

LISA I

**RAVIMITE NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE,
MANUSTAMISVIISIDE, MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIHKMESRIIKIDES**

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Ravimi väljamõeldud nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	10mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	20mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	40mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Austria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	80mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Belgia	Pfizer S.A.	Lipitor	10mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Belgia	Pfizer S.A.	Lipitor	20mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Belgia	Pfizer S.A.	Lipitor	40mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Belgia	Pfizer S.A.	Lipitor	80mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Taani	Pfizer ApS	Zarator	10mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Taani	Pfizer ApS	Zarator	20mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Taani	Pfizer ApS	Zarator	40mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Taani	Pfizer ApS	Zarator	80mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Soome	Pfizer Oy	Lipitor	10mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Soome	Pfizer Oy	Lipitor	20mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Soome	Pfizer Oy	Lipitor	40mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Soome	Pfizer Oy	Lipitor	80mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Saksamaa	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	10mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Saksamaa	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	20mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Saksamaa	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	40mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Saksamaa	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	80mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Kreeka	Pfizer Hellas AE	Lipitor	10mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Ravimi väljamõeldud nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis
Kreeka	Pfizer Hellas AE	Lipitor	20mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Kreeka	Pfizer Hellas AE	Lipitor	40mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Kreeka	Pfizer Hellas AE	Lipitor	80mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Itaalia	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	10mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Itaalia	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	20mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Itaalia	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	40mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Itaalia	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	80mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Luksemburg	Pfizer S.A.	Lipitor	10mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Luksemburg	Pfizer S.A.	Lipitor	20mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Luksemburg	Pfizer S.A.	Lipitor	40mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Luksemburg	Pfizer S.A.	Lipitor	80mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Holland	Pfizer bv	Lipitor	10mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Holland	Pfizer bv	Lipitor	20mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Holland	Pfizer bv	Lipitor	40mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Holland	Pfizer bv	Lipitor	80mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Portugal	Laboratorios Pfizer, Lda	Zarator	10mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Portugal	Laboratorios Pfizer, Lda	Zarator	20mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Portugal	Laboratorios Pfizer, Lda	Zarator	40mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Portugal	Laboratorios Pfizer, Lda	Zarator	80mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Hispaania	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	10mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Hispaania	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	20mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Ravimi väljamõeldud nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Manustamisviis
Hispaania	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	40mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Hispaania	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	80mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Rootsi	Pfizer AB	Lipitor	10mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Rootsi	Pfizer AB	Lipitor	20mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Rootsi	Pfizer AB	Lipitor	40mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne
Rootsi	Pfizer AB	Lipitor	80mg	Õhukese polümeerikattega tablett	Suukaudne

II LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI POOLT ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÖTTE MUUTMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

ATORVASTATIINI TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

(Sortis ja sellega seotud nimetused – vt I lisa)

Sortis ja sellega seotud ravimid sisaldavad üldtuntud HMG-CoA reduktaasi inhibiitorit (statiini) atorvastatiini, mis on vastastikuse tunnustamise menetluse ja siseriiklike menetluste kaudu ELis registreeritud alates 1996. aastast. Atorvastatiini kehtivad heakskiidetud näidustused on:

- kõrgeenenud üldkolesterooli, LDL-kolesterooli, apolipoproteiin B ja triglütseriidide alandamist abistav vahend lisaks dieedile primaarse hüperkolesteroleemiaga, sealhulgas perekondliku hüperkolesteroleemiaga (heterosügootne variant) või kombineeritud (segatüüpi) hüperlipideemiaga (mis vastavad Fredricksoni klassifikatsiooni tüüpidele IIa ja IIb) patsientidel, kelle puhul dieet- ja teiste mitteravimiliste vahendite ravi tulemus ei ole olnud piisav;
- üldkolesterooli ja LDL-kolesterooli alandamine homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel abistava vahendina lisaks teistele lipiidide sisaldust langetavatele ravimeetoditele (näiteks LDL aferees) või juhul, kui need ravimeetodi ei ole kättesaadavad.

Taustateave vastastikuse tunnustamise menetluse kohta II tüüpi teise osas

Esialgse vastastikuse tunnustamise menetluse käigus esitatud II tüüpi teise toimikus taotles taotleja heakskiitu järgmisele näidustusele:

“Kardiovaskulaarsete haigusjuhtude ennetamine mitme riskiteguriga patsientide hulgas (näiteks ühe riskiteguriga II tüüpi diabeetikud ja kolme riskiteguriga kõrgvererõhktõvega patsiendid), kellel on normaalne või kõrgeenenud kolesteroolitase ja kellel südamepõrgarteritõbi ei ole kliiniliselt väljendunud.”

See sõnastus põhines kahe randomiseeritud kontrollitud uuringu tulemustel, mis käsitlesid 10 mg atorvastatiini kasutamist kardiovaskulaarsete haiguste esmaseks preventsooniks. ASCOT-LLA uuring tehti 10 000 patsiendil (vanuses 40–79 aastat), kellel oli normaalne või vähesel määral tõusnud kolesteroolitase, kes ei olnud põdenud müokardiinfarkti ja keda ei olnud varem stenokardia tõttu ravitud, kuid kellel oli kõrgvererõhktõbi ja veel vähemalt kolm muud kardiovaskulaarset riskitegurit, et hinnata atorvastatiini toimet fataalsele ja mittefataalsele südamepõrgarteritõvele. Atorvastatiin vähendas terves uuringugrupis märkimisväärselt koronaarsete ja kardiovaskulaarsete häirete hulka, insulite ja revaskularisatsiooniprotseduuride arvu. Siiski leiti alagruppide analüüsimisel soo alusel (81% mehi, 19% naisi), et atorvastatiini kasulik toime ilmnis meestel, kuid seda ei saanud kindlaks teha naistel, ning üldsuresus ja kardiovaskulaarne suuresus oli arvuliselt (kuid mitte oluliselt) suurem naispatsientide hulgas. CARDS uuring viidi läbi 2838 patsiendil (vanuses 40–75 aastat), kellel oli normaalne või vähesel määral kõrgeenenud kolesteroolitase, II tüüpi diabeet ja üks täiendav kardiovaskulaarne riskitegur ning kellel südamepõrgarteritõbi ei olnud kliiniliselt väljendunud. Atorvastatiin vähendas oluliselt tõsiste kardiovaskulaarsete häirete, fataalse ja mittefataalse ägeda müokardiinfarkti ja tumma müokardiinfarkti ning insulside esinemissagedust.

Lõplikus hindamisaruandes (1. november 2005) pakkus referentsliikmesriik välja järgmise näidustuse, millega müügiloo hoidja nõustus:

“Kardiovaskulaarsete haigusjuhtude ennetamine patsientide hulgas, kellel on II tüüpi diabeet ja üks täiendav riskitegur ning kellel on normaalne või vähesel määral kõrgeenenud kolesteroolitase, kuid kellel puudub kliiniliselt väljendunud südamepõrgarteritõbi”,

kitsendades sellega näidustuse populatsioonile, keda uuriti CARDS uuringus, ja paigutades ASCOT-LLA uuringu tulemused ümber ravimi omaduste kokkuvõtte punktis 5.1 toodud kirjeldusse, sest puudus naistel kasutamise tõhususe tõestus.

Vastastikuse tunnustamise menetluse lõpus esinesid liikmesriikide vahel erinevused seoses kavandatava näidustuse sõnastusega, mis adekvaatselt peegeldaks ASCOT-LLA ja CARDS uuringu tulemusi ning jätaks tegelikult kõrvale ravi mittediabeetikutel, ning Hispaania esitas iniminterviuhoidis kasutatavate ravimite komiteele 1. detsembril 2005 ametliku esildise vaidluse lahendamiseks.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee võttis täiskogu istungil detsembris vastu kvantifitseerimisläve, mis keskendus järgmistele punktidele:

1. Kuidas ravimi omaduste kokkuvõttes adekvaatselt kajastada, et naiste alarühmas puudus atorvastatiinil märkimisväärne toime ühendatud primaarse tulemusnäitaja ja mitme teisese tulemusnäitaja osas?
2. Kas jätta kavandatud näidustusest kõrvale ASCOT-LLA uuringu sihtgrupp, piirates suure kardiovaskulaarse riskiga mittediabeetikute patsientide ravi?
3. Kas atorvastatiini kardioprotektiivne toime on suurem, kui atorvastatiini kasutada koos teatavate antihüpertensiivse(te) ravimi(te)ga, ja kas see peaks kajastuma ka ravimi omaduste kokkuvõttes?
4. Millises ulatuses võib väidetavat näidustust kohaldada ka atorvastatiini teiste annuste suhtes, mida CARDS ega ASCOT-LLA uuringutes ei ole uuritud?
5. Kogu ELi hõlmavatel ASCOT-LLA ja CARDS uuringutel põhinevate atorvastatiini heakskiidetud näidustuste kokkuvõte.

Kliinilise tõhususe hindamine

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee peamine arutlusteema olid ASCOT-LLA uuringu tulemused, eelkõige tõendatud efekti/toime ja suremuse languse puudumine naiste alagrupis ja teiseks, uuringu põhitulemustes teatud alagruppides jälgitud antihüpertensiivse ravimi amlodipiini ja atorvastatiini koostoime mõju. Atorvastatiin vähendas kogu uuringugrupis oluliselt koronaarsete ja kardiovaskulaarsete häirete, insultide ja revaskularisatsiooniprotseduuride esinemissagedust, kuid soodsat toimet ei olnud naiste alagrupis võimalik tõestada, ning samuti olid üldsuremuse ja kardiovaskulaarse suremuse näitajad naispatsientidel arvuliselt (kuid mitte oluliselt) suuremad. Andmaks ASCOT-LLA uuringutele avaramat perspektiivi ja tagamaks täiendavalt atorvastatiini kasutamise ohutust ja soodsaid toimeid kardiovaskulaarsete häirete esmasel ennetamisel, sõltumata patsiendi soost, on taotleja esitanud i) andmete lühiülevaate seoses teiste statiinide kliiniliste uuringutega soolisest aspektist, ii) teaduslike ühingute praeguse seisukoha kardiovaskulaarsete haiguste soovitusliku käsitluse kohta naistel, iii) ASCOT-LLA ja CARDS uuringute peamised tulemused sugude punktis, kusjuures välja on toodud uuringute sarnasused, ning iv) viite praegustele regulatoorsele suunistele ja teaduslikud piirangud alagruppide analüüside tõlgendamisel.

Taotleja on esitanud põhjendused, miks ASCOT-LLA alagruppide analüüsil leitud tulemus naiste kohta oli kõige tõenäolisemalt juhuleid, mida ei peeta teaduslikult küllaldaselt veenvaks, et selle põhjal välja töötada regulatiivmeetmed. Lisaks on taotleja esitanud ka piisava ja objektiivse põhjendusepiirangu kohta miks ei tohi jätta naisi kõrvale kavandatud näidustusest, arvestades praegusi teadmisi statiinravi soodsa toime kohta üldiselt kui ka naistel eraldi, ning lisanud põhjendusele ka uuringute tulemused, suunised ja rahvusvahelised soovitused.

Põhitähelepanu on keskendatud kardiovaskulaarsete haiguste riskile. On selge, et vanusele kohandatud primaarsest kardiovaskulaarsete haiguste preventsoonist saadav absoluutne kasu on naistel palju väiksem kui meestel, sest naistel on samas vanuses kardiovaskulaarsete haiguste risk madalam. Atorvastatiini sama absoluutse tõhususe saavutamiseks mõlemal sool on vajalik ravida naisi, kellel on samasugune absoluutne risk nagu meestel, st naisi, kellel on rohkem täiendavaid riskitegureid, nagu kõrgem iga, menopaus, jne. Arst peab meeles pidama, et naispatsiendi ravimise otsus ei tugine mitte ainult kliinilistel ravisuunistel, kuid ka absoluutse kardiovaskulaarse riski määramisel, milles võetakse arvesse sugu, vanus, suitsetamine, vererõhk, kolesterool, jne (Score'i ja Framinghami meetodi kasutamise puhul). Seetõttu nõustub inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee, et naiste näidustusest kõrvalejätmine jätkaks atorvastatiinravita populatsiooni olulise alagrupi, kuigi nende kardiovaskulaarne risk õigustaks seda, ja komitee usub, et ASCOT-LLA ülalkirjeldatud tulemusi naispatsientide kohta peaks kajastama ravimi omaduste kokkuvõtte punktis 5.1.

Atorvastatiini ja amlodipiini vahel kirjeldatud koostoime puhul näitavad kontrollitud uuringutulemused, et see koostoime on küsitava kliinilise väärtusega, kui seda üldse on, ega õigusta regulatiivmeetmeid, mis dikteeriksid selle toote väljakirjutamise. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee aga arvab, et nende andmete kajastamine on siiski oluline ja et see tuleb lisada ASCOT-LLA tulemusi kokku võtva punkti faktiliste väidete järele ravimi omaduste kokkuvõtte punkti 5.1.

Väiksema arutelu teemaks oli uuringu tulemuste kehtivus atorvastatiini teiste annuste suhtes. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee nõustub, et ei ole põhjust uskuda, et heakskiidetud näidustusel kasutamisel oleks ravimil, sõltumata konkreetsetest kolesterooli sihtväärtustest, suuremate annuste puhul nõrgem toime kui 10 mg annuse puhul, ja et suuremate annuste puhul oleks potentsiaalselt erinev ohutusprofiil. Sobiv koht annuse soovitude jaoks on ravimi omaduste kokkuvõtte punkt 4.2, mitte punkt 4.1, ning kokkuvõttesse on lisatud nõuetekohased annustamissoovitused.

Palju on arutatud ka näidustuse sõnastust, mis kõige paremini kajastaks kontrollitud uuringutulemusi. Hoolimata sellest, et inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee nõustus taotleja palvega näidustusest mitte kõrvale jätta naised ja mittediabeetikuid, arvab komitee, et taotletav näidustus, mis kajastab ASCOT-LLA ja CARDS uuringutes uuritud patsientide populatsioone, on liiga lai. Paljud ASCOT-LLA uuringu patsiendid olid tõesti madala riskiga, eriti naised. Uuringu tulemused näitavad, et mõne uuringutesse kaasatud madala riskiga suuri populatsioone esindava alagrupi jaoks ei pruugi ravi tänapäeva teadmiste põhjal olla õigustatud ja et sellise näidustuse heakskiitmine tähendaks paljude patsientide ravimist, kes ei saaks lipiide alandavast ravist kasu. Seetõttu soovib inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee piirata näidustust patsientidega, kellel on esimese kardiovaskulaarse häire tekke risk suur, sundides seega ravimi väljakirjutajat tegema individuaalset riskihindamist, mitte järgima ravi alustamise otsust tehes algoritmi.

Ülaltoodust lähtudes järeldeb inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee, et atorvastatiini näidustus *“Kardiovaskulaarsete haigusjuhtude ennetamine patsientide hulgas, kellel on esimese kardiovaskulaarse häire tekke risk suur, täiendava vahendina lisaks teiste riskitegurite korrigeerimisele”* kajastab olemasolevaid andmeid adekvaatselt.

