtud viisil. Seega ei pruugi käesolev ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht olla tingimata hetkel kehtiv tekst.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LIPITOR ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
LIPITOR ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
LIPITOR ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
LIPITOR ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Abiained:
[Täidetakse riiklikult]

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

[Täidetakse riiklikult]

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hüperkolesteroleemia

{(Väljamõeldud) nimetus} on näidustatud hüperkolesteroleemia, sealhulgas perekondliku hüperkolesteroleemia (heterosügootne variant) või kombineeritud (segatüüpi) hüperlipideemia (vastab Fredricksoni klassifikatsiooni järgi IIa ja IIb tüübile) raviks lisaks dieedile kolesterooli (üld-C), LDL-kolesterooli (LDL-C), apolipoproteiin B ja triglütseriidide tõusnud tasemete langetamiseks patsientidel, kui dieedi muutmine ja teised mittefarmakoloogilised meetmed ei ole andnud soovitud tulemusi.

{(Väljamõeldud) nimetus} on näidustatud ka üldkolesterooli ja LDL-C sisalduse langetamiseks homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel lisaks muule lipiidide sisaldust langetavale ravile (nt LDL-aferees) või kui sellised ravimid ei ole kättesaadavad.

Kardiovaskulaarse haiguse ennetamine

Kardiovaskulaarsete sündmuste ennetamine täiendava ravina teiste riskifaktorite korrigeerimiseks patsientidel (vt lõik 5.1), kellel on suur risk esimese kardiovaskulaarse sündmuse tekkeks.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Enne ravi alustamist {(Väljamõeldud) nimetus} peab patsient olema standardsel kolesteroolisisaldust vähendaval dieedil, mis peab jätkuma kogu {(Väljamõeldud) nimetus} ravi jooksul.

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

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

Primaarne hüperkolesteroleemia ja kombineeritud (segatüüpi) hüperlipideemia

Enamus patsiente reageerib tõhusalt {(Väljamõeldud) nimetus} 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 {(Väljamõeldud) nimetus} annusega 10 mg ööpäevas. Annustamine on individuaalne ja annust võib kohandada iga 4 nädala tagant kuni annuseni 40 mg ööpäevas. Seejärel suurendatakse annust maksimaalselt 80 mg-ni ööpäevas või kombineeritakse atorvastatiini annuses 40 mg üks kord ööpäevas sapphapete kelaatijatega.

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

Ainult piiratud andmed on saadaval (vt lõik 5.1).

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

Kardiovaskulaarse haiguse ennetamine

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

Neerukahjustus

Annust ei ole vaja kohandada (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

{(Väljamõeldud) nimetus} tuleb kasutada ettevaatusega maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2) {(Väljamõeldud) nimetus} on vastunäidustatud patsientidel, kelle on aktiivne maksahaigus (vt lõik 4.3).

Eakad patsiendid

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

Kasutamine lastel

Ravimite kasutamine lastel peab toimuma spetsialisti järelevalve all.

Ravimi kasutamise kogemus lastel piirdub väikese arvu patsientidega (vanuses 4...17 aastat), kellel esines raskekujuline düslipideemia nagu homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia. Sellel patsientide grupil on soovitatavaks algannuseks 10 mg atorvastatiini ööpäevas. Annust võib suurendada ööpäevase annuseni 80 mg, lähtudes patsiendi reaktsioonist ravimile ja selle talutavusest. Ravimi ohutust sellel populatsioonil ei ole hinnatud.

Manustamisviis

{(Väljamõeldud) nimetus} on suukaudseks manustamiseks. Atorvastatiini ööpäevane annus manustatakse korraga ükskõik millal päeva jooksul koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

{(Väljamõeldud) nimetus} on vastunäidustatud patsientidel:

- kellel esineb ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes
- kellel on aktiivne maksahaigus või ebaselge põhjusega püsivad seerumi transaminaaside kõrgenenud tasemed, mis ületavad kolm korda normi ülemise piiri
- raseduse ajal, rinnaga toitmise ajal ja fertiilses eas naised kes ei kasuta tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Toime maksale

Enne ravi alustamist ning perioodiliselt ravi käigus tuleb kontrollida maksafunktsiooni näitajaid.

Patsientidel, kellel tekivad maksakahjustusele viitavad nähud või sümptomid, tuleb kohe kontrollida maksafunktsiooni näitajaid. Transaminaaside aktiivsuse suurenemise korral tuleb patsienti jälgida kuni analüüsides normaliseerumiseni. Kui transaminaaside suurenenud aktiivsus kolm või enam korda üle normi ülemise piiri püsib, on näidustatud annuse vähendamine või {(Väljamõeldud) nimetus} ravi katkestamine (vt lõik 4.8).

{(Väljamõeldud) nimetus} tuleb kasutada ettevaatlikult patsientidel, kes tarbivad suurtes kogustes alkoholi ja/või kellel on varem esinenud maksahaigust.