Üldine järeldus kasulikkuse/riski kohta

20.–23. märtsil 2006. aastal toimunud kohtumisel kaalus inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee müügiloo hoidja poolt esitatud tõhususe andmeid ja järeldas, et atorvastatiin oli kardiovaskulaarsete haigusjuhtude ennetamisel täiendava vahendina lisaks teiste riskitegurite korrigeerimisele efektiivne patsientidel, kellel hinnanguliselt on suur esimese kardiovaskulaarse häire tekke risk.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee soovitas anda II tüüpi teisendile müügiloo, et näidustust laiendada.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE MUUTMISE ALUSED

Võttes arvesse järgmist:

- inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee kaalus komisjoni määruse (EÜ) nr 1084/2003 artikli 6 lõike 12 alusel esitatud esildist atorvastatiini (Sortis ja sellega seotud nimetused – vt I lisa) kohta,
- müügiloo hoidja on rakendatud inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee poolt soovitatud teksti ravimi omaduste kokkuvõttes:
 - punktile 4.1 on kavas lisada järgmine näidustus:
Kardiovaskulaarsete haigusjuhtude ennetamine patsientide hulgas, kellel on esimese kardiovaskulaarse häire (vt lõik 5.1) tekke risk suur, täiendava vahendina lisaks teiste riskitegurite korrigeerimisele.

- annustamist punktis 4.2 on muudetud järgmiselt:
smase preventtsiooni uuringutes oli annus 10 mg/ööpäevas. (LDL-)kolesterooli tasemete saavutamiseks võib praeguste suuniste järgi olla vajalik suuremate annuste kasutamine.

- punkti 5.1 on ASCOT-LLA ja CARDS uuringute tulemuste lisamiseks ajakohastatud järgmiselt:

Kardiovaskulaarse haiguse ennetamine

Atorvastatiini toimet fataalsele ja mittefataalsele südamepõrgarteritõvele hinnati randomiseeritud topeltpimedas menetsusega platseeboga kontrollitud uuringus the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Patsiendid olid hüpertoonikud, vanuses 40–79 aastat, kes ei olnud varem põdenud müokardi infarkti ega saanud stenokardiavastast ravi ning kellel üldkolesterooli väärtus oli ≤ 6.5 mmol/l (251 mg/dl). Kõikidel patsientidel oli vähemalt kolm eelnevalt määratletud kardiovaskulaarset riskitegurit: meessugu, vanus ≥ 55 aastat, suitsetamine, diabeet, südamepõrgarteritõve anamnees esimese astme sugulasel, üldkolesterool: HDL-kolesterool > 6 , perifeersetes veresoontes haigus, vasaku vatsakese hüpertroofia, eelnev ajuveresoonkonna häire, spetsiifiline muutus EKGs, proteinuuria/albuminuuria. Mitte kõikidel patsientidel ei olnud esimese kardiovaskulaarse häire tekke risk suur. Patsiente raviti antihüpertensiivse raviga (kas amlodipiinil või atenoloolil põhinev skeem) või atorvastatiiniga 10 mg ööpäevas (n=5168) või platseeboga (n=5137).

Atorvastatiin vähendas absoluutset ja suhtelist riski järgmiselt:

Haigusjuht	Suhtelise riski vähenemine (%)	Haigusjuhtude arv (Sortis vs platseeboga)	Absoluutse riski vähenemine ¹ (%)	p-väärtus
Fataalne südamepõrgarteritõbi ja mittefataalne südameelihaseinfarkt	36 %	100 vs 154	1,1%	0,0005
Kardiovaskulaarsete häirete ja revaskularisatsiooniprotseduuride koguarv	20 %	389 vs 483	1,9%	0,0008
Koronaarsed häired kokku	29 %	178 vs 247	1,4%	0,0006

¹Tuginedes 3,3-aastase keskmise jälgimisperioodi jooksul toimunud kõikide haigusjuhtude arvu erinevustele.

Kogusuremus ja kardiovaskulaarne suremus ei vähenenud oluliselt (185 vs 212 haigusjuhtu, $p=0,17$ ja 74 vs 82 haigusjuhtu, $p=0,51$). Soo (81% mehi, 19% naisi) alagruppide analüüsil leiti, et atorvastatiini kasulik toime ilmnes meestel, kuid seda ei saanud kindlaks teha naistel, mille põhjuseks on ilmselt vähenenud haigusjuhtude arv naiste alagrupis. Üldine ja kardiovaskulaarne suremus oli arvuliselt suurem naispatsientidel (38 vs 30 ja 17 vs 12), kuid see ei olnud statistiliselt oluline. Olulisi koostoimeid alusravina kasutatava antihüpertensiivse raviga ei leitud. Uuringu esmane tulemusnäitaja (fataalse südamepõrgarteritõve ja mittefataalsete südameelihaseinfarkti juhtude arv) oli atorvastatiini toime oluliselt väiksem patsientidel, kes said raviks amlodipiini (HR 0,47 (0,32-0,69) $p = 0,00008$), kuid mitte neil, keda raviti atenolooliga (HR 0,83 (0,59-1,17), $p = 0,287$).

Atorvastatiini toimet fataalsele ja mittefataalsele kardiovaskulaarsele haigusele hinnati randomiseeritud topeltpimedas menetsusega multitsentrilises platseeboga kontrollitud uuringus the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) II tüüpi diabeediga, 40–75 aasta vanustel, eelneva kardiovaskulaarse haiguse anamneesita ja LDL-kolesterooliga $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) ja triglütseriididega $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl) patsientidel.

Kõikidel patsientidel oli vähemalt üks järgmistest riskiteguritest: hüpertensioon, kestev suitsetamine, retinopaatia, mikroalbuminuuria või makroalbuminuuria. Patsiente raviti kas atorvastatiiniga 10 mg ööpäevas (n=1428) või platseeboga (n=1410) 3,9aastase keskmise jälgimisaja vältel.

Atorvastatiin vähendas absoluutset ja suhtelist riski järgmiselt:

Haigusjuht	Suhteline riski vähenemine (%)	Haigusjuhtude arv (Sortis vs platseebo)	Absoluutse riski vähenemine ¹ (%)	p-väärtus
Olulised kardiovaskulaarsed häired (fataalne ja mittefataalne äge müokardiinfarkt, tumm müokardiinfarkt, ägedast südamepõrgarteritõvest tingitud surm, ebastabiilne stenokardia, aortokoronaarne šunteerimine, perkutaanne transluminaalne koronaarangioplastika, revaskulariseerimine, insult)	37%	83 vs 127	3,2%	0,0010
Müokardi infarkt (fataalne ja mittefataalne äge müokardiinfarkt, tumm müokardiinfarkt)	42%	38 vs 64	1,9%	0,0070
Insuldid (fataalsed ja mittefataalsed)	48%	21 vs 39	1,3%	0,0163

¹Tuginedes 3,9aastase keskmise jälgimisperioodi jooksul toimunud kõikide haigusjuhtude arvu erinevustele.

Ravitoime ei erinenud ei patsientide soo, vanuse või LDL-kolesterooli põhitaseme lõikes. Suremuse näitajate suhtes jälgiti soodsat suundumust (82 surma platseebogrupis vs 61 surma atorvastatiini grupis, p=0,0592).

Piiripealse statistilise olulisusega (p=0,0592) täheldati suhtelise riski vähenemist surma-juhtumite osas 27% võrra (82 surma platseebogrupis võrreldes 61 surmaga atorvastatiini grupis).

- Näidustuse laiendamisest lähtuvaid ohutuslaseid tähelepanekuid ei ole leitud.
- Seetõttu otsustas inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee, et ülalnimetatud näidustuse laiendamise kasulikkuse/riski suhe on soodne.

Inimtervishoiu kasutatavate ravimite komitee soovitas anda atorvastatiini teisendile (Sortis ja sellega seotud nimetused – vt I lisa) müügiloa ning vastav ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.

LISA III

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

<[Vt lisa I – täidetakse riigis]> [Kontrollimise protseduurideks]
{Väljamõeldud nimetus} 10 mg õhukese polümeerikattega tablett

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg atorvastatiini (atorvastatiinkaltsium(trihüdraadina)).

Abiained:

Iga {Väljamõeldud nimetus} 10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 32,80 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged piklikud õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud “10” ja teisele “PD 155”.

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, LDL-kolesterooli, 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 ravile muule lipiidide sisaldust langetavale ravile (nt LDL-aferees) või kui sellised ravid ei ole kättesaadavad.

Kardiovaskulaarse haiguse ennetamine

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine 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.

Atorvastatiini päevaannus manustatakse korraga ükskõik millal päeva jooksul koos toiduga või ilma.

Patsientidel, kellel on kindlaks tehtud südame isheemiatõbi või kellel on suurenenud risk isheemiliste sündmuste tekkeks, on lipiide langetava ravi eesmärgiks LDL-C sisaldus < 3 mmol/l (või < 115 mg/dl) ja üldkolesterooli sisaldus < 5 mmol/l (või < 190 mg/dl).

Kohandatud raamatu “Südame isheemiatõve vältimine kliinilises praktikas” järgi.
Töörühma Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention soovitusel, mis on avaldatud ajakirjas Atherosclerosis 140 (1998) 199-270.

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

Ravimi tasuta kasutamise uuringus 64 patsiendiga oli teave LDL-retseptori kohta kättesaadav 46 patsiendil. Nendel 46 patsiendil vähenes LDL-C väärtus umbes 21%. Atorvastatiini manustati annuses kuni 80 mg ööpäevas.

Atorvastatiini annus homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel on 10...80 mg ööpäevas. 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.

Annustamine neerupuudulikkusega patsientidel

Neeruhaigus ei mõjuta atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioone ega {Väljamõeldud nimetus} toimet lipiididele; seega ei ole annust vaja kohandada.

Eakad patsiendid

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

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.

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
- kellel on müopaatia
- raseduse ajal
- rinnaga toitmise ajal
- fertiilses eas naised, kes ei kasuta tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

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 analüüside 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.

Toimed lihastele

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

Enne ravi

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

- neerukahjustus
- hüpotüreoidism
- pärilike lihashaiguste esinemine isiklikus või perekonna anamneesis
- varem esinenud lihastoksilisus statiinide kasutamisel
- varasem maksahaigus ja/või kui tarbitakse suurtes kogustes alkoholi
- eakatel patsientidel (>70-aastastel) tuleb rabdomüolüüsi soodustavate faktorite olemasolu korral samuti kaaluda CPK määramise vajadust.

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

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

Kreatiinfosfokinaasi määramine

Kreatiinfosfokinaasi (CPK) ei ole mõtet määrata pärast pingutavat füüsilist koormust või mõne muu seisundi korral, millega kaasneb tõenäoliselt CPK sisalduse suurenemine plasmas, sest see muudab tulemuste interpreteerimise keeruliseks. Kui CPK 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, tuleb määrata CPK sisaldus. Kui leitakse, et CPK sisaldus on oluliselt suurenenud (> 5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb ravi katkestada.
- Kui lihassümptomid on tõsised ja häirivad igapäevaelu, isegi kui CPK sisaldus on ≤ 5 korda üle normi ülemise piiri, tuleb kaaluda ravi katkestamist.
- Kui sümptomid taanduvad ja CPK 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 CPK sisalduse kliiniliselt oluline suurenemine (> 10 korda üle normi ülemise piiri) või kui diagnoositakse või kahtlustatakse rabdomüolüüsi.

Rabdomüolüüsi tekkimise risk suureneb atorvastatiini manustamisel koos teatud ravimitega nagu tsüklosporiin, erütromütsiin, klaritromütsiin, itrakonasool, ketokonasool, nefasodoon, niatsiin, gemfibrosiil, teised fibraadid või HIV-proteaasi inhibiitorid (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

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

Ravimisel HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega suureneb müopaatia tekkimiserisk, kui samaaegselt manustatakse tsüklosporiini, fibraate, makroliid-antibiootikume (erütromütsiin), asooli-tüüpi seenevastaseid aineid või niatsiini ja harvadel juhtudel on see põhjustanud rabdomüolüüsi koos neerufunktsiooni häirumisega müoglobinuuria tõttu. Seetõttu tuleb hoolikalt kaaluda samaaegsest manustamisest saadava kasu ja riski suhet (vt lõik 4.4).

Tsütokroom P450 3A4 inhibiitorid

Atorvastatiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 vahendusel. Kui {Väljamõeldud nimetus} manustatakse koos tsütokroom P450 3A4 inhibiitoritega (nt tsüklosporiin, makroliid-antibiootikumid, sh erütromütsiin ja klaritromütsiin, nefasodoon, asooli-tüüpi seenevastased ained, sh itrakonasool, ja HIV-proteaasi inhibiitorid) võivad esineda koostoimed. Kooskasutamisel võib atorvastatiini plasmakontsentratsioon suurened. Atorvastatiini kasutamisel koos nende ravimitega tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

P-glükoproteiini inhibiitorid

Atorvastatiin ja atorvastatiini metaboliidid on P-glükoproteiini substraadid. P-glükoproteiini inhibiitorid (nt tsüklosporiin) võivad suurendada atorvastatiini biosaadavust.

Erütromütsiin, klaritromütsiin

Tsütokroom P450 3A4 inhibiitorite erütromütsiini (500 mg neli korda ööpäevas) või klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) koosmanustamisel atorvastatiiniga 10 mg ööpäevas on täheldatud

atorvastatiini plasmakontsentratsiooni suurenemist. Klaritromütsiin suurendas atorvastatiini $C_{\max}$ -i ja AUC-d vastavalt 56% ja 80%.

Itrakonasool

Atorvastatiini 40 mg ja itrakonasooli 200 mg ööpäevas koosmanustamine põhjustas atorvastatiini AUC suurenemise kolm korda.

Proteaasi inhibiitorid

Atorvastatiini ja proteaasi inhibiitorite (tuntud tsütokroom P450 3A4 inhibiitorid) koosmanustamisel suurenes atorvastatiini plasmakontsentratsioon.

Greipfruudimahl

Greipfruudimahl sisaldab ühte või mitut CYP3A4 inhibeerivat ühendit, mistõttu selle kasutamisel koos CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate ravimitega võib viimaste plasmakontsentratsiooni suurendada. Ühe 240 ml klaasi greipfruudimahla joomine suurendas atorvastatiini AUC-d 37% ja vähendas tema 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 HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (atorvastatiin ja selle aktiivsed metaboliidid) AUC-d 1,3 korda. Seetõttu ei ole soovitatav ravi ajal atorvastatiiniga juua suurtes kogustes greipfruudimahla.

Tsütokroom P450 3A4 indutseerijad

Tsütokroom P450 3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin või fenütoiin) ja {Väljamõeldud nimetus} koostoime kohta andmed puuduvad. Võimalikud koostoimed selle isoensüümi teiste substraatidega ei ole teada, kuid nendega peaks arvestama kitsa terapeutilise indeksiga ravimite puhul (sh III klassi arütmiavastased ained, sealhulgas amiodaroon)

Muu kaasuv ravi

Gemfibrosiil / fibraadid

Atorvastatiini põhjustatud müopaatia tekkimise risk võib suureneda fibraatidega koosmanustamisel. In vitro uuringute tulemuse põhjal inhibeerib gemfibrosiil atorvastatiini metaboliseerumist glükuroniseerimise teel. Kooskasutamise puhul võib atorvastatiini plasmakontsentratsioon suurened (vt lõik 4.4).