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

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

Toimed lihastele

Nagu teisedki HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, võib atorvastatiin harvadel juhtudel mõjutada lihaseid ning põhjustada müalgiaid, müosiiti ja müopaatiat, mis harvadel juhtudel võib üle minna rabdomüolüüsiks, eluohtlikuks seisundiks, mida iseloomustavad märgatavalt tõusnud kreatiinkinaasi (CK) tasemed (>10 korda üle normi ülemise piiri), müoglobineemia ja müoglobiinuuria, mis võivad põhjustada neerupuudulikkust.

Enne ravi

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

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

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

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

Kreatiinkinaasi määramine

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

Ravi ajal

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

Samaaegne ravi teiste ravimitega

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

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

Atorvastatiini ja fusidiinhappe samaaegne manustamine ei ole soovitatav. Ravi korral fusidiinhappet võib olla näidustatud atorvastatiini manustamise ajutine katkestamine (vt lõik 4.5).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

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

Abiained

{(Väljamõeldud) nimetus} sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on tegemist selliste harvaesinevate pärilike haigustega nagu galaktoosi talumatus, Lapp-laktaasi defitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi antud ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Samaaegselt kasutatud ravimite mõju atorvastatiinile

Atorvastatiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) vahendusel ja see on transportvalkude, nt maksarakkudesse haaramist vahendava transporteri OATP1B1 substraadiks. CYP3A4 või transportvalke inhibeerivate ravimite samaaegne manustamine võib põhjustada atorvastatiini plasmakontsentratsiooni suurenemist ja suurendada müopaatia riski. Risk võib suureneda atorvastatiini samaaegsel manustamisel koos teiste ravimitega, millel on võime indutseerida müopaatia, nagu fibraadid ja esetimiib (vt lõik 4.4).

CYP3A4 inhibiitorid

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

Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid (nt erütromütsiin, diltiaseem, verapamiil ja flukonasool) võivad atorvastatiini plasmakontsentratsioone suurendada (vt tabel 1). Erütromütsiini kasutamisel koos statiinidega on täheldatud müopaatia tekkeohu suurenemist.

Verapamiili ega amiodarooniga ei ole läbi viidud koostoimeuuringuid, kus hinnatakse nende toimet atorvastatiinile. On teada, et nii verapamiil kui ka amiodaroon inhibeerivad CYP3A4 aktiivsust ja nende manustamine koos atorvastatiiniga võib põhjustada atorvastatiini plasmakontsentratsiooni suurenemist. Seetõttu tuleb mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega samaaegsel kasutamisel kaaluda atorvastatiini väiksema maksimaalse annuse kasutamist ja soovitatav on patsiendi vastav kliiniline jälgimine. Vastav kliiniline jälgimine on soovitatav peale inhibiitori algannuse või järgneva annuse kohandamist.

CYP3A4 indutseerijad

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

Transportvalkude inhibiitorid

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

Gemfibrosiil/fibraadid

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

Esetimiib

Esetimiibi monoteraapiat seostatakse müopaatia tekkimisega. Esetimiibi ja atorvastatiini samaaegsel kasutamisel võib müopaatia tekkeoht seega suurened. Soovitav on nende patsientide sobiv kliiniline jälgimine.

Kolestipool

{(Väljamõeldud) nimetus} manustamisel koos kolestipooliga vähenevad atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid (umbes 25% võrra). Samas on {(Väljamõeldud) nimetus} ja kolestipooli koosmanustamisel lipiide langetav toime tugevam kui kummalgi ravimil eraldi.

Fusidiinhape

Kuigi atorvastatiini ja fusidiinhappe koostoimetele keskenduvaid uuringuid ei ole läbi viidud, on turustamisjärgselt teatatud nende kahe ravimi koostarvitamisel mitmetest lihastega seonduvatest tervisehäiretest, nagu rabdomüolüüs. Patsiendi järjepidev jälgimine on asjakohane ja ajutine atorvastatiinravi katkestamine võib olla näidustatud.

Atorvastatiini toimed samaaegselt manustatud ravimitele

Digoksiin

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

Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid

{(Väljamõeldud) nimetus} kasutamisel koos suukaudsete rasestumisvastaste preparaatidega suureneb noretindrooni ja etinüülöstradioli kontsentratsioon plasmas.