Digoksiin

10 mg atorvastatiini ja digoksiini korduval koosmanustamisel digoksiini tasakaalukontsentratsioon plasmas ei muutunud. Küll aga suurenes digoksiini kontsentratsioon umbes 20% pärast digoksiini manustamisel koos atorvastatiiniga annuses 80 mg ööpäevas. Seda koostoimet võib selgitada membraani transportvalgu P-glükoproteiini inhibeerimisega. Digoksiini saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid

{Väljamõeldud nimetus} kasutamisel koos suukaudsete rasestumisvastaste preparaatidega suureneb noretindrooni ja etinüülöstradioli kontsentratsioon plasmas. Seda kontsentratsioonide suurenemist tuleb arvestada suukaudse rasestumisvastase preparaadi annuse määramisel.

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.

Antatsiid

{Väljamõeldud nimetus} manustamine koos suukaudse antatsiidi suspensiooniga (magneesium- ja alumiiniumhüdroksiidid) vähendas atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioone umbes 35%, kuid ei mõjutanud nende toimet LDL-C sisalduse langetamisele.

Varfariin

{Väljamõeldud nimetus} manustamisel koos varfariiniga kaasnes ravi esimestel päevadel kerge protrombiiniaja lühenemine, mis normaliseerus {Väljamõeldud nimetus} ravi 15 päeva jooksul. Sellele vaatamata tuleb varfariini kasutavaid patsiente hoolikalt jälgida, kui ravile lisatakse {Väljamõeldud nimetus}.

Fenasoon

{Väljamõeldud nimetus} ja fenasooni korduv koosmanustamine mõjutas fenasooni kliirensit vähe või ei mõjutanud üldse.

Tsimetidiin

Tsimetidiini ja {Väljamõeldud nimetus} läbi viidud koostoime uuringus koostoimet ei esinenud.

Amlodipiin

80 mg atorvastatiini ja 10 mg amlodipiini koosmanustamine ei mõjutanud tasakaaluolekus atorvastatiini farmakokineetikat.

Muu

Kliinilistes uuringutes, milles {Väljamõeldud nimetus} manustati koos hüpertensioonivastaste või hüpoplükeemiliste ainetega, ei täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

4.6 Rasedus ja imetamine

{Väljamõeldud nimetus} on vastunäidustatud raseduse ja rinnaga toitmise ajal. Fertiilses eas naised peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit. Atorvastatiini ohutus raseduse ja imetamise ajal ei ole veel tõestatud.

Loomkatsed on näidanud, et HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid võivad mõjutada embrüo või loote arengut. Rottide järglaste areng peetus ja postnataalne elulemus lühenes, kui emasloomadele manustati atorvastatiini annuseid üle 20 mg/kg ööpäevas (kliiniline süsteemne toime).

Rottidel on atorvastatiini ja tema aktiivsete metaboliitide kontsentratsioonid vereplasmas ja rinnapiimas võrdsed. Ei ole teada, kas see ravim või tema metaboliidid erituvad rinnapiima.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on seotud peamiselt seedetraktiga, hõlmates kõhukinnisust, kõhupuhitust, düspepsiat, kõhuvalu ja kaovad tavaliselt ravi jätkamisel.

Kliinilistes uuringutes on {Väljamõeldud nimetus} omistatavate kõrvaltoimete tõttu katkestanud ravi vähem kui 2% patsientidest.

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

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

Seedetrakti häired

Sage: kõhukinnisus, kõhupuhitus, düspepsia, iiveldus, kõhulahtisus.
Aeg-ajalt: anoreksia, oksendamine.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: trombotsütopeenia.

Immuunsüsteemi häired

Sage: allergilised reaktsioonid.
Väga harv: anafülaksia.

Endokriinsüsteemi häired

Aeg-ajalt: alopeetsia, hüperglükeemia, hüpoglükeemia, pankreatiit.

Psühhiaatrilised häired

Sage: unetus.
Aeg-ajalt: amneesia.

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu, pearinglus, paresteesia, hüpesteesia.
Aeg-ajalt: perifeerne neuropaatia.

Maksa ja sapiteede häired

Harv: hepatiit, kolestaatiline ikterus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: nahalööbed, sügelus.
Aeg-ajalt: nõgeslööve.
Väga harv: angioneurootiline turse, villilised lööbed (sealhulgas mitmekujuline erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs).

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: tinnitus.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: müalgia, artralgia.
Aeg-ajalt: müopaatia.
Harv: müosiit, rabdomüolüüs.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: impotentsus.

Üldised häired

Sage: astenia, valu rinnus, seljavalu, perifeerne turse.
Aeg-ajalt: halb enesetunne, kehakaalu suurenemine.

Uuringud

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 kreatiinfosfokinaasi (CPK) 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).

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 CPK tasemeid. Ulatusliku seondumise tõttu plasmavalkudega ei ole oodata, et hemodialüüs atorvastatiini kliirensit oluliselt suurendaks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: 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 ja apolipoproteiin B kontsentratsiooni vähenemine vähendab kardiovaskulaarsete sündmuste ja kardiovaskulaarse suremuse riski. Suremuse ja haigestumuse uuringud atorvastatiiniga ei ole veel lõppenud.

Ateroskleroos

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

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

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

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

Mõlema ravirühma ohutuse ja talutavuse profiilid olid võrreldavad.

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, mittofataalset müokardiinfarkti, elustatud südameseiskust või stenokardiat müokardiisheemia nähtudega, mis vajas hospitaliseerimist. Risk vähenes 16% võrra (p=0,048). See oli peamiselt põhjustatud 26%-lisest taashospitaliseerimise vähenemisest müokardiisheemia nähtudega stenokardia tõttu (p=0,018). Teised sekundaarsed tulemusnäitajad ei olnud statistiliselt olulised (üldiselt: platseebo 22,2%, atorvastatiin 22,4%).

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

Kardiovaskulaarse haiguse ennetamine

Atorvastatiini toimet fataalsele ja mittefataalsele südame isheemiatõvele hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Patsiendid olid hüpertensiivsed, vanuses 40...79 aastat, kes ei olnud varem põdenud müokardiinfarkti ega saanud stenokardiaravi ja kelle TC tase oli $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Lisaks oli kõikidel patsientidel vähemalt kolm järgmistest eelnevalt määratletud kardiovaskulaarsetest riskifaktoritest: meessugu, vanus ≥ 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 kõrvalekaldeid EKG-s, proteiinuuria/albuminuuria. 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 atenoolooliga (HR 0,83 (0,59...1,17), p=0,287).

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

Patsiente raviti kas atorvastatiiniga annuses 10 mg 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 suremuse määrale (82 surmajuhtumit platseeborühmas vs. 61 surmajuhtumit atorvastatiinirühmas; p=0,0592).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Atorvastatiin imendub kiiresti, maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_{max}) saavad 1...2 tunni jooksul. Imendumise määr suureneb proportsionaalselt atorvastatiini annusega. Pärast suukaudset manustamist on biosaadavus atorvastatiini õhukese polümeerikatttega 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.

Metabolism

Atorvastatiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 vahendusel orto- ja parahüdroksüülitud derivaatideks ja mitmesugusteks beeta-oksüdatsiooni produktideks. Arvestamata teisi metabolismi radasid metaboliseeritakse need produktid edasi glükuroniseerimise kaudu. HMG-CoA reduktaasi in vitro inhibeerimine orto- ja parahüdroksüülitud metaboliitide poolt on võrdväärne atorvastatiiniga. 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 põhjustanud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi toimetes lipiididele.
- Neerupuudulikkus: neeruhaigus ei mõjuta atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioone ega toimet lipiididele.
- Maksapuudulikkus: kroonilise alkoholoolse maksakahjustusega patsientidel (Childs-Pugh B) suurenevad atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid oluliselt (C_{max} umbes 16 korda ja AUC 11 korda).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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 hiirtel 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

Kaltsiumkarbonaat
Mikrokristalne tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Krookarmelloosnaatrium
Polüsorbaat 80
Hüproloos
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Polüetüleenglükool
Titaandioksiid (E171)
Talk
Simetikoon
Stearaatide emulgaatorid
Sorbiinhape
Kandelillavaha

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

4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti blisterpakendis. Haiglapakendid sisaldavad 200 (10 x 20) või 500 õhukese polümeerikattega tabletti.

Blisterpakend koosneb polüamiidist/alumiiniumist/polüvinüülkloriidist tabletivormist ja kas paberist/polüestrist/alumiiniumist/vinüülist või alumiiniumist/vinüülist kuumpitseeritud fooliumkattest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

<[Täidetakse riiklikult]>

<[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]> *[For referral procedures]*

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

<[Täidetakse riiklikult]>

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

21.11.1996 / 31.10.2001

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

<[Vt lisa I – täidetakse riigis]> [Kontrollimise protseduurideks]
{Väljamõeldud nimetus} 20 mg õhukese polümeerikattega tablett

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg atorvastatiini (atorvastatiinkaltsium(trihüdraadina)).

Abiained:

Iga {Väljamõeldud nimetus} 20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 65,61 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged piklikud õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud “20” ja teisele “PD 156”.

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, LDL-kolesterooli, 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 ravile muule lipiidide sisaldust langetavale ravile (nt LDL-aferees) või kui sellised ravid ei ole kättesaadavad.

Kardiovaskulaarse haiguse ennetamine

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine 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.

Atorvastatiini päevaannus manustatakse korraga ükskõik millal päeva jooksul koos toiduga või ilma.

Patsientidel, kellel on kindlaks tehtud südame isheemiatõbi või kellel on suurenenud risk isheemiliste sündmuste tekkeks, on lipiide langetava ravi eesmärgiks LDL-C sisaldus < 3 mmol/l (või <115 mg/dl) ja üldkolesterooli sisaldus < 5 mmol/l (või < 190 mg/dl).

Kohandatud raamatu “Südame isheemiatõve vältimine kliinilises praktikas” järgi.
Töörühma Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention soovitusel, mis on avaldatud ajakirjas Atherosclerosis 140 (1998) 199-270.

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

Ravimi tasuta kasutamise uuringus 64 patsiendiga oli teave LDL-retseptori kohta kättesaadav 46 patsiendil. Nendel 46 patsiendil vähenes LDL-C väärtus umbes 21%. Atorvastatiini manustati annuses kuni 80 mg ööpäevas.

Atorvastatiini annus homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel on 10...80 mg ööpäevas. 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 praegustele ravijuhistele vastaval tasemel.

Annustamine neerupuudulikkusega patsientidel

Neeruhaigus ei mõjuta atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioone ega {Väljamõeldud nimetus} toimet lipiididele; seega ei ole annust vaja kohandada.

Eakad patsiendid

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

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.

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
- kellel on müopaatia
- raseduse ajal
- rinnaga toitmise ajal
- fertiilses eas naised, kes ei kasuta tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

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 analüüside 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.

Toimed lihastele

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

Enne ravi

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

- neerukahjustus
- hüpotüreoidism
- pärilike lihashaiguste esinemine isiklikus või perekonna anamneesis
- varem esinenud lihastoksilisus statiinide kasutamisel
- varasem maksahaigus ja/või kui tarbitakse suurtes kogustes alkoholi
- eakatel patsientidel (>70-aastastel) tuleb rabdomüolüüsi soodustavate faktorite olemasolu korral samuti kaaluda CPK määramise vajadust.

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

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

Kreatiinfosfokinaasi määramine

Kreatiinfosfokinaasi (CPK) ei ole mõtet määrata pärast pingutavat füüsilist koormust või mõne muu seisundi korral, millega kaasneb tõenäoliselt CPK sisalduse suurenemine plasmas, sest see muudab tulemuste interpreteerimise keeruliseks. Kui CPK 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, tuleb määrata CPK sisaldus. Kui leitakse, et CPK sisaldus on oluliselt suurenenud (> 5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb ravi katkestada.
- Kui lihassümptomid on tõsised ja häirivad igapäevaelu, isegi kui CPK sisaldus on ≤ 5 korda üle normi ülemise piiri, tuleb kaaluda ravi katkestamist.
- Kui sümptomid taanduvad ja CPK 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 CPK sisalduse kliiniliselt oluline suurenemine (> 10 korda üle normi ülemise piiri) või kui diagnoositakse või kahtlustatakse rabdomüolüüsi.

Rabdomüolüüsi tekkimise risk suureneb atorvastatiini manustamisel koos teatud ravimitega nagu tsüklosporiin, erütromütsiin, klaritromütsiin, itrakonasool, ketokonasool, nefasodoon, niatsiin, gemfibrosiil, teised fibraadid või HIV-proteaasi inhibiitorid (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

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

Ravimisel HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega suureneb müopaatia tekkimiserisk, kui samaaegselt manustatakse tsüklosporiini, fibraate, makroliid-antibiootikume (erütromütsiin), asooli-tüüpi seenevastaseid aineid või niatsiini ja harvadel juhtudel on see põhjustanud rabdomüolüüsi koos neerufunktsiooni häirimisega müoglobinuuria tõttu. Seetõttu tuleb hoolikalt kaaluda samaaegsest manustamisest saadava kasu ja riski suhet (vt lõik 4.4).

Tsütokroom P450 3A4 inhibiitorid

Atorvastatiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 vahendusel. Kui {Väljamõeldud nimetus} manustatakse koos tsütokroom P450 3A4 inhibiitoritega (nt tsüklosporiin, makroliid-antibiootikumid, sh erütromütsiin ja klaritromütsiin, nefasodoon, asooli-tüüpi seenevastased ained, sh itrakonasool, ja HIV-proteaasi inhibiitorid) võivad esineda koostoimed. Kooskasutamisel võib atorvastatiini plasmakontsentratsioon suurened. Atorvastatiini kasutamisel koos nende ravimitega tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

P-glükoproteiini inhibiitorid

Atorvastatiin ja atorvastatiini metaboliidid on P-glükoproteiini substraadid. P-glükoproteiini inhibiitorid (nt tsüklosporiin) võivad suurendada atorvastatiini biosaadavust.

Erütromütsiin, klaritromütsiin

Tsütokroom P450 3A4 inhibiitorite erütromütsiini (500 mg neli korda ööpäevas) või klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) koosmanustamisel atorvastatiiniga 10 mg ööpäevas on täheldatud

atorvastatiini plasmakontsentratsiooni suurenemist. Klaritromütsiin suurendas atorvastatiini $C_{\max}$ -i ja AUC-d vastavalt 56% ja 80%.

Itrakonasool

Atorvastatiini 40 mg ja itrakonasooli 200 mg ööpäevas koosmanustamine põhjustas atorvastatiini AUC suurenemise kolm korda.

Proteaasi inhibiitorid

Atorvastatiini ja proteaasi inhibiitorite (tuntud tsütokroom P450 3A4 inhibiitorid) koosmanustamisel suurenes atorvastatiini plasmakontsentratsioon.