Varfariin

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

Tabel 1: Samaaegselt kasutatud ravimite mõju atorvastatiini farmakokineetikale

Samaaegselt kasutatud ravim ja annustamisskeem	Atorvastatiin		
	Annus (mg)	Muutus AUC-s ^{&}	Kliiniline soovitus [#]
Tipranaviir 500 mg kaks korda ööpäevas / Ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas, 8 päeva (päevad 14...21)	40 mg 1. päeval, 10 mg 20. päeval	↑ 9,4 korda	Kui samaaegne manustamine koos atorvastatiiniga on vajalik, ei tohi ületada annust 10 mg atorvastatiini ööpäevas. Soovitatakse ka nende patsientide kliinilist jälgimist.
Tsüklosporiin 5,2 mg/kg/ööpäevas, stabiilne annus	10 mg üks kord ööpäevas, 28 päeva	↑ 8,7 korda	
Lopinaviir 400 mg kaks korda ööpäevas / Ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	20 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 5,9 korda	Kui samaaegne manustamine koos atorvastatiiniga on vajalik, tuleb kasutada väiksemaid atorvastatiini säilitusannuseid. Kui atorvastatiini annus ületab 20 mg, on soovitatav neid patsiente kliiniliselt jälgida.
Klarithromütsiin 500 mg kaks korda ööpäevas, 9 päeva	80 mg üks kord ööpäevas, 8 päeva	↑ 4,4 korda	
Saknaviir 400 mg kaks korda ööpäevas / Ritonaviir (300 mg kaks korda ööpäevas alates päevast 5...7, suurendatud kuni 400 mg kaks korda ööpäevas 8. päeval), päevad 5...18, 30 minutit peale atorvastatiini annust	40 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 3,9 korda	
Darunaviir 300 mg kaks korda ööpäevas / Ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 9 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 3,3 korda	Kui samaaegne manustamine koos atorvastatiiniga on vajalik, tuleb kasutada väiksemaid atorvastatiini säilitusannuseid. Kui atorvastatiini annus ületab 40 mg, on soovitatav neid patsiente kliiniliselt jälgida.
Itrakonasool 200 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	40 mg ühekordse annusena	↑ 3,3 korda	
Fosamprenaviir 700 mg kaks korda ööpäevas / Ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 2,5 korda	
Fosamprenaviir 1400 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	↑ 2,3 korda	
Nelfinaviir 1250 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 28 päeva	↑ 1,7 korda [^]	
Greipfruudimah _l , 240 ml üks kord ööpäevas*	40 mg, ühekordse annusena	↑ 37%	Ravi ajal atorvastatiiniga ei ole soovitatav juua suurtes kogustes greipfruudimahla.
Diltiaseem 240 mg üks kord ööpäevas, 28 päeva	40 mg, ühekordse annusena	↑ 51%	Pärast diltiaseemravi alustamist või annuste kohandamist on soovitatav neid patsiente kliiniliselt jälgida.

Erütromütsiin 500 mg neli korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg, ühekordse annusena	↑ 33%^	Soovitatakse väiksemat maksimaalset annust ja nende patsientide kliinilist jälgimist.
Amlodipiine 10 mg, ühekordse annusena	80 mg, ühekordse annusena	↑ 18%	Ei ole konkreetseid soovitusi.
Tsimetidiin 300 mg neli korda ööpäevas, 2 nädalat	10 mg üks kord ööpäevas, 4 nädalat	↓ vähem kui 1%^	Ei ole konkreetseid soovitusi.
Antatsiidi suspensioon (magneesium- ja alumiiniumhüdroksiidid), 30 ml neli korda ööpäevas, 2 nädalat	10 mg üks kord ööpäevas, 4 nädalat	↓ 35%^	Ei ole konkreetseid soovitusi.
Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva	10 mg, 3 päeva	↓ 41%	Ei ole konkreetseid soovitusi.
Rifampitsiin 600 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva (samaaegselt manustatud)	40 mg ühekordse annusena	↑ 30%	Kui samaaegset manustamist ei saa vältida, soovitatakse atorvastatiiniga samal ajal manustada rifampitsiini ja patsienti kliiniliselt jälgida.
Rifampitsiin 600 mg üks kord ööpäevas, 5 päeva (eraldi annustena)	40 mg ühekordse annusena	↓ 80%	
Gemfibrosiil 600 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva	40 mg ühekordse annusena	↑ 35%	Soovitatakse väiksemat algannust ja nende patsientide kliinilist jälgimist.
Fenofibraat 160 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	40 mg ühekordse annusena	↑ 3%	Soovitatakse väiksemat algannust ja nende patsientide kliinilist jälgimist.

& Andmed, mis on esitletud “x-korda” kirjeldatakse kui muutust harilikku suhtarvu samaaegselt ning monoterapiiana manustatud atorvastatiini vahel (nt, 1-kord = muutust pole). Andmed, mis on esitletud %-na kirjeldatakse kui protsendilist erinevust võrreldes atorvastatiiniga (nt 0% = muutust pole).

Vt lõigud 4.4 ja 4.5 kliinilise tähtsuse jaoks.

* Sisaldab ühte või mitut CYP3A4 inhibeerivat ühendit ja võib suurendada CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate ravimite plasmakontsentratsiooni. Ühe 240 ml klaasi greipfruudimahla joomine vähendas aktiivse ortohüdroksümetaboliidi AUC-d 20,4% võrra. Samas suurendas suurte greipfruudimahla koguste (rohkem kui 1,2 liitrit ööpäevas viie päeva jooksul) tarbimine atorvastatiini AUC-d 2,5 korda ja AUC aktiivsust (atorvastatiin ja metaboliidid).

^ Atorvastatiini üldine ekvivalentne aktiivsus
Suurenemine: “↑”, vähenemine: “↓”

Tabel 2: Atorvastatiini toimed samaaegselt manustatud ravimite farmakokineetikale

Samaaegselt kasutatud ravim ja annustamisskeem	Samaaegselt manustatud ravim		
	Ravim/Annus (mg)	Muutus AUC-s ^{&}	Kliiniline soovitus
80 mg üks kord ööpäevas, 10 päeva	Digoksiin 0,25 mg üks kord ööpäevas, 20 päeva	↑ 15%	Digoksiini saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.
40 mg üks kord ööpäevas, 22 päevas	Suukaudne rasestumisvastane preparaat üks kord ööpäevas, 2 kuud - noretindroon 1 mg - etinüülöstradiool35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Ei ole konkreetseid soovitusi.
80 mg üks kord ööpäevas, 15 päeva	* Fenasoone, 600 mg ühekordse annusena	↑ 3%	Ei ole konkreetseid soovitusi.

& Andmed, mis on esitletud %-na kirjeldatakse kui protsendilist erinevust võrreldes atorvastatiiniga (nt 0% = muutust pole).

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

Suurenemine: “↑”, vähenemine: “↓”

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

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

Rasedus

{(Väljamõeldud) nimetus} on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3). Atorvastatiini ohutus raseduse ajal ei ole veel tõestatud. Rasedate naistega pole läbi viidud atorvastatiini kontrollitud kliinilisi uuringuid. On saadud harvu teateid kaasasündinud väärandite kohta vastsündinutel, kes puutusid emakas kokku HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega. Loomuuringud on näidanud toksilisust reproduktsioonile (vt lõik 5.3).

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Loomkatsetes ei olnud atorvastatiinil mõju meeste või naiste viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

{(Väljamõeldud) nimetus} ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

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

Põhinedes kliiniliste uuringute andmetel ja ulatuslikul turustamisjärgsel kogemusel on järgnevas tabelis toodud {(Väljamõeldud) nimetus} kõrvaltoimete profiil.

Kõrvaltoimete esinemissagedus liigitatakse järgnevalt: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($\leq 1/10000$).

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 suurenemine, anoreksia.

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: luupainaja, 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: farüngolarüingealne valu, ninaverejooks.

Seedetrakti häired

Sage: kõhukinnisus, kõhupuhitus, düspepsia, iiveldus, kõhulahtisus.
Aeg-ajalt: oksendamine, üla- ja alakõhuvalu, röhitsused, pankreatiit.

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt: hepatiit.

Harv: kolestaas.

Väga harv: maksapuudulikkus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

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

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

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

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

Aeg-ajalt: kaelavalu, lihasväsimus.

Harv: müopaatia, müosiit, rhabdomyolüüs, tendopaatia (mõnikord tuisistunud kõõluse rebendiga).

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga harv: günekomastia.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

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

Uuringud

Sage: maksanäitajate kõrvalekalded, kreatiinkinaaside taseme tõus veres.

Aeg-ajalt: leukotsüütide esinemine uriinis.

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

2,5% patsientidest, kellele manustati {(Väljamõeldud) nimetus} 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% {(Väljamõeldud) nimetus} ravitud patsientidest (vt lõik 4.4).

Ravi korral mõnede statiinidega on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

- Seksuaalfunktsiooni häired.
- Depressioon.
- Erandjuhtudel registreeritud interstitsiaalne kopsuhaigus, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4).

4.9 Üleannustamine

{(Väljamõeldud) nimetus} üleannustamise puhul ei ole spetsiifilist ravi. Kui peaks esinema üleannustamine, tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajadusel rakendada toetavaid meetmeid. Jälgida tuleb maksafunktsiooni teste ja seerumi CK tasemeid. Ulatusliku seondumise tõttu plasmavalkudega ei ole oodata, et hemodialüüs atorvastatiini kliirensit oluliselt suurendaks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Kolesterooli ja triglütseriidide sisaldust vähendavad 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 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 LDL-ist ja kataboliseeritakse eeskätt LDL-i suhtes kõrge afiinsusega retseptorite poolt (LDL-retseptor).

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

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

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

Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

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

Ateroskleroos

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

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

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

Äge koronaarsündroom

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

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

Kardiovaskulaarse haiguse ennetamine

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

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

Atorvastatiini toime absoluutse ja suhtelise riski vähendamisel oli järgmine:

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

¹Põhinedes 3,3-aastase jälgimisperioodi jooksul esinenud sündmuste umbkaudsete esinemismäärade erinevusel.

CHD=südame isheemiatõbi; MI=müokardiinfarkt.

Üldine suremus ja kardiovaskulaarne suremus ei vähenenud märkimisväärselt (185 vs 212 juhtu, p=0,17 ja 74 vs 82 juhtu, p=0,51). Alarühma analüüsimisel soo alusel (81% mehed, 19% naised) täheldati atorvastatiini kasulikku toimet meestel, kuid mitte naistel, mis võis olla tingitud sündmuste väiksemast esinemissagedusest naiste alarühmas. Üldine ja kardiovaskulaarne suremus oli arvuliselt suurem naispatsientidel (38 vs 30 ja 17 vs 12), kuid see ei olnud statistiliselt oluline. Esines märkimisväärne ravimite koostoime varem kasutatavate hüpertensioonivastaste ravimitega. Esmane tulemusnäitaja (fataalne CHD pluss mittefataalne MI) vähenes atorvastatiiniga oluliselt amlodipiiniga ravitud patsientidel (HR 0,47 (0,32...0,69), p=0,00008), kuid mitte nendel, keda raviti atenooliga (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≤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:

Sündmus	Suhtelise riski vähenemine (%)	Sündmuste arv (Atorvastatiin vs platseebo)	Absoluutse riski vähenemine ¹ (%)	(p-väärtus)
Tõsine kardiovaskulaarne sündmus (fataalne ja mittefataalne AMI, tumm MI, äge CHD surm, ebastabiilne stenokardia, CABG, PTCA, revaskularisatsioon, insult)	37%	83 vs 127	3,2%	0,0010
MI (fataalne ja mittefataalne AMI, tumm MI)	42%	38 vs 64	1,9%	0,0070
Insuldid (fataalne ja mittefataalne)	48%	21 vs 39	1,3%	0,0163

¹Põhinedes 3.9-aastase jälgimisperioodi jooksul esinenud sündmuste umbkaudsete esinemismäärade erinevusel.

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

Patsiendi sugu, vanus või algtaseme LDL-C sisaldus ei mõjutanud ravimi toimet. Soodsat toimet täheldati 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 uuringujärgne jälgimisperiood oli 4,9 aastat.

Võrreldes platseeboga vähendas atorvastatiini manustamine (annuses 80 mg) nii fataalse kui ka mittefataalse insuldi tekkeohtu esmase tulemusnäitajana 15% võrra (riskimäärade suhe 0,85; 95% usaldusintervall, 0,72...1,00; $p=0,05$ või 0,84; 95% usaldusintervall, 0,71...0,99; $p=0,03$ pärast kohandamist algsete tegurite suhtes). Atorvastatiini puhul oli üldsuremus 9,1% (216/2365) ja platseebo puhul 8,9% (211/2366).

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

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Atorvastatiin imendub kiiresti, maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_{max}) saavutavad 1...2 tunni jooksul. Imendumise määr suureneb proportsionaalselt atorvastatiini annusega. Pärast suukaudset

manustamist on biosaadavus atorvastatiini õhukese polümeerikattega tablettidest 95...99% võrrelduna suukaudse lahusega. Atorvastatiini absoluutne biosaadavus on umbes 12% ja HMG-CoA reduktaasi inhibeeriva toime süsteemne biosaadavus umbes 30%. Väike süsteemne biosaadavus on tingitud presüsteemsest kliirensist seedetrakti limaskestas ja/või metabolismist esmasel maksapassaažil.

Jaotumine

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

Biotransformatsion

Atorvastatiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 vahendusel orto- ja parahüdrosüülitud derivaatideks ja mitmesugusteks beeta-oksüdatsiooni 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. Umbes 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 umbes 14 tundi. HMG-CoA reduktaasi inhibeeriva toime poolväärtusaeg on aktiivsete metaboliitide arvel umbes 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: farmakokineetilised andmed laste kohta puuduvad.

Soolised erinevused: atorvastatiini ja selle aktiivse metaboliidi kontsentratsioonid naistel erinevad meeste omadest (naistel: umbes 20% kõrgem C_{\max} ja umbes 10% väiksem AUC). Need erinevused meestel ja naistel ei olnud kliiniliselt olulised ja ei põhjastanud 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} umbes 16 korda ja AUC 11 korda).

SLCO1B1 polümorfism: Kõigi HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (sh atorvastatiini) haaramine maksarakkudesse sõltub transporterist OATP1B1. SLCO1B1 polümorfismiga patsientidel on atorvastatiini ekspositsioon suurenenud, mis võib viia rabadomüolüüsi suurenenud riskile (vt lõik 4.4). Polümorfismi geenis, mis kodeerib OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), seostatakse 2,4 korda suurema atorvastatiini ekspositsiooniga (AUC) kui inimestel, kellel sellist genotüüpi ei ole (c.521TT). Samuti võib olla võimalik atorvastatiini geneetiliselt kahjustatud maksa haigus. Võimalikud tagajärjed efektiivsusele pole teada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

Atorvastatiin ei olnud rottidel kartsinogeenne. Maksimaalne kasutatud annus oli 63 korda suurem kui suurim inimesel kasutatav annus (80 mg/päevas) mg/kg kehamassi kohta arvestatuna ja 8...16 korda suurem $AUC_{(0-24)}$ väärtuste järgi, määratuna kogu inhibeeriva toime järgi. Kaheaastases uuringus hiirtele suurenes hepatotsellulaarse adenoomi esinemissagedus isas- ja hepatotsellulaarsete kartsinoomide esinemissagedus emasloomadel, kui kasutati maksimaalset annust. Maksimaalne annus oli 250 korda suurem kui inimestel kasutatav kõige suurem annus mg/kg kehamassi kohta arvestades. Süsteemne toime $AUC_{(0-24)}$ põhjal oli 6...11 korda suurem. Neljas *in vitro* testis (nii metaboolse aktivatsiooniga kui ilma) ning ühes *in vivo* testis ei leitud atorvastatiinil mutageenset või klastogeenset potentsiaali. Loomkatsetes ei olnud atorvastatiinil toimet isas- või emasloomade fertiilsusele annustes vastavalt kuni 175 mg/kg ja 225 mg/kg päevas ja see ei olnud ka teratogeenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