Greipfruudimahl

Greipfruudimahl sisaldab ühte või mitut CYP3A4 inhibeerivat ühendit, mistõttu selle kasutamisel koos CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate ravimitega võib viimaste plasmakontsentratsiooni suurendada. Ühe 240 ml klaasi greipfruudimahla joomine suurendas atorvastatiini AUC-d 37% ja vähendas tema 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 HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (atorvastatiin ja selle aktiivsed metaboliidid) AUC-d 1,3 korda. Seetõttu ei ole soovitatav ravi ajal atorvastatiiniga juua suurtes kogustes greipfruudimahla.

Tsütokroom P450 3A4 indutseerijad

Tsütokroom P450 3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin või fenütoiin) ja {Väljamõeldud nimetus} koostoime kohta andmed puuduvad. Võimalikud koostoimed selle isoensüümi teiste substraatidega ei ole teada, kuid nendega peaks arvestama kitsa terapeutilise indeksiga ravimite puhul (sh III klassi arütmiavastased ained, sealhulgas amiodaroon)

Muu kaasuv ravi

Gemfibrosiil / fibraadid

Atorvastatiini põhjustatud müopaatia tekkimise risk võib suureneda fibraatidega koosmanustamisel. In vitro uuringute tulemuse põhjal inhibeerib gemfibrosiil atorvastatiini metaboliseerumist glükuroniseerimise teel. Kooskasutamise puhul võib atorvastatiini plasmakontsentratsioon suurened (vt lõik 4.4).

Digoksiin

10 mg atorvastatiini ja digoksiini korduval koosmanustamisel digoksiini tasakaalukontsentratsioon plasmas ei muutunud. Küll aga suurenes digoksiini kontsentratsioon umbes 20% pärast digoksiini manustamisel koos atorvastatiiniga annuses 80 mg ööpäevas. Seda koostoimet võib selgitada membraani transportvalgu P-glükoproteiini inhibeerimisega. Digoksiini saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid

{Väljamõeldud nimetus} kasutamisel koos suukaudsete rasestumisvastaste preparaatidega suureneb noretindrooni ja etinüülöstradioli kontsentratsioon plasmas. Seda kontsentratsioonide suurenemist tuleb arvestada suukaudse rasestumisvastase preparaadi annuse määramisel.

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.

Antatsiid

{Väljamõeldud nimetus} manustamine koos suukaudse antatsiidi suspensiooniga (magneesium- ja alumiiniumhüdroksiidid) vähendas atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioone umbes 35%, kuid ei mõjutanud nende toimet LDL-C sisalduse langetamisele.

Varfariin

{Väljamõeldud nimetus} manustamisel koos varfariiniga kaasnes ravi esimestel päevadel kerge protrombiiniaja lühenemine, mis normaliseerus {Väljamõeldud nimetus} ravi 15 päeva jooksul. Sellele vaatamata tuleb varfariini kasutavaid patsiente hoolikalt jälgida, kui ravile lisatakse {Väljamõeldud nimetus}.

Fenasoon

{Väljamõeldud nimetus} ja fenasooni korduv koosmanustamine mõjutas fenasooni kliirensit vähe või ei mõjutanud üldse.

Tsimetidiin

Tsimetidiini ja {Väljamõeldud nimetus} läbi viidud koostoime uuringus koostoimet ei esinenud.

Amlodipiin

80 mg atorvastatiini ja 10 mg amlodipiini koosmanustamine ei mõjutanud tasakaaluolekus atorvastatiini farmakokineetikat.

Muu

Kliinilistes uuringutes, milles {Väljamõeldud nimetus} manustati koos hüpertensioonivastaste või hüpoplükeemiliste ainetega, ei täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

4.6 Rasedus ja imetamine

{Väljamõeldud nimetus} on vastunäidustatud raseduse ja rinnaga toitmise ajal. Fertiilses eas naised peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit. Atorvastatiini ohutus raseduse ja imetamise ajal ei ole veel tõestatud.

Loomkatsed on näidanud, et HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid võivad mõjutada embrüo või loote arengut. Rottide järglaste areng peetus ja postnataalne elulemus lühenes, kui emasloomadele manustati atorvastatiini annuseid üle 20 mg/kg ööpäevas (kliiniline süsteemne toime).

Rottidel on atorvastatiini ja tema aktiivsete metaboliitide kontsentratsioonid vereplasmas ja rinnapiimas võrdsed. Ei ole teada, kas see ravim või tema metaboliidid erituvad rinnapiima.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on seotud peamiselt seedetraktiga, hõlmates kõhukinnisust, kõhupuhitust, düspepsiat, kõhuvalu ja kaovad tavaliselt ravi jätkamisel.

Kliinilistes uuringutes on {Väljamõeldud nimetus} omistatavate kõrvaltoimete tõttu katkestanud ravi vähem kui 2% patsientidest.

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

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

Seedetrakti häired

Sage: kõhukinnisus, kõhupuhitus, düspepsia, iiveldus, kõhulahtisus.
Aeg-ajalt: anoreksia, oksendamine.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: trombotsütopeenia.

Immuunsüsteemi häired

Sage: allergilised reaktsioonid.
Väga harv: anafülaksia.

Endokriinsüsteemi häired

Aeg-ajalt: alopeetsia, hüperglükeemia, hüpoglükeemia, pankreatiit.

Psühhiaatrilised häired

Sage: unetus.
Aeg-ajalt: amneesia.

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu, pearinglus, paresteesia, hüpesteesia.
Aeg-ajalt: perifeerne neuropaatia.

Maksa ja sapiteede häired

Harv: hepatiit, kolestaatiline ikterus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: nahalööbed, sügelus.
Aeg-ajalt: nõgeslööve.
Väga harv: angioneurootiline turse, villilised lööbed (sealhulgas mitmekujuline erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs).

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: tinnitus.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: müalgia, artralgia.
Aeg-ajalt: müopaatia.
Harv: müosiit, rabdomüolüüs.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: impotentsus.

Üldised häired

Sage: astenia, valu rinnus, seljavalu, perifeerne turse.
Aeg-ajalt: halb enesetunne, kehakaalu suurenemine.

Uuringud

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 kreatiinfosfokinaasi (CPK) 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).

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 CPK tasemeid. Ulatusliku seondumise tõttu plasmavalkudega ei ole oodata, et hemodialüüs atorvastatiini kliirensit oluliselt suurendaks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: 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 ja apolipoproteiin B kontsentratsiooni vähenemine vähendab kardiovaskulaarsete sündmuste ja kardiovaskulaarse suremuse riski. Suremuse ja haigestumuse uuringud atorvastatiiniga ei ole veel lõppenud.

Ateroskleroos

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

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

Atorvastatiinirühmas vähenes LDL-C keskmine väärtuseni $2,04 \text{ mmol/l} \pm 0,8$ ($78,9 \text{ mg/dl} \pm 30$) algsest väärtusest $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 28$) ning pravastatiinirühmas vähenes LDL-C keskmine väärtuseni $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($110 \text{ mg/dl} \pm 26$) algsest väärtusest $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 26$) (p<0,0001). Atorvastatiin langetas oluliselt ka keskmist 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.

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 müokardiisheemia nähtudega, mis vajas hospitaliseerimist. Risk vähenes 16% võrra (p=0,048). See oli peamiselt põhjustatud 26%-lisest taashospitaliseerimise vähenemisest müokardiisheemia nähtudega stenokardia tõttu (p=0,018). Teised sekundaarsed tulemusnäitajad ei olnud statistiliselt olulised (üldiselt: platseebo 22,2%, atorvastatiin 22,4%).

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

Kardiovaskulaarse haiguse ennetamine

Atorvastatiini toimet fataalsele ja mittefataalsele südame isheemiatõvele hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Patsiendid olid hüpertensiivsed, vanuses 40...79 aastat, kes ei olnud varem põdenud müokardiinfarkti ega saanud stenokardiaravi ja kelle TC tase oli $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Lisaks oli kõikidel patsientidel vähemalt kolm järgmistest eelnevalt määratletud kardiovaskulaarsetest riskifaktoritest: meessugu, vanus ≥ 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 kõrvalekaldeid EKG-s, proteiinuuria/albuminuuria. 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 atenoolooliga (HR 0,83 (0,59...1,17), p=0,287).

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

Patsiente raviti kas atorvastatiiniga annuses 10 mg 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 suremuse määrale (82 surmajuhtumit platseeborühmas vs. 61 surmajuhtumit atorvastatiinirühmas; p=0,0592).

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.

Metabolism

Atorvastatiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 vahendusel orto- ja parahüdroksüülitud derivaatideks ja mitmesugusteks beeta-oksüdatsiooni produktideks. Arvestamata teisi metabolismi radasid metaboliseeritakse need produktid edasi glükuroniseerimise kaudu. HMG-CoA reduktaasi in vitro inhibeerimine orto- ja parahüdroksüülitud metaboliitide poolt on võrdväärne atorvastatiiniga. 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 põhjustanud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi toimetes lipiididele.
- Neerupuudulikkus: neeruhaigus ei mõjuta atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioone ega toimet lipiididele.
- Maksapuudulikkus: kroonilise alkoholoolse maksakahjustusega patsientidel (Childs-Pugh B) suurenevad atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid oluliselt (C_{max} umbes 16 korda ja AUC 11 korda).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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 hiirtel 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

Kaltsiumkarbonaat
Mikrokristalne tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Krookarmelloosnaatrium
Polüsorbaat 80
Hüproloos
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Polüetüleenglükool
Titaandioksiid (E171)
Talk
Simetikoon
Stearaatide emulgaatorid
Sorbiinhape
Kandelillavaha

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

4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti blisterpakendis. Haiglapakendid sisaldavad 200 (10 x 20) või 500 õhukese polümeerikattega tabletti.

Blisterpakend koosneb polüamiidist/alumiiniumist/polüvinüülkloriidist tabletivormist ja kas paberist/polüestrist/alumiiniumist/vinüülist või alumiiniumist/vinüülist kuumpitseeritud fooliumkattest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

<[Täidetakse riiklikult]>

<[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]> *[For referral procedures]*

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

<[Täidetakse riiklikult]>

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

21.11.1996 / 31.10.2001

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

<[Vt lisa I – täidetakse riigis]> [Kontrollimise protseduurideks]
{Väljamõeldud nimetus} 40 mg õhukese polümeerikattega tablett

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg atorvastatiini (atorvastatiinkaltsium(trihüdraadina)).

Abiained:

Iga {Väljamõeldud nimetus} 40 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 131,22 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged piklikud õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud “40” ja teisele “PD 157”.

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, LDL-kolesterooli, 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 ravile muule lipiidide sisaldust langetavale ravile (nt LDL-aferees) või kui sellised ravid ei ole kättesaadavad.

Kardiovaskulaarse haiguse ennetamine

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine 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.

Atorvastatiini päevaannus manustatakse korraga ükskõik millal päeva jooksul koos toiduga või ilma.

Patsientidel, kellel on kindlaks tehtud südame isheemiatõbi või kellel on suurenenud risk isheemiliste sündmuste tekkeks, on lipiide langetava ravi eesmärgiks LDL-C sisaldus < 3 mmol/l (või < 115 mg/dl) ja üldkolesterooli sisaldus < 5 mmol/l (või < 190 mg/dl).

Kohandatud raamatu “Südame isheemiatõve vältimine kliinilises praktikas” järgi.
Töörühma Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention soovitusel, mis on avaldatud ajakirjas Atherosclerosis 140 (1998) 199-270.

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

Ravimi tasuta kasutamise uuringus 64 patsiendiga oli teave LDL-retseptori kohta kättesaadav 46 patsiendil. Nendel 46 patsiendil vähenes LDL-C väärtus umbes 21%. Atorvastatiini manustati annuses kuni 80 mg ööpäevas.

Atorvastatiini annus homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel on 10...80 mg ööpäevas. 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 praegustele ravijuhistele vastaval tasemel.

Annustamine neerupuudulikkusega patsientidel

Neeruhaigus ei mõjuta atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioone ega {Väljamõeldud nimetus} toimet lipiididele; seega ei ole annust vaja kohandada.

Eakad patsiendid

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

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.

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
- kellel on müopaatia
- raseduse ajal
- rinnaga toitmise ajal
- fertiilses eas naised, kes ei kasuta tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

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 analüüside 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.

Toimed lihastele

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

Enne ravi

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

- neerukahjustus
- hüpotüreoidism
- pärilike lihashaiguste esinemine isiklikus või perekonna anamneesis
- varem esinenud lihastoksilisus statiinide kasutamisel
- varasem maksahaigus ja/või kui tarbitakse suurtes kogustes alkoholi
- eakatel patsientidel (> 70-aastastel) tuleb rabdomüolüüsi soodustavate faktorite olemasolu korral samuti kaaluda CPK määramise vajadust.

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

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

Kreatinfosfokinaasi määramine

Kreatinfosfokinaasi (CPK) ei ole mõtet määrata pärast pingutavat füüsilist koormust või mõne muu seisundi korral, millega kaasneb tõenäoliselt CPK sisalduse suurenemine plasmas, sest see muudab tulemuste interpreteerimise keeruliseks. Kui CPK 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, tuleb määrata CPK sisaldus. Kui leitakse, et CPK sisaldus on oluliselt suurenenud (> 5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb ravi katkestada.
- Kui lihassümptomid on tõsised ja häirivad igapäevaelu, isegi kui CPK sisaldus on ≤ 5 korda üle normi ülemise piiri, tuleb kaaluda ravi katkestamist.
- Kui sümptomid taanduvad ja CPK 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 CPK sisalduse kliiniliselt oluline suurenemine (> 10 korda üle normi ülemise piiri) või kui diagnoositakse või kahtlustatakse rabdomüolüüsi.

Rabdomüolüüsi tekkimise risk suureneb atorvastatiini manustamisel koos teatud ravimitega nagu tsüklosporiin, erütromütsiin, klaritromütsiin, itrakonasool, ketokonasool, nefasodoon, niatsiin, gemfibrosiil, teised fibraadid või HIV-proteaasi inhibiitorid (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

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

Ravimisel HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega suureneb müopaatia tekkimiserisk, kui samaaegselt manustatakse tsüklosporiini, fibraate, makroliid-antibiootikume (erütromütsiin), asooli-tüüpi seenevastaseid aineid või niatsiini ja harvadel juhtudel on see põhjustanud rabdomüolüüsi koos neerufunktsiooni häirumisega müoglobinuuria tõttu. Seetõttu tuleb hoolikalt kaaluda samaaegsest manustamisest saadava kasu ja riski suhet (vt lõik 4.4).