[Täidetakse riiklikult]

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

[Täidetakse riiklikult]

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

8. MÜÜGILOA NUMBRID

[Täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP
HAIGLAPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LIPITOR ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
LIPITOR ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
LIPITOR ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
LIPITOR ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

Atorvastatiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

[Täidetakse riiklikult]

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

[Täidetakse riiklikult]

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

[Täidetakse riiklikult]

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

[Täidetakse riiklikult]

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LIPITOR ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
LIPITOR ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
LIPITOR ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
LIPITOR ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

Atorvastatiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

{7-tabletiline blisterpakend: iga tableti kohale fooliumkattel võib olla trükitud vastava nädalapäeva lühend (E, T, K, N, R, L, P)}.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LIPITOR ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
LIPITOR ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
LIPITOR ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
LIPITOR ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

Atorvastatiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

[Täidetakse riiklikult]

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

[Täidetakse riiklikult]

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[Täidetakse riiklikult]

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

[Täidetakse riiklikult]

PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

LIPITOR ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
LIPITOR ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
LIPITOR ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
LIPITOR ja sarnased nimetused (Vaata Lisa I) 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

Atorvastatiin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on {(Väljamõeldud) nimetus} ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne {(Väljamõeldud) nimetus} võtmist
3. Kuidas {(Väljamõeldud) nimetus} võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas {(Väljamõeldud) nimetus} säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON {(Väljamõeldud) nimetus} JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

{(Väljamõeldud) nimetus} kuulub ravimite rühma, mida tuntakse nimetuse all statiinid ja mis reguleerivad vere lipiididesisaldust (rasvasisaldust).

{(Väljamõeldud) nimetus} tablette kasutatakse lipiidide, näiteks kolesterooli- ja triglütseriididesisalduse vähendamiseks veres, kui rasvavaene toit ja elustiili muutus üksi ei ole selles osas tulemusi andnud. Kui teil on suurenenud risk südamehaiguste tekkeks, siis võib {(Väljamõeldud) nimetus} tablette kasutada ka antud riski vähendamiseks, seda isegi juhul, kui teie vere kolesteroolisisaldus on normi piires. Ravi ajal tuleb teil jätkata vere kolesteroolisisaldust vähendava dieedi pidamist.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE {(Väljamõeldud) nimetus} VÕTMIST

Ärge võtke {(Väljamõeldud) nimetus} tablette:

- kui te olete allergiline (ülitundlik) {(Väljamõeldud) nimetus} või sarnaste vere lipiididesisaldust vähendavate ravimite suhtes või antud ravimi mõne koostisosa suhtes – vt täiendavat teavet lõigust 5.
- kui teil on või on olnud mõni maksahaigus
- kui teil on esinenud maksafunktsiooni näitavate vereanalüüside teadmata põhjusega normist kõrvalekaldumisi
- kui te olete viljakas eas naine, aga ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid
- kui te olete rase või plaanite rasestuda
- kui te toidate last rinnaga

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga {(Väljamõeldud) nimetus}

Järgmistel põhjustel võib {(Väljamõeldud) nimetus} teile mitte sobida:

- kui teil on olnud eelnevalt insult koos ajuverejooksuga või eelmistest insultidest jäänud väiksed vedeliku kogumid ajus
- kui teil on mõni neeruhaigus
- kui teil on kilpnäärme alatalitus (hüpotüreoidism)
- kui teil on esinenud korduvaid või teadmata põhjusega lihasvalusid või kui teil või teie perekonnas on esinenud lihashaigusi
- kui teil on esinenud lihashaigusi ravi ajal teiste vere lipiididesisaldust vähendavate ravimitega (näiteks statiinide või fibraatidega)
- kui te tarvitate regulaarselt suurtes kogustes alkoholi
- kui teil on esinenud mõni maksahaigus
- kui teie vanus on üle 70 aasta

Pidage nõu oma arsti või apteekriga enne {(Väljamõeldud) nimetus} võtmist:

- kui teil on raske hingamispuudulikkus.

Kui mõni eelpool toodud väidetest kehtib teie kohta, siis peab teie arst enne ravi alustamist {(Väljamõeldud) nimetus} ja võimalik, et ka ravi ajal tegema vereanalüüsi, et hinnata teie riski lihastega seotud kõrvaltoimete tekkeks. Teatud ravimite kasutamine ravi ajal võib suurendada lihastega seotud kõrvaltoimete, nt rabdomüolüüsi tekkimise riski (vt lõik 2 „Võtmine koos teiste ravimitega“).