Tsütokroom P450 3A4 inhibiitorid

Atorvastatiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 vahendusel. Kui {Väljamõeldud nimetus}'t manustatakse koos tsütokroom P450 3A4 inhibiitoritega (nt tsüklosporiin, makroliid-antibiootikumid, sh erütromütsiin ja klaritromütsiin, nefasodoon, asooli-tüüpi seenevastased ained, sh itrakonasool, ja HIV-proteaasi inhibiitorid) võivad esineda koostoimed. Kooskasutamisel võib atorvastatiini plasmakontsentratsioon suurened. Atorvastatiini kasutamisel koos nende ravimitega tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

P-glükoproteiini inhibiitorid

Atorvastatiin ja atorvastatiini metaboliidid on P-glükoproteiini substraadid. P-glükoproteiini inhibiitorid (nt tsüklosporiin) võivad suurendada atorvastatiini biosaadavust.

Erütromütsiin, klaritromütsiin

Tsütokroom P450 3A4 inhibiitorite erütromütsiini (500 mg neli korda ööpäevas) või klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) koosmanustamisel atorvastatiiniga 10 mg ööpäevas on täheldatud

atorvastatiini plasmakontsentratsiooni suurenemist. Klaritromütsiin suurendas atorvastatiini $C_{\max}$ -i ja AUC-d vastavalt 56% ja 80%.

Itrakonasool

Atorvastatiini 40 mg ja itrakonasooli 200 mg ööpäevas koosmanustamine põhjustas atorvastatiini AUC suurenemise kolm korda.

Proteaasi inhibiitorid

Atorvastatiini ja proteaasi inhibiitorite (tuntud tsütokroom P450 3A4 inhibiitorid) koosmanustamisel suurenes atorvastatiini plasmakontsentratsioon.

Greipfruudimahl

Greipfruudimahl sisaldab ühte või mitut CYP3A4 inhibeerivat ühendit, mistõttu selle kasutamisel koos CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate ravimitega võib viimaste plasmakontsentratsiooni suurendada. Ühe 240 ml klaasi greipfruudimahla joomine suurendas atorvastatiini AUC-d 37% ja vähendas tema 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 HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (atorvastatiin ja selle aktiivsed metaboliidid) AUC-d 1,3 korda. Seetõttu ei ole soovitatav ravi ajal atorvastatiiniga juua suurtes kogustes greipfruudimahla.

Tsütokroom P450 3A4 indutseerijad

Tsütokroom P450 3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin või fenütoiin) ja {Väljamõeldud nimetus} koostoime kohta andmed puuduvad. Võimalikud koostoimed selle isoensüümi teiste substraatidega ei ole teada, kuid nendega peaks arvestama kitsa terapeutilise indeksiga ravimite puhul (sh III klassi arütmiavastased ained, sealhulgas amiodaroon)

Muu kaasuv ravi

Gemfibrosiil / fibraadid

Atorvastatiini põhjustatud müopaatia tekkimise risk võib suureneda fibraatidega koosmanustamisel. In vitro uuringute tulemuse põhjal inhibeerib gemfibrosiil atorvastatiini metaboliseerumist glükuroniseerimise teel. Kooskasutamise puhul võib atorvastatiini plasmakontsentratsioon suurened (vt lõik 4.4).

Digoksiin

10 mg atorvastatiini ja digoksiini korduval koosmanustamisel digoksiini tasakaalukontsentratsioon plasmas ei muutunud. Küll aga suurenes digoksiini kontsentratsioon umbes 20% pärast digoksiini manustamisel koos atorvastatiiniga annuses 80 mg ööpäevas. Seda koostoimet võib selgitada membraani transportvalgu P-glükoproteiini inhibeerimisega. Digoksiini saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid

{Väljamõeldud nimetus} kasutamisel koos suukaudsete rasestumisvastaste preparaatidega suureneb noretindrooni ja etinüülöstradioli kontsentratsioon plasmas. Seda kontsentratsioonide suurenemist tuleb arvestada suukaudse rasestumisvastase preparaadi annuse määramisel.

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.

Antatsiid

{Väljamõeldud nimetus} manustamine koos suukaudse antatsiidi suspensiooniga (magneesium- ja alumiiniumhüdroksiidid) vähendas atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioone umbes 35%, kuid ei mõjutanud nende toimet LDL-C sisalduse langetamisele.

Varfariin

{Väljamõeldud nimetus} manustamisel koos varfariiniga kaasnes ravi esimestel päevadel kerge protrombiiniaja lühenemine, mis normaliseerus {Väljamõeldud nimetus} ravi 15 päeva jooksul. Sellele vaatamata tuleb varfariini kasutavaid patsiente hoolikalt jälgida, kui ravile lisatakse {Väljamõeldud nimetus}.

Fenasoon

{Väljamõeldud nimetus} ja fenasooni korduv koosmanustamine mõjutas fenasooni kliirensit vähe või ei mõjutanud üldse.

Tsimetidiin

Tsimetidiini ja {Väljamõeldud nimetus} läbi viidud koostoime uuringus koostoimet ei esinenud.

Amlodipiin

80 mg atorvastatiini ja 10 mg amlodipiini koosmanustamine ei mõjutanud tasakaaluolekus atorvastatiini farmakokineetikat.

Muu

Kliinilistes uuringutes, milles {Väljamõeldud nimetus} manustati koos hüpertensioonivastaste või hüpoplükeemiliste ainetega, ei täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

4.6 Rasedus ja imetamine

{Väljamõeldud nimetus} on vastunäidustatud raseduse ja rinnaga toitmise ajal. Fertiilses eas naised peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit. Atorvastatiini ohutus raseduse ja imetamise ajal ei ole veel tõestatud.

Loomkatsed on näidanud, et HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid võivad mõjutada embrüo või loote arengut. Rottide järglaste areng peetus ja postnataalne elulemus lühenes, kui emasloomadele manustati atorvastatiini annuseid üle 20 mg/kg ööpäevas (kliiniline süsteemne toime).

Rottidel on atorvastatiini ja tema aktiivsete metaboliitide kontsentratsioonid vereplasmas ja rinnapiimas võrdsed. Ei ole teada, kas see ravim või tema metaboliidid erituvad rinnapiima.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on seotud peamiselt seedetraktiga, hõlmates kõhukinnisust, kõhupuhitust, düspepsiat, kõhuvalu ja kaovad tavaliselt ravi jätkamisel.

Kliinilistes uuringutes on {Väljamõeldud nimetus} omistatavate kõrvaltoimete tõttu katkestanud ravi vähem kui 2% patsientidest.

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

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

Seedetrakti häired

Sage: kõhukinnisus, kõhupuhitus, düspepsia, iiveldus, kõhulahtisus.
Aeg-ajalt: anoreksia, oksendamine.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: trombotsütopeenia.

Immuunsüsteemi häired

Sage: allergilised reaktsioonid.
Väga harv: anafülaksia.

Endokriinsüsteemi häired

Aeg-ajalt: alopeetsia, hüperglükeemia, hüpoglükeemia, pankreatiit.

Psühhiaatrilised häired

Sage: unetus.
Aeg-ajalt: amneesia.

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu, pearinglus, paresteesia, hüpesteesia.
Aeg-ajalt: perifeerne neuropaatia.

Maksa ja sapiteede häired

Harv: hepatiit, kolestaatiline ikterus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: nahalööbed, sügelus.
Aeg-ajalt: nõgeslööve.
Väga harv: angioneurootiline turse, villilised lööbed (sealhulgas mitmekujuline erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs).

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: tinnitus.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: müalgia, artralgia.
Aeg-ajalt: müopaatia.
Harv: müosiit, rabdomüolüüs.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: impotentsus.

Üldised häired

Sage: astenia, valu rinnus, seljavalu, perifeerne turse.
Aeg-ajalt: halb enesetunne, kehakaalu suurenemine.

Uuringud

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 kreatiinfosfokinaasi (CPK) 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).

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 CPK tasemeid. Ulatusliku seondumise tõttu plasmavalkudega ei ole oodata, et hemodialüüs atorvastatiini kliirensit oluliselt suurendaks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: 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 ja apolipoproteiin B kontsentratsiooni vähenemine vähendab kardiovaskulaarsete sündmuste ja kardiovaskulaarse suremuse riski. Suremuse ja haigestumuse uuringud atorvastatiiniga ei ole veel lõppenud.

Ateroskleroos

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

Keskmine protsentuaalne muutus võrreldes algsega kogu ateroomi mahus (primaarne uuringu kriteerium) oli -0,4% (p=0,98) atorvastatiinirühmas ja +2,7% (p=0,001) pravastatiinirühmas (n=49). Võrreldes pravastatiiniga olid atorvastatiini toimed statistiliselt olulised (p=0,02). Lipiidide intensiivse langetamise toimet kardiovaskulaarsetele tulemusnäitajatele (st revaskulariseerimise vajadus, mittofataalne müokardiinfarkt, koronaarne surm) selles uuringus ei vaadeldud.

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

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

Mõlema ravirühma ohutuse ja talutavuse profiilid olid võrreldavad.

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, mittofataalset müokardiinfarkti, elustatud südameseiskust või stenokardiat müokardiisheemia nähtudega, mis vajas hospitaliseerimist. Risk vähenes 16% võrra (p=0,048). See oli peamiselt põhjustatud 26%-lisest taashospitaliseerimise vähenemisest müokardiisheemia nähtudega stenokardia tõttu (p=0,018). Teised sekundaarsed tulemusnäitajad ei olnud statistiliselt olulised (üldiselt: platseebo 22,2%, atorvastatiin 22,4%).

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

Kardiovaskulaarse haiguse ennetamine

Atorvastatiini toimet fataalsele ja mittefataalsele südame isheemiatõvele hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Patsiendid olid hüpertensiivsed, vanuses 40...79 aastat, kes ei olnud varem põdenud müokardiinfarkti ega saanud stenokardiaravi ja kelle TC tase oli $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Lisaks oli kõikidel patsientidel vähemalt kolm järgmistest eelnevalt määratletud kardiovaskulaarsetest riskifaktoritest: meessugu, vanus ≥ 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 kõrvalekallded EKG-s, proteiinuuria/albuminuuria. 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 atenoolooliga (HR 0,83 (0,59...1,17), p=0,287).

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

Patsiente raviti kas atorvastatiiniga annuses 10 mg 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 suremuse määrale (82 surmajuhtumit platseeborühmas vs. 61 surmajuhtumit atorvastatiinirühmas; p=0,0592).

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.

Metabolism

Atorvastatiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 vahendusel orto- ja parahüdroksüülitud derivaatideks ja mitmesugusteks beeta-oksüdatsiooni produktideks. Arvestamata teisi metabolismi radasid metaboliseeritakse need produktid edasi glükuroniseerimise kaudu. HMG-CoA reduktaasi in vitro inhibeerimine orto- ja parahüdroksüülitud metaboliitide poolt on võrdväärne atorvastatiiniga. 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 isikudel 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 põhjustanud mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi toimetes lipiididele.
- Neerupuudulikkus: neeruhaigus ei mõjuta atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioone ega toimet lipiididele.
- Maksapuudulikkus: kroonilise alkoholoolse maksakahjustusega patsientidel (Childs-Pugh B) suurenevad atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid oluliselt (C_{max} umbes 16 korda ja AUC 11 korda).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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 hiirtel 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

Kaltsiumkarbonaat
Mikrokristalne tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Krookarmelloosnaatrium
Polüsorbaat 80
Hüproloos
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Polüetüleenglükool
Titaandioksiid (E171)
Talk
Simetikoon
Stearaatide emulgaatorid
Sorbiiinhape
Kandelillavaha

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

4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti blisterpakendis. Haiglapakendid sisaldavad 200 (10 x 20) või 500 õhukese polümeerikattega tabletti.

Blisterpakend koosneb polüamiidist/alumiiniumist/polüvinüülkloriidist tabletivormist ja kas paberist/polüestrist/alumiiniumist/vinüülist või alumiiniumist/vinüülist kuumpitseeritud fooliumkattest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

<[Täidetakse riiklikult]>

<[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]> *[For referral procedures]*

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

<[Täidetakse riiklikult]>

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

21.11.1996 / 31.10.2001

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

<[Vt lisa I – täidetakse riigis]> [Kontrollimise protseduurideks]
{Väljamõeldud nimetus} 80 mg õhukese polümeerikattega tablett

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg atorvastatiini (atorvastatiinkaltsium(trihüdraadina)).

Abiained:

Iga {Väljamõeldud nimetus} 80 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 262,44 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged piklikud õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud “80” ja teisele “PD 158”.

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, LDL-kolesterooli, 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 ravile muule lipiidide sisaldust langetavale ravile (nt LDL-aferees) või kui sellised ravid ei ole kättesaadavad.

Kardiovaskulaarse haiguse ennetamine

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine 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.

Atorvastatiini päevaannus manustatakse korraga ükskõik millal päeva jooksul koos toiduga või ilma.

Patsientidel, kellel on kindlaks tehtud südame isheemiatõbi või kellel on suurenenud risk isheemiliste sündmuste tekkeks, on lipiide langetava ravi eesmärgiks LDL-C sisaldus < 3 mmol/l (või < 115 mg/dl) ja üldkolesterooli sisaldus < 5 mmol/l (või < 190 mg/dl).

Kohandatud raamatu “Südame isheemiatõve vältimine kliinilises praktikas” järgi.
Töörühma Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention soovitusel, mis on avaldatud ajakirjas Atherosclerosis 140 (1998) 199-270.

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

Ravimi tasuta kasutamise uuringus 64 patsiendiga oli teave LDL-retseptori kohta kättesaadav 46 patsiendil. Nendel 46 patsiendil vähenes LDL-C väärtus umbes 21%. Atorvastatiini manustati annuses kuni 80 mg ööpäevas.

Atorvastatiini annus homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel on 10...80 mg ööpäevas. 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 praegustele ravijuhistele vastaval tasemel.

Annustamine neerupuudulikkusega patsientidel

Neeruhaigus ei mõjuta atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioone ega {Väljamõeldud nimetus} toimet lipiididele; seega ei ole annust vaja kohandada.

Eakad patsiendid

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

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.

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
- kellel on müopaatia
- raseduse ajal
- rinnaga toitmise ajal
- fertiilses eas naised, kes ei kasuta tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

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 analüüside 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.

Toimed lihastele

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

Enne ravi

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

- neerukahjustus
- hüpotüreoidism
- pärilike lihashaiguste esinemine isiklikus või perekonna anamneesis
- varem esinenud lihastoksilisus statiinide kasutamisel
- varasem maksahaigus ja/või kui tarbitakse suurtes kogustes alkoholi
- eakatel patsientidel (> 70-aastastel) tuleb rabdomüolüüsi soodustavate faktorite olemasolu korral samuti kaaluda CPK määramise vajadust.

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

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

Kreatiinfosfokinaasi määramine

Kreatiinfosfokinaasi (CPK) ei ole mõtet määrata pärast pingutavat füüsilist koormust või mõne muu seisundi korral, millega kaasneb tõenäoliselt CPK sisalduse suurenemine plasmas, sest see muudab tulemuste interpreteerimise keeruliseks. Kui CPK 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, tuleb määrata CPK sisaldus. Kui leitakse, et CPK sisaldus on oluliselt suurenenud (> 5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb ravi katkestada.
- Kui lihassümptomid on tõsised ja häirivad igapäevaelu, isegi kui CPK sisaldus on ≤ 5 korda üle normi ülemise piiri, tuleb kaaluda ravi katkestamist.
- Kui sümptomid taanduvad ja CPK 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 CPK sisalduse kliiniliselt oluline suurenemine (> 10 korda üle normi ülemise piiri) või kui diagnoositakse või kahtlustatakse rabdomüolüüsi.

Rabdomüolüüsi tekkimise risk suureneb atorvastatiini manustamisel koos teatud ravimitega nagu tsüklosporiin, erütromütsiin, klaritromütsiin, itrakonasool, ketokonasool, nefasodoon, niatsiin, gemfibrosiil, teised fibraadid või HIV-proteaasi inhibiitorid (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

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

Ravimisel HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega suureneb müopaatia tekkimiserisk, kui samaaegselt manustatakse tsüklosporiini, fibraate, makroliid-antibiootikume (erütromütsiin), asooli-tüüpi seenevastaseid aineid või niatsiini ja harvadel juhtudel on see põhjustanud rabdomüolüüsi koos neerufunktsiooni häirumisega müoglobinuuria tõttu. Seetõttu tuleb hoolikalt kaaluda samaaegsest manustamisest saadava kasu ja riski suhet (vt lõik 4.4).

Tsütokroom P450 3A4 inhibiitorid

Atorvastatiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 vahendusel. Kui {Väljamõeldud nimetus} manustatakse koos tsütokroom P450 3A4 inhibiitoritega (nt tsüklosporiin, makroliid-antibiootikumid, sh erütromütsiin ja klaritromütsiin, nefasodoon, asooli-tüüpi seenevastased ained, sh itrakonasool, ja HIV-proteaasi inhibiitorid) võivad esineda koostoimed. Kooskasutamisel võib atorvastatiini plasmakontsentratsioon suurened. Atorvastatiini kasutamisel koos nende ravimitega tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

P-glükoproteiini inhibiitorid

Atorvastatiin ja atorvastatiini metaboliidid on P-glükoproteiini substraadid. P-glükoproteiini inhibiitorid (nt tsüklosporiin) võivad suurendada atorvastatiini biosaadavust.

Erütromütsiin, klaritromütsiin

Tsütokroom P450 3A4 inhibiitorite erütromütsiini (500 mg neli korda ööpäevas) või klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) koosmanustamisel atorvastatiiniga 10 mg ööpäevas on täheldatud

atorvastatiini plasmakontsentratsiooni suurenemist. Klaritromütsiin suurendas atorvastatiini $C_{\max}$ -i ja AUC-d vastavalt 56% ja 80%.

Itrakonasool

Atorvastatiini 40 mg ja itrakonasooli 200 mg ööpäevas koosmanustamine põhjustas atorvastatiini AUC suurenemise kolm korda.

Proteaasi inhibiitorid

Atorvastatiini ja proteaasi inhibiitorite (tuntud tsütokroom P450 3A4 inhibiitorid) koosmanustamisel suurenes atorvastatiini plasmakontsentratsioon.

Greipfruudimahl

Greipfruudimahl sisaldab ühte või mitut CYP3A4 inhibeerivat ühendit, mistõttu selle kasutamisel koos CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate ravimitega võib viimaste plasmakontsentratsiooni suurendada. Ühe 240 ml klaasi greipfruudimahla joomine suurendas atorvastatiini AUC-d 37% ja vähendas tema 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 HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (atorvastatiin ja selle aktiivsed metaboliidid) AUC-d 1,3 korda. Seetõttu ei ole soovitatav ravi ajal atorvastatiiniga juua suurtes kogustes greipfruudimahla.

Tsütokroom P450 3A4 indutseerijad

Tsütokroom P450 3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin või fenütoiin) ja {Väljamõeldud nimetus} koostoime kohta andmed puuduvad. Võimalikud koostoimed selle isoensüümi teiste substraatidega ei ole teada, kuid nendega peaks arvestama kitsa terapeutilise indeksiga ravimite puhul (sh III klassi arütmiavastased ained, sealhulgas amiodaroon)

Muu kaasuv ravi

Gemfibrosiil / fibraadid

Atorvastatiini põhjustatud müopaatia tekkimise risk võib suureneda fibraatidega koosmanustamisel. *In vitro* uuringute tulemuse põhjal inhibeerib gemfibrosiil atorvastatiini metaboliseerumist glükuroniseerimise teel. Kooskasutamise puhul võib atorvastatiini plasmakontsentratsioon suurened (vt lõik 4.4).

Digoksiin

10 mg atorvastatiini ja digoksiini korduval koosmanustamisel digoksiini tasakaalukontsentratsioon plasmas ei muutunud. Küll aga suurenes digoksiini kontsentratsioon umbes 20% pärast digoksiini manustamisel koos atorvastatiiniga annuses 80 mg ööpäevas. Seda koostoimet võib selgitada membraani transportvalgu P-glükoproteiini inhibeerimisega. Digoksiini saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid

{Väljamõeldud nimetus} kasutamisel koos suukaudsete rasestumisvastaste preparaatidega suureneb noretindrooni ja etinüülöstradioli kontsentratsioon plasmas. Seda kontsentratsioonide suurenemist tuleb arvestada suukaudse rasestumisvastase preparaadi annuse määramisel.

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.

Antatsiid

{Väljamõeldud nimetus} manustamine koos suukaudse antatsiidi suspensiooniga (magneesium- ja alumiiniumhüdroksiidid) vähendas atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioone umbes 35%, kuid ei mõjutanud nende toimet LDL-C sisalduse langetamisele.

Varfariin

{Väljamõeldud nimetus} manustamisel koos varfariiniga kaasnes ravi esimestel päevadel kerge protrombiiniaja lühenemine, mis normaliseerus {Väljamõeldud nimetus} ravi 15 päeva jooksul. Sellele vaatamata tuleb varfariini kasutavaid patsiente hoolikalt jälgida, kui ravile lisatakse {Väljamõeldud nimetus}.

Fenasoon

{Väljamõeldud nimetus} ja fenasooni korduv koosmanustamine mõjutas fenasooni kliirensit vähe või ei mõjutanud üldse.

Tsimetidiin

Tsimetidiini ja {Väljamõeldud nimetus} läbi viidud koostoime uuringus koostoimet ei esinenud.

Amlodipiin

80 mg atorvastatiini ja 10 mg amlodipiini koosmanustamine ei mõjutanud tasakaaluolekus atorvastatiini farmakokineetikat.

Muu

Kliinilistes uuringutes, milles {Väljamõeldud nimetus} manustati koos hüpertensioonivastaste või hüpoplükeemiliste ainetega, ei täheldatud kliiniliselt olulisi koostoimeid.

4.6 Rasedus ja imetamine

{Väljamõeldud nimetus} on vastunäidustatud raseduse ja rinnaga toitmise ajal. Fertiilses eas naised peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit. Atorvastatiini ohutus raseduse ja imetamise ajal ei ole veel tõestatud.

Loomkatsed on näidanud, et HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid võivad mõjutada embrüo või loote arengut. Rottide järglaste areng peetus ja postnataalne elulemus lühenes, kui emasloomadele manustati atorvastatiini annuseid üle 20 mg/kg ööpäevas (kliiniline süsteemne toime).

Rottidel on atorvastatiini ja tema aktiivsete metaboliitide kontsentratsioonid vereplasmas ja rinnapiimas võrdsed. Ei ole teada, kas see ravim või tema metaboliidid erituvad rinnapiima.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed on seotud peamiselt seedetraktiga, hõlmates kõhukinnisust, kõhupuhitust, düspepsiat, kõhuvalu ja kaovad tavaliselt ravi jätkamisel.

Kliinilistes uuringutes on {Väljamõeldud nimetus} omistatavate kõrvaltoimete tõttu katkestanud ravi vähem kui 2% patsientidest.

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

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

Seedetrakti häired

Sage: kõhukinnisus, kõhupuhitus, düspepsia, iiveldus, kõhulahtisus.
Aeg-ajalt: anoreksia, oksendamine.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: trombotsütopeenia.

Immuunsüsteemi häired

Sage: allergilised reaktsioonid.
Väga harv: anafülaksia.

Endokriinsüsteemi häired

Aeg-ajalt: alopeetsia, hüperglükeemia, hüpoglükeemia, pankreatiit.

Psühhiaatrilised häired

Sage: unetus.
Aeg-ajalt: amneesia.

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu, pearinglus, paresteesia, hüpesteesia.
Aeg-ajalt: perifeerne neuropaatia.

Maksa ja sapiteede häired

Harv: hepatiit, kolestaatiline ikterus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: nahalööbed, sügelus.
Aeg-ajalt: nõgeslööve.
Väga harv: angioneurootiline turse, villilised lööbed (sealhulgas mitmekujuline erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs).

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: tinnitus.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: müalgia, artralgia.
Aeg-ajalt: müopaatia.
Harv: müosiit, rabdomüolüüs.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: impotentsus.

Üldised häired

Sage: astenia, valu rinnus, seljavalu, perifeerne turse.
Aeg-ajalt: halb enesetunne, kehakaalu suurenemine.

Uuringud

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 kreatiinfosfokinaasi (CPK) 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).

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 CPK tasemeid. Ulatusliku seondumise tõttu plasmavalkudega ei ole oodata, et hemodialüüs atorvastatiini kliirensit oluliselt suurendaks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: 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 ja apolipoproteiin B kontsentratsiooni vähenemine vähendab kardiovaskulaarsete sündmuste ja kardiovaskulaarse suremuse riski. Suremuse ja haigestumuse uuringud atorvastatiiniga ei ole veel lõppenud.

Ateroskleroos

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

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

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

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

Mõlema ravirühma ohutuse ja talutavuse profiilid olid võrreldavad.

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, mittofataalset müokardiinfarkti, elustatud südameseiskust või stenokardiat müokardiisheemia nähtudega, mis vajas hospitaliseerimist. Risk vähenes 16% võrra (p=0,048). See oli peamiselt põhjustatud 26%-lisest taashospitaliseerimise vähenemisest müokardiisheemia nähtudega stenokardia tõttu (p=0,018). Teised sekundaarsed tulemusnäitajad ei olnud statistiliselt olulised (üldiselt: platseebo 22,2%, atorvastatiin 22,4%).

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

Kardiovaskulaarse haiguse ennetamine

Atorvastatiini toimet fataalsele ja mittefataalsele südame isheemiatõvele hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Patsiendid olid hüpertensiivsed, vanuses 40...79 aastat, kes ei olnud varem põdenud müokardiinfarkti ega saanud stenokardiaravi ja kelle TC tase oli $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Lisaks oli kõikidel patsientidel vähemalt kolm järgmistest eelnevalt määratletud kardiovaskulaarsetest riskifaktoritest: meessugu, vanus ≥ 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 kõrvalekaldeid EKG-s, proteiinuuria/albuminuuria. 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 atenoolooliga (HR 0,83 (0,59...1,17), p=0,287).

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

Patsiente raviti kas atorvastatiiniga annuses 10 mg 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 suremuse määrale (82 surmajuhtumit platseeborühmas vs. 61 surmajuhtumit atorvastatiinirühmas; p=0,0592).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Atorvastatiin imendub kiiresti, maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_{max}) saavad 1...2 tunni jooksul. Imendumise määr suureneb proportsionaalselt atorvastatiini annusega. Pärast suukaudset manustamist on biosaadavus atorvastatiini õhukese polümeerikattega tablettidest 95...99% võrrelduna suukaudse lahusega. Atorvastatiini absoluutne biosaadavus on 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 ≥ 98 % ulatuses seondunud plasmavalkudega.

Metabolism

Atorvastatiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 vahendusel orto- ja parahüdroksüülitud derivaatideks ja mitmesugusteks beeta-oksüdatsiooni produktideks. Arvestamata teisi metabolismi radasid metaboliseeritakse need produktid edasi glükuroniseerimise kaudu. HMG-CoA reduktaasi in vitro inhibeerimine orto- ja parahüdroksüülitud metaboliitide poolt on võrdväärne atorvastatiiniga. 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 isikudel 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 põhjustanud 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).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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 hiirtel 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

Kaltsiumkarbonaat
Mikrokristalne tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Kroscarmelloosnaatrium
Polüsorbaat 80
Hüproloos
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Polüetüleenglükool
Titaandioksiid (E171)
Talk
Simetikoon
Stearaatide emulgaatorid
Sorbiiinhape

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

4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti blisterpakendis. Haiglapakendid sisaldavad 200 (10 x 20) või 500 õhukese polümeerikattega tabletti.

Blisterpakend koosneb polüamiidist/alumiiniumist/polüvinüülkloriidist tabletivormist ja kas paberist/polüestrist/alumiiniumist/vinüülist või alumiiniumist/vinüülist kuumpitseeritud fooliumkattest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

<[Täidetakse riiklikult]>

<[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]> *[For referral procedures]*

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

<[Täidetakse riiklikult]>

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

8.8.2001

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTERPAKENDI VÄLISKARP (4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 või 100 tabletti)
HAIGLAPAKENDI ETIKETT (200 või 500 tabletti)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

{Väljamõeldud nimetus} 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Atorvastatiinkaltsium

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg atorvastatiini (kaltsiumisoola trihüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosmonohüdraati. Lugege lähemalt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid.

4 tabletti
7 tabletti
10 tabletti
14 tabletti
20 tabletti
28 tabletti
30 tabletti
50 tabletti
56 tabletti
84 tabletti
98 tabletti
100 tabletti
200 tabletti
500 tabletti

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.
Kasutada vastavalt arstilt saadud juhustele.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Suletud teie kaitseks.
Juba avatud pakendit mitte kasutada.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

Partii nr.: / Kõlblik kuni: vt üksikpakendilt (haiglapakendi etikett)

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

<[Täidetakse riiklikult]>
{Nimi and aadress}
<{tel}>
<{faks}>
<{e-mail}>

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

<[Täidetakse riiklikult]>

13. PARTII NUMBER

Partii nr.:

Partii nr: / Kõlblik kuni: vt üksikpakendilt (haiglapakendi etikett)

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

<[Täidetakse riiklikult]>

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

{Väljamõeldud nimetus} 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

{Väljamõeldud nimetus} 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Atorvastatiinkaltsium

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

<[Täidetakse riiklikult]>
{Nimi}

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

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

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTERPAKENDI VÄLISKARP (4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 või 100 tabletti)
HAIGLAPAKENDI ETIKETT (200 või 500 tabletti)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

{Väljamõeldud nimetus} 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Atorvastatiinkaltsium

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg atorvastatiini (kaltsiumisoola trihüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosmonohüdraati. Lugege lähemalt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid.