Võtmine koos teiste ravimitega

Mõned ravimid võivad {(Väljamõeldud) nimetus} toimet muuta või vastupidi – {(Väljamõeldud) nimetus} võib nende toimet muuta. Selline koostoime võib vähendada ühe või mõlema ravimi tõhusust. Teise võimalusena võib see suurendada kõrvaltoimete, sealhulgas olulise lihaseid hävitava seisundi rabdomüolüüsi (vt lõik 4), tekkimise riski või raskusastet:

- immuunsüsteemi talitlust mõjutavad ravimid näiteks tsüklosporiin
- teatud antibiootikumid või seentevastased preparaadid näiteks erütromütsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin, ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, flukonasool, posakonasool, rifampitsiin, fusidiinhape
- teised vere lipiididesisaldust reguleerivad ravimid näiteks gemfibrosiil, teised fibraadid, kolestipool
- mõned kaltsiumkanali blokaatorid, mida kasutatakse stenokardia või kõrgvererõhutõve raviks näiteks amlodipiin, diltiaseem; südame rütmihäirete korral kasutatavad ravimid, näiteks digoksiin, verapamiil, amiodaroon
- HIV-viiruse korral kasutatavad ravimid näiteks ritonaviir, lopinaviir, atasanaviir, indinaviir, darunaviir jne
- teised ravimid, millel võivad olla koostoimed {(Väljamõeldud) nimetus}, on esetimiib (alandab kolesterooli), varfariin (vere hüübivust vähendav ravim), suukaudsed rasestumisvastased preparaadid, stiripentool (epilepsiaravim), tsimetidiin (kasutatakse kõrvetiste ja maohaavandite puhul), fenasoon (valuvaigisti) ja antatsiidid (alumiiniumi või magneesiumi sisaldavad mao happesust vähendavad ravimid).
- Ilma retseptita saadud ravimid: naistepuna

Palun informeerige oma arsti või apteekrit kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

{(Väljamõeldud) nimetus} võtmine koos toidu ja joogiga

Vt lõik 3 „Kuidas {(Väljamõeldud) nimetus} võtta“

Greipfruudimahla

Ravi ajal ärge tarvitage päevas üle kahe väikese klaasitäie greipfruudimahla, sest suured greipfruudimahla kogused võivad mõjutada {(Väljamõeldud) nimetus} toimet.

Alkohol

Ravi ajal {(Väljamõeldud) nimetus} vältige suurtes kogustes alkoholi tarvitamist. Vt lõik 2 "Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga {(Väljamõeldud) nimetus} " täpsema teabe saamiseks.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke {(Väljamõeldud) nimetus}, kui te olete rase või plaanite rasestuda.

Ärge võtke {(Väljamõeldud) nimetus}, kui te olete viljakas eas, välja arvatud juhul kui te kasutate usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Ärge võtke {(Väljamõeldud) nimetus}, kui te toidate last rinnaga.

{(Väljamõeldud) nimetus} ohutust raseduse ja imetamise ajal pole tõestatud.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Üldjuhul see ravim ei mõjuta teie võimet juhtida autot ja käsitleda masinaid. Siiski ärge juhtige autot, kui antud ravim mõjutab teie autojuhtimise võimet. Ärge kasutage masinaid või mehhanisme, kui antud ravim mõjutab teie võimet neid kasutada.

Oluline teave mõningate {(Väljamõeldud) nimetus} koostisainete suhtes

Kui teie arst on öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, siis pidage enne ravimi võtmist nõu oma arstiga.

3. KUIDAS {(Väljamõeldud) nimetus} VÕTTA

Enne ravi alustamist määrab arst teile madala kolesteroolisisaldusega dieedi, mida tuleb järgida kogu ravi ajal {(Väljamõeldud) nimetus}.

Tavaline {(Väljamõeldud) nimetus} algannus on 10 mg üks kord ööpäevas. Vajadusel võib arst annust suurendada teile vajaliku annuseni. Arst muudab teie annust 4-nädalaste või pikemate ajavahemike tagant. {(Väljamõeldud) nimetus} maksimaalne annus on 80 mg üks kord ööpäevas.

{(Väljamõeldud) nimetus} tabletid tuleb neelata tervelt koos vähesse veega. Tablette võib võtta ükskõik mis ajal päeva jooksul koos toiduga või ilma. Siiski tuleb tablette püüda võtta iga päev enam-vähem ühel ja samal kellaajal.

Võtke {(Väljamõeldud) nimetus} tablette alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravi kestuse üle {(Väljamõeldud) nimetus} otsustab teie arst.

Kui teil on tunne, et {(Väljamõeldud) nimetus} toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te võtate {(Väljamõeldud) nimetus} rohkem kui ette nähtud

Kui te olete eksikombel võtnud rohkem {(Väljamõeldud) nimetus}, kui on teie tavaline ööpäevane annus, siis võtke ühendust oma arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse.

Kui te unustate {(Väljamõeldud) nimetus} võtta

Kui te unustasite ravimit võtta, siis võtke järgmine annus ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate {(Väljamõeldud) nimetus} võtmise

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta või soovite ravi lõpetada, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka {(Väljamõeldud) nimetus} põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil esinevad ükskõik millised alljärgnevad tõsised kõrvaltoimed, lõpetage oma tablettide võtmine ning rääkige viivitamatult oma arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse või erakorralise meditsiini osakonda.