4 tabletti
7 tabletti
10 tabletti
14 tabletti
20 tabletti
28 tabletti
30 tabletti
50 tabletti
56 tabletti
84 tabletti
98 tabletti
100 tabletti
200 tabletti
500 tabletti

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.
Kasutada vastavalt arstilt saadud juhustele.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Suletud teie kaitseks.
Juba avatud pakendit mitte kasutada.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

Partii nr: / Kõlblik kuni: vt üksikpakendilt (haiglapakendi etikett)

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

<[Täidetakse riiklikult]>
{Nimi and aadress}
<{tel}>
<{faks}>
<{e-mail}>

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

<[Täidetakse riiklikult]>

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

Partii nr: / Kõlblik kuni: vt üksikpakendilt (haiglapakendi etikett)

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

<[Täidetakse riiklikult]>

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

{Väljamõeldud nimetus} 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

{Väljamõeldud nimetus} 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Atorvastatiinkaltsium

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

<[Täidetakse riiklikult]>
{Nimi}

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

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

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTERPAKENDI VÄLISKARP (4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 või 100 tabletti)
HAIGLAPAKENDI ETIKETT (200 või 500 tabletti)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

{Väljamõeldud nimetus} 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Atorvastatiinkaltsium

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg atorvastatiini (kaltsiumisoola trihüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosmonohüdraati. Lugege lähemalt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid.

4 tabletti
7 tabletti
10 tabletti
14 tabletti
20 tabletti
28 tabletti
30 tabletti
50 tabletti
56 tabletti
84 tabletti
98 tabletti
100 tabletti
200 tabletti
500 tabletti

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.
Kasutada vastavalt arstilt saadud juhustele.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Suletud teie kaitseks.
Juba avatud pakendit mitte kasutada.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

Partii nr: / Kõlblik kuni: vt üksikpakendilt (haiglapakendi etikett)

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

<[Täidetakse riiklikult]>
{Nimi and aadress}
<{tel}>
<{faks}>
<{e-mail}>

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

<[Täidetakse riiklikult]>

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

Partii nr: / Kõlblik kuni: vt üksikpakendilt (haiglapakendi etikett)

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

<[Täidetakse riiklikult]>

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

{Väljamõeldud nimetus} 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

{Väljamõeldud nimetus} 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Atorvastatiinkaltsium

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

<[Täidetakse riiklikult]>
{Nimi}

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

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

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTERPAKENDI VÄLISKARP (4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 või 100 tabletti)
HAIGLAPAKENDI ETIKETT (200 või 500 tabletti)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

{Väljamõeldud nimetus} 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Atorvastatiinkaltsium

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 80 mg atorvastatiini (kaltsiumisoola trihüdraadina).

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosmonohüdraati. Lugege lähemalt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tabletid.

4 tabletti
7 tabletti
10 tabletti
14 tabletti
20 tabletti
28 tabletti
30 tabletti
50 tabletti
56 tabletti
84 tabletti
98 tabletti
100 tabletti
200 tabletti
500 tabletti

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.
Kasutada vastavalt arstilt saadud juhustele.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Suletud teie kaitseks.
Juba avatud pakendit mitte kasutada.

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

Partii nr: / Kõlblik kuni: vt üksikpakendilt (haiglapakendi etikett)

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

<[Täidetakse riiklikult]>
{Nimi and aadress}
<{tel}>
<{faks}>
<{e-mail}>

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

<[Täidetakse riiklikult]>

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

Partii nr: / Kõlblik kuni: vt üksikpakendilt (haiglapakendi etikett)

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

<[Täidetakse riiklikult]>

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

{Väljamõeldud nimetus} 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTERPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

{Väljamõeldud nimetus} 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Atorvastatiinkaltsium

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

<[Täidetakse riiklikult]>
{Nimi}

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. MUU

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

PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

{Väljamõeldud nimetus} 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Atorvastatiinkaltsium

<[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]> [For referral procedures]

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} 10 mg ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne {Väljamõeldud nimetus} 10 mg võtmist
3. Kuidas {Väljamõeldud nimetus} 10 mg võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas {Väljamõeldud nimetus} 10 mg säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON {Väljamõeldud nimetus} 10 mg 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 jätkata vere kolesteroolisisaldust vähendava dieedi pidamist.

Kolesterool on kehaomane aine, mis on vajalik organismi normaalseks arenguks. Kui kolesterooli on veres liiga palju, siis võib see ladestuda veresoonte seintele, mis seetõttu võivad lõpuks täiesti ummistuda. See on üks peamisi südamehaiguste põhjuseid. On üldteada, et vere tõusnud kolesteroolitase suurendab südamehaiguste tekkimise riski. Teisteks südamehaiguste tekkimise riski suurendavateks faktoriteks on kõrge vererõhk, diabeet, ülekaalulisus, vähene füüsiline aktiivsus, suitsetamine ja südamehaiguste varasem esinemine perekonnas.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE {Väljamõeldud nimetus} 10 mg VÕTMIST

Ärge võtke {Väljamõeldud nimetus} 10 mg 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 vereanalüüsides teadmata põhjusega normist kõrvalekaldumisi
- kui te olete viljakas eas naine, aga ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid
- kui te olete rase, plaanite rasestuda või toidate last rinnaga

- kui teile on tegemist lihashaigusega, mida tuntakse nimetus all müopaatia (korduv või teadmata põhjusega lihasvalu)

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga {Väljamõeldud nimetus} 10 mg

Järgmistel põhjustel võib {Väljamõeldud nimetus} teile mitte sobida:

- kui teil on mõni neeruhaigus
- kui teil on kilpnäärme alatalitus (hüpotüreoidism)
- kui teil on esinenud korduvalt 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
- kui teie arst on öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, siis pidage enne ravimi võtmist nõu oma arstiga.

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.

Võtmine koos teiste ravimitega

Mõnedel ravimitel võivad olla koostoimed {Väljamõeldud nimetus}:

- immuunsüsteemi talitlust mõjutavad ravimid näiteks tsüklosporiin
- teatud antibiootikumid või seentevastased preparaadid näiteks erütromütsiin, klaritromütsiin, ketokonasool, itrakonasool, rifampitsiin
- teised vere lipiididesisaldust reguleerivad ravimid näiteks gemfibrosiil, teised fibraadid, nikotiinhappe derivaadid, kolestipool
- mõned kaltsiumkanali blokaatorid, mida kasutatakse stenokardia või kõrgvererõhutõve raviks näiteks nifedipiin ja südame rütmihäirete korral kasutatavad ravimid, näiteks digoksiin
- mõned bensodiasepiinid, mida kasutatakse ärevuse ja teiste sarnaste seisundite raviks näiteks nefasodoon
- proteaasi inhibiitorid, mida kasutatakse HIV-viiruse korral
- teised ravimid, millel võivad olla koostoimed {Väljamõeldud nimetus}, on varfariin (vere hüübivust vähendav ravim), suukaudsed rasestumisvastased preparaadid, fenütoiin (epilepsiaravim) ja antatsiidid (alumiiniumi või magneesiumi sisaldavad mao happesust vähendavad ravimid).

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

{Väljamõeldud nimetus} 10 mg võtmine koos toidu ja joogiga

Greipfruudimahl

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} 10 mg" täpsema teabe saamiseks.

Rasedus

Ärge võtke {Väljamõeldud nimetus}, kui te olete rase, arvate, et olete rase või plaanite rasestuda. Viljakas eas naised peavad ravi ajal kasutama mõnda usaldusväärset rasestumisvastast vahendit. Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Imetamine

Ärge võtke {Väljamõeldud nimetus}, kui te toidate last rinnaga.
Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot, kui antud ravim mõjutab teie autojuhtimise võimet. Ärge kasutage masinaid või mehhanisme, kui antud ravim mõjutab teie võimet neid kasutada.

3. KUIDAS {Väljamõeldud nimetus} 10 mg VÕTTA

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 väheste veega. Tablette võib võtta ükskõik mis ajal päeva jooksul koos toiduga või ilma. Tablette tuleb püüda võtta iga päev enam-vähem ühel ja samal kellaajal.

Võtke {Väljamõeldud nimetus} 10 mg tablette alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Enne ravi alustamist määrab arst teile väikese kolesteroolisisaldusega dieedi, mida tuleb järgida ka ravi ajal {Väljamõeldud nimetus} 10 mg tablettidega.

Ravi kestuse üle {Väljamõeldud nimetus} 10 mg tablettidega otsustab teie arst.

Kui teil on tunne, et {Väljamõeldud nimetus} 10 mg tablettide toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te võtate {Väljamõeldud nimetus} 10 mg tablette rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate {Väljamõeldud nimetus} 10 mg tablette 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} 10 mg tablettide võtmise

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

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka {Väljamõeldud nimetus} 10 mg põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. 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.

Alljärgnevad kõrvaltoimed on olulised ja nõuavad kohest tegutsemist, kui need peaksid tekkima:

- angioneurootiline turse (näopiirkonna, keele ja kõri turse, mis võib põhjustada tõsist hingamisraskust). See on väga harv reaktsioon, ent võib olla ohtlik, kui see tekib. Seetõttu teavitage sellest kohe oma arsti.
- mõningatel juhtudel on patsientidel tekkinud lihasnõrkus või lihaspõletik, mis väga harvadel juhtudel on progresseerunud tõsise ja potentsiaalselt eluohtliku seisundini, mida nimetatakse

rabdomüolüüsiks. Kui teil esineb lihasnõrkus, lihaste hellus või lihaste valulikkus ja kui te samal ajal tunnete ennast halvasti või kui teil on kõrge palavik, katkestage {Väljamõeldud nimetus} kasutamine ja teavitage sellest kohe oma arsti.

Väga harvad kõrvaltoimed on sellised kõrvaltoimed, mis {Väljamõeldud nimetus} kasutamisel esinevad vähem kui 1 patsiendil 10 000-st (see tähendab, et 10 000-st patsiendist, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus}, ei ilmne neid kõrvaltoimeid 9999-l).

- 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 ilmned {Väljamõeldud nimetus} kasutamisel:

Nagu kõik ravimid, võib ka {Väljamõeldud nimetus} põhjustada mõnedel inimestel vahel kõrvaltoimeid. Sagedased kõrvaltoimed esinevad vähemalt 100-l patsiendil 10 000-st, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus} (see tähendab, et 10 000-st patsiendist, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus}, ei ilmne neid kõrvaltoimeid kuni 9900-l).

Sagedasteks kõrvaltoimeteks on:

- iiveldus, kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhupuhitus, seedehäire, peavalu, lihasvalu, nõrkus, kõhulahtisus, unetus, peapööritus, valu rindkeres, allergilised reaktsioonid, tuimus, liigesevalu ja seljavalu, astenia, perifeersed tursed, sügelemine.

{Väljamõeldud nimetus} või teiste sarnaste ravimite kasutamisel on täheldatud ka muid harvemini esinevaid kõrvaltoimeid. Mitte kõigil juhtudel ei pruugi need olla seotud kasutatud ravimiga. Aeg-ajalt esinevaid kõrvaltoimeid täheldatakse vähem kui 100-l patsiendil 10 000-st, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus} see tähendab, et 10 000-st patsiendist, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus}, ei ilmne neid kõrvaltoimeid vähemalt 9900-l).

Aeg-ajalt esinevateks kõrvaltoimeteks on:

- anoreksia (isutus), sõrmede ja varvaste tuimus, oksendamine, lööve, lihaskrambid, ootamatu verejooks või veritsus, kõrvade ja/või pea kumisemine, kehakaalu suurenemine, mäluhäired, nõgeslööve, halb enesetunne, impotentsus, juuste väljalangemine, pankreatiit (kõhunäärme põletik, mis võib põhjustada kõhuvalu).

Harvad kõrvaltoimed esinevad vähem kui 10-l patsiendil 10 000-st, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus} (see tähendab, et 10 000-st patsiendist, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus}, ei ilmne neid kõrvaltoimeid vähemalt 9990-l).

Harvadeks kõrvaltoimeteks on:

- naha puute- ja valutundlikkuse vähenemine, lihaste hellus, villiline lööve, perifeersed tursed (näiteks hüppeliigete piirkonnas), hepatiit (maksapõletik), ikterus (naha ja silmavalgete kollaseks muutumine), rabdomüolüüs (tugev lihasvalu ja lihasnõrkus, millega sageli kaasneb palavik).

Väga harvad kõrvaltoimed esinevad vähem kui 1-l patsiendil 10 000-st, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus} (see tähendab, et 10 000-st patsiendist, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus}, ei ilmne neid kõrvaltoimeid vähemalt 9999-l).

Väga harvadeks kõrvaltoimeteks on:

- angioneurootiline turse (näopiirkonna, keele ja kõri turse, mis võib põhjustada tõsist hingamisraskust), Stevens-Johnsoni sündroom (naha, suu-, silmade- ja genitaalide limaskestas raske villiline lööve) ja multiformne erüteem (lapiline punetav lööve). On täheldatud vere suhkruisalduse suurenemist või vähenemist (kui te põete diabeeti peate hoolikalt jälgima oma vere suhkruisaldust).

Kui te täheldate mõnda kõrvaltoimet, siis informeerige sellest oma arsti. Teie arst otsustab, mida sellisel juhul edasi teha.

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

5. KUIDAS {Väljamõeldud nimetus} 10 mg SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage {Väljamõeldud nimetus} 10 mg tablette pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil {Kõlblik kuni:}. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Ärge kasutage {Väljamõeldud nimetus} 10 mg tablette, kui te märkate nähtavaid riknemise tunnuseid.

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} 10 mg sisaldab

{Väljamõeldud nimetus} toimeaine on atorvastatiin. Üks tablett sisaldab 10 mg, atorvastatiini atorvastatiinkaltsiumtrihüdraadina.

{Väljamõeldud nimetus} tabletid sisaldavad abiainetena kaltsiumkarbonaati, mikrokristalset tselluloosi, laktoosi, kroscarmelloosnaatriumi, polüsorbaat 80, hüdroksüpropüülselluloosi ja magneesiumstearaati.

{Väljamõeldud nimetus} tablettide kate sisaldab hüpromelloosi, makrogool 8000, titaandioksiidi (E171), talki, simetikooni, makrogoolstearaati, sorbiinhapet ja kandelillavaha.

Kuidas {Väljamõeldud nimetus} 10 mg välja näeb ja pakendi sisu

{Väljamõeldud nimetus} õhukese polümeerikattega tabletid on valged ovaalse kujuga tabletid. Tablettide ühel küljel on tähistus 10 ja teisel küljel PD155.

{Väljamõeldud nimetus} 10 mg on saadaval 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti blisterpakendis. Haiglapakendid sisaldavad 200 (10 x 20) või 500 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

<[Täidetakse riiklikult]>

<[Vaata Lisa I –täidetakse riiklikult]> [For referral procedures]

{Nimi and aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

Austria	Sortis
Belgia	Lipitor
Taani	Zarator
Soome	Lipitor
Saksamaa	Sortis
Kreeka	Lipitor
Iaalia	Xarator
Luksemburg	Lipitor
Portugal	Zarator
Holland	Lipitor
Hispaania	Zarator
Rootsi	Lipitor

Infoleht on viimati koostöölstatud {KK/AAAA}.

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

{Väljamõeldud nimetus} 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Atorvastatiinkaltsium

<[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]> [For referral procedures]

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} 20 mg ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne {Väljamõeldud nimetus} 20 mg võtmist
3. Kuidas {Väljamõeldud nimetus} 20 mg võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas {Väljamõeldud nimetus} 20 mg säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON {Väljamõeldud nimetus} 20 mg 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 jätkata vere kolesteroolisisaldust vähendava dieedi pidamist.