Harv: (esinevad ühel kuni kümnel kasutajal 10 000-st):

- Tõsine allergiline reaktsioon, mis põhjustab näopiirkonna, keele ja kõri turset, mis võib põhjustada tõsist hingamisraskust.
- Tõsine haigus koos naha kestendamise ja turse; naha, suu, silmade- ja genitaalide limaskesta raske villiline lööve ja palavik. Nahalööve koos roosakas-punaste laikudega, eriti peopesadel ja jalataldadel, mis võib olla villidega kaetud.
- Lihasnõrkus, lihaste hellus või lihaste valulikkus ja kui te samal ajal tunnete ennast halvasti või kui teil on kõrge palavik. See võib olla põhjustatud ebanormaalsest lihaste kahjustusest, mis võib olla eluohtlik ja viia neeruprobleemideni.

Väga harv: (esinevad vähem kui ühel kasutajal 10 000-st):

- Kui te täheldate ootamatut või ebatavalist verejooksu või veritsust, siis võib see viidata maksakahjustusele. Pidage selles suhtes võimalikult kiiresti nõu oma arstiga.

Muud võimalikud kõrvaltoimed, mis võivad ilmneda {(Väljamõeldud) nimetus} kasutamisel:

Sagedased kõrvaltoimed (esinevad ühel kuni kümnel kasutajal 100-st):

- ninasõõrmete põletik, kurguvalu, ninaverejooks
- allergilised reaktsioonid
- veresuhkru taseme tõus (kui teil on diabeet, peate jätkama veresuhkru taseme hoolikat jälgimist), kreatiinkinaaside taseme tõus veres
- peavalu
- iiveldus, kõhukinnisus, kõhupuhitus, seedehäire, kõhulahtisus
- liigesevalu, lihasvalu ja seljavalu
- vereanalüüside tulemused, mis näitavad kõrvalekaldeid teie maksafunktsioonis

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (esinevad ühel kuni kümnel kasutajal 1000-st):

- anoreksia (isutus), kehakaalu suurenemine, veresuhkru taseme langus (kui teil on diabeet, peate jätkama veresuhkru taseme hoolikat jälgimist)
- luupainajad, unetus
- pearinglus, sõrmede ja varvaste tuimus või kirvendus, valu- või puuetundlikkuse vähenemine, maitsetundlikkuse muutus, mäluhäired
- nägemise ähmastumine
- kõrvade ja/või pea kumisemine
- oksendamine, rõhitud, üla- ja alakõhuvalu, pankreatiit (kõhunäärme põletik, mis võib põhjustada kõhuvalu)
- hepatiit (maksapõletik)
- lööve, nahalööve ja – sügelemine, nõgeslööve, juuste väljalangemine
- kaelavalu, lihasväsimus
- väsimus, halb enesetunne, nõrkus, valu rinnus, tursed (õdeemid) eriti pahklude piirkonnas, kehatemperatuuri tõus
- vere valgeliblede esinemine uriinis,

Harvad kõrvaltoimed (esinevad ühel kuni kümnel kasutajal 10 000-st):

- nägemishäired
- ootamatu verejooks või veritsus
- kolestaas (naha ja silmavalgete kollaseks muutumine)
- kõõlusevigastus

Väga harvad kõrvaltoimed (esinevad vähem kui ühel patsiendil 10 000-st):

- Allergiline reaktsioon – sümptomid võivad hõlmata äkilist hingeldust ja valu rinnus või õhupuudust, silmalaugude, nõi, huulte, suu, keele või kõri turset, raskenenud hingamist, kollapsit
- Kuulmislangus
- günekomastia (rindade suurenemine nii meestel kui ka naistel)

Mõnede statiinide (sama tüüpi ravimid) raviga seoses teatatud võimalikud kõrvaltoimed:

- Seksuaalfunktsiooni häired.
- Depressioon.
- Hingamisprobleemid, sh püsiv kõha ja/või hingamispuudulikkus või palavik.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS {(Väljamõeldud) nimetus} SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage {(Väljamõeldud) nimetus} pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil {Kõlblik kuni:}. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida {(Väljamõeldud) nimetus} sisaldab

- Toimeaine on atorvastatiin.

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

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

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg atorvastatiini (atorvastatiinkaltsiumtrihüdraadina).

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

- Abiained on:

[Täidetakse riiklikult]

Kuidas {(Väljamõeldud) nimetus} välja näeb ja pakendi sisu

[Täidetakse riiklikult]

Müügiloa hoidja

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

See ravimpreparaat on saanud müügiloo Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

Austria, Bulgaaria, Tšehhi, Eesti, Saksamaa, Ungari, Itaalia, Läti, Leedu, Poola, Rumeenia, Slovakkia, Sloveenia	Sortis
Belgia, Küpros, Soome, Kreeka, Iirimaa, Luksemburg, Malta, Holland, Norra, Rootsi, Ühendkuningriik	Lipitor
Taani, Kreeka, Island, Portugal, Hispaania	Zarator
Soome	Orbeos
Prantsusmaa	Tahor
Saksamaa	Atorvastatin Pfizer, Liprimar
Kreeka	Edovin
Ungari	Obradon
Itaalia	Torvast, Totalip, Xarator
Portugal	Atorvastatina Parke-Davis, Texzor
Hispaania	Cardyl, Atorvastatina Nostrum, Atorvastatina Pharmacia, Prevencor

Infoleht on viimati koostöölastatud {KK/AAAA}

[Täidetakse riiklikult]