Kolesterool on kehaomane aine, mis on vajalik organismi normaalseks arenguks. Kui kolesterooli on veres liiga palju, siis võib see ladestuda veresoonte seintele, mis seetõttu võivad lõpuks täiesti ummistuda. See on üks peamisi südamehaiguste põhjuseid. On üldteada, et vere tõusnud kolesteroolitase suurendab südamehaiguste tekkimise riski. Teisteks südamehaiguste tekkimise riski suurendavateks faktoriteks on kõrge vererõhk, diabeet, ülekaalulisus, vähene füüsiline aktiivsus, suitsetamine ja südamehaiguste varasem esinemine perekonnas.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE {Väljamõeldud nimetus} 20 mg VÕTMIST

Ärge võtke {Väljamõeldud nimetus} 20 mg 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 vereanalüüsides teadmata põhjusega normist kõrvalekaldumisi
- kui te olete viljakas eas naine, aga ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid
- kui te olete rase, plaanite rasestuda või toidate last rinnaga

- kui teile on tegemist lihashaigusega, mida tuntakse nimetus all müopaatia (korduv või teadmata põhjusega lihasvalu)

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga {Väljamõeldud nimetus} 20 mg

Järgmistel põhjustel võib {Väljamõeldud nimetus} teile mitte sobida:

- kui teil on mõni neeruhaigus
- kui teil on kilpnäärme alatalitus (hüpotüreoidism)
- kui teil on esinenud korduvalt 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
- kui teie arst on öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, siis pidage enne ravimi võtmist nõu oma arstiga.

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.

Võtmine koos teiste ravimitega

Mõnedel ravimitel võivad olla koostoimed {Väljamõeldud nimetus}:

- immuunsüsteemi talitlust mõjutavad ravimid näiteks tsüklosporiin
- teatud antibiootikumid või seentevastased preparaadid näiteks erütromütsiin, klaritromütsiin, ketokonasool, itrakonasool, rifampitsiin
- teised vere lipiididesisaldust reguleerivad ravimid näiteks gemfibrosiil, teised fibraadid, nikotiinhappe derivaadid, kolestipool
- mõned kaltsiumkanali blokaatorid, mida kasutatakse stenokardia või kõrgvererõhutõve raviks näiteks nifedipiin ja südame rütmihäirete korral kasutatavad ravimid, näiteks digoksiin
- mõned bensodiasepiinid, mida kasutatakse ärevuse ja teiste sarnaste seisundite raviks näiteks nefasodoon
- proteaasi inhibiitorid, mida kasutatakse HIV-viiruse korral
- teised ravimid, millel võivad olla koostoimed {Väljamõeldud nimetus} 'ega, on varfariin (vere hüübivust vähendav ravim), suukaudsed rasestumisvastased preparaadid, fenütoiin (epilepsiaravim) ja antatsiidid (alumiiniumi või magneesiumi sisaldavad mao happesust vähendavad ravimid).

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

{Väljamõeldud nimetus} 20 mg võtmine koos toidu ja joogiga

Greipfruudimahl

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} 20 mg" täpsema teabe saamiseks.

Rasedus

Ärge võtke {Väljamõeldud nimetus}, kui te olete rase, arvate, et olete rase või plaanite rasestuda. Viljakas eas naised peavad ravi ajal kasutama mõnda usaldusväärset rasestumisvastast vahendit. Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Imetamine

Ärge võtke {Väljamõeldud nimetus}, kui te toidate last rinnaga.
Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot, kui antud ravim mõjutab teie autojuhtimise võimet. Ärge kasutage masinaid või mehhanisme, kui antud ravim mõjutab teie võimet neid kasutada.

3. KUIDAS {Väljamõeldud nimetus} 20 mg VÕTTA

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 väheste veega. Tablette võib võtta ükskõik mis ajal päeva jooksul koos toiduga või ilma. Tablette tuleb püüda võtta iga päev enam-vähem ühel ja samal kellaajal.

Võtke {Väljamõeldud nimetus} 20 mg tablette alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Enne ravi alustamist määrab arst teile väikese kolesteroolisisaldusega dieedi, mida tuleb järgida ka ravi ajal {Väljamõeldud nimetus} 20 mg tablettidega.

Ravi kestuse üle {Väljamõeldud nimetus} 20 mg tablettidega otsustab teie arst.

Kui teil on tunne, et {Väljamõeldud nimetus} 20 mg tablettide toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te võtate {Väljamõeldud nimetus} 20 mg tablette rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate {Väljamõeldud nimetus} 20 mg tablette 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} 20 mg tablettide võtmise

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

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka {Väljamõeldud nimetus} 20 mg põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. 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.

Alljärgnevad kõrvaltoimed on olulised ja nõuavad kohest tegutsemist, kui need peaksid tekkima:

- angioneurootiline turse (näopiirkonna, keele ja kõri turse, mis võib põhjustada tõsist hingamisraskust). See on väga harv reaktsioon, ent võib olla ohtlik, kui see tekib. Seetõttu teavitage sellest kohe oma arsti.
- mõningatel juhtudel on patsientidel tekkinud lihasnõrkus või lihaspõletik, mis väga harvadel juhtudel on progresseerunud tõsise ja potentsiaalselt eluohtliku seisundini, mida nimetatakse

rabdomüolüüsiks. Kui teil esineb lihasnõrkus, lihaste hellus või lihaste valulikkus ja kui te samal ajal tunnete ennast halvasti või kui teil on kõrge palavik, katkestage {Väljamõeldud nimetus} kasutamine ja teavitage sellest kohe oma arsti.

Väga harvad kõrvaltoimed on sellised kõrvaltoimed, mis {Väljamõeldud nimetus} kasutamisel esinevad vähem kui 1 patsiendil 10 000-st (see tähendab, et 10 000-st patsiendist, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus}, ei ilmne neid kõrvaltoimeid 9999-l).

- 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 ilmned {Väljamõeldud nimetus}'e kasutamisel:

Nagu kõik ravimid, võib ka {Väljamõeldud nimetus} põhjustada mõnedel inimestel vahel kõrvaltoimeid. Sagedased kõrvaltoimed esinevad vähemalt 100-l patsiendil 10 000-st, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus} (see tähendab, et 10 000-st patsiendist, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus}, ei ilmne neid kõrvaltoimeid kuni 9900-l).

Sagedasteks kõrvaltoimeteks on:

- iiveldus, kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhupuhitus, seedehäire, peavalu, lihasvalu, nõrkus, kõhulahtisus, unetus, peapööritus, valu rindkeres, allergilised reaktsioonid, tuimus, liigesevalu ja seljavalu, astenia, perifeersed tursed, sügelemine.

{Väljamõeldud nimetus} või teiste sarnaste ravimite kasutamisel on täheldatud ka muid harvemini esinevaid kõrvaltoimeid. Mitte kõigil juhtudel ei pruugi need olla seotud kasutatud ravimiga. Aeg-ajalt esinevaid kõrvaltoimeid täheldatakse vähem kui 100-l patsiendil 10 000-st, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus} see tähendab, et 10 000-st patsiendist, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus}, ei ilmne neid kõrvaltoimeid vähemalt 9900-l).

Aeg-ajalt esinevateks kõrvaltoimeteks on:

- anoreksia (isutus), sõrmede ja varvaste tuimus, oksendamine, lööve, lihaskrambid, ootamatu verejooks või veritsus, kõrvade ja/või pea kumisemine, kehakaalu suurenemine, mäluhäired, nõgeslööve, halb enesetunne, impotentsus, juuste väljalangemine, pankreatiit (kõhunäärme põletik, mis võib põhjustada kõhuvalu).

Harvad kõrvaltoimed esinevad vähem kui 10-l patsiendil 10 000-st, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus} (see tähendab, et 10 000-st patsiendist, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus}, ei ilmne neid kõrvaltoimeid vähemalt 9990-l).

Harvadeks kõrvaltoimeteks on:

- naha puute- ja valutundlikkuse vähenemine, lihaste hellus, villiline lööve, perifeersed tursed (näiteks hüppeliigete piirkonnas), hepatiit (maksapõletik), ikterus (naha ja silmavalgete kollaseks muutumine), rabdomüolüüs (tugev lihasvalu ja lihasnõrkus, millega sageli kaasneb palavik).

Väga harvad kõrvaltoimed esinevad vähem kui 1-l patsiendil 10 000-st, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus} (see tähendab, et 10 000-st patsiendist, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus}, ei ilmne neid kõrvaltoimeid vähemalt 9999-l).

Väga harvadeks kõrvaltoimeteks on:

- angioneurootiline turse (näopiirkonna, keele ja kõri turse, mis võib põhjustada tõsist hingamisraskust), Stevens-Johnsoni sündroom (naha, suu-, silmade- ja genitaalide limaskestas raske villiline lööve) ja multiformne erüteem (lapiline punetav lööve). On täheldatud vere suhkruisalduse suurenemist või vähenemist (kui te põete diabeeti peate hoolikalt jälgima oma vere suhkruisaldust).

Kui te täheldate mõnda kõrvaltoimet, siis informeerige sellest oma arsti. Teie arst otsustab, mida sellisel juhul edasi teha.

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

5. KUIDAS {Väljamõeldud nimetus} 20 mg SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage {Väljamõeldud nimetus} 20 mg tablette pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil {Kõlblik kuni:}. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Ärge kasutage {Väljamõeldud nimetus} 20 mg tablette, kui te märkate nähtavaid riknemise tunnuseid.

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} 20 mg sisaldab

{Väljamõeldud nimetus} toimeaine on atorvastatiin. Üks tablett sisaldab 20 mg, atorvastatiini atorvastatiinkaltsiumtrihüdraadina.

{Väljamõeldud nimetus} tabletid sisaldavad abiainetena kaltsiumkarbonaati, mikrokristalset tselluloosi, laktoosi, kroscarmelloosnaatriumi, polüsorbaat 80, hüdroksüpropüülselluloosi ja magneesiumstearaati.

{Väljamõeldud nimetus} tablettide kate sisaldab hüpromelloosi, makrogool 8000, titaandioksiidi (E171), talki, simetikooni, makrogoolstearaati, sorbiinhapet ja kandelillavaha.

Kuidas {Väljamõeldud nimetus} 20 mg välja näeb ja pakendi sisu

{Väljamõeldud nimetus} õhukese polümeerikattega tabletid on valged ovaalse kujuga tabletid. Tablettide ühel küljel on tähistus 20 ja teisel küljel PD156.

{Väljamõeldud nimetus} 20 mg on saadaval 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti blisterpakendis. Haiglapakendid sisaldavad 200 (10 x 20) või 500 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

<[Täidetakse riiklikult]>

<[Vaata Lisa I –täidetakse riiklikult]> [For referral procedures]

{Nimi and aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

Austria	Sortis
Belgia	Lipitor
Taani	Zarator
Soome	Lipitor
Saksamaa	Sortis
Kreeka	Lipitor
Iaalia	Xarator
Luksemburg	Lipitor
Portugal	Zarator
Holland	Lipitor
Hispaania	Zarator
Rootsi	Lipitor

Infoleht on viimati koostöölstatud {KK/AAAA}.

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

{Väljamõeldud nimetus} 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Atorvastatiinkaltsium

<[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]> [For referral procedures]

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 haigusümptomid 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} 40 mg ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne {Väljamõeldud nimetus} 40 mg võtmist
3. Kuidas {Väljamõeldud nimetus} 40 mg võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas {Väljamõeldud nimetus} 40 mg säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON {Väljamõeldud nimetus} 40 mg 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 jätkata vere kolesteroolisisaldust vähendava dieedi pidamist.

Kolesterool on kehaomane aine, mis on vajalik organismi normaalseks arenguks. Kui kolesterooli on veres liiga palju, siis võib see ladestuda veresoonte seintele, mis seetõttu võivad lõpuks täiesti ummistuda. See on üks peamisi südamehaiguste põhjuseid. On üldteada, et vere tõusnud kolesteroolitase suurendab südamehaiguste tekkimise riski. Teisteks südamehaiguste tekkimise riski suurendavateks faktoriteks on kõrge vererõhk, diabeet, ülekaalulisus, vähene füüsiline aktiivsus, suitsetamine ja südamehaiguste varasem esinemine perekonnas.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE {Väljamõeldud nimetus} 40 mg VÕTMIST

Ärge võtke {Väljamõeldud nimetus} 40 mg 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 vereanalüüsides teadmata põhjusega normist kõrvalekaldumisi
- kui te olete viljakas eas naine, aga ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid
- kui te olete rase, plaanite rasestuda või toidate last rinnaga
- kui teile on tegemist lihahaigusega, mida tuntakse nimetuse all müopaatia (korduv või teadmata põhjusega lihasvalu)

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga {Väljamõeldud nimetus} 40 mg

Järgmistel põhjustel võib {Väljamõeldud nimetus} teile mitte sobida:

- kui teil on mõni neeruhaigus
- kui teil on kilpnäärme alatalitus (hüpotüreoidism)
- kui teil on esinenud korduvalt 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
- kui teie arst on öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, siis pidage enne ravimi võtmist nõu oma arstiga.

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.

Võtmine koos teiste ravimitega

Mõnedel ravimitel võivad olla koostoimed {Väljamõeldud nimetus}:

- immuunsüsteemi talitlust mõjutavad ravimid näiteks tsüklosporiin
- teatud antibiootikumid või seentevastased preparaadid näiteks erütromütsiin, klaritromütsiin, ketokonasool, itrakonasool, rifampitsiin
- teised vere lipiididesisaldust reguleerivad ravimid näiteks gemfibrosiil, teised fibraadid, nikotiinhappe derivaadid, kolestipool
- mõned kaltsiumkanali blokaatorid, mida kasutatakse stenokardia või kõrgvererõhutõve raviks näiteks nifedipiin ja südame rütmihäirete korral kasutatavad ravimid, näiteks digoksiin
- mõned bensodiasepiinid, mida kasutatakse ärevuse ja teiste sarnaste seisundite raviks näiteks nefasodoon
- proteaasi inhibiitorid, mida kasutatakse HIV-viiruse korral
- teised ravimid, millel võivad olla koostoimed {Väljamõeldud nimetus} 'ega, on varfariin (vere hüübivust vähendav ravim), suukaudsed rasestumisvastased preparaadid, fenütoiin (epilepsiaravim) ja antatsiidid (alumiiniumi või magneesiumi sisaldavad mao happesust vähendavad ravimid).

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

{Väljamõeldud nimetus} 40 mg võtmine koos toidu ja joogiga*Greipfruudimahl*

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} 40 mg" täpsema teabe saamiseks.

Rasedus

Ärge võtke {Väljamõeldud nimetus}, kui te olete rase, arvate, et olete rase või plaanite rasestuda. Viljakas eas naised peavad ravi ajal kasutama mõnda usaldusväärset rasestumisvastast vahendit. Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Imetamine

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

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot, kui antud ravim mõjutab teie autojuhtimise võimet. Ärge kasutage masinaid või mehhanisme, kui antud ravim mõjutab teie võimet neid kasutada.

3. KUIDAS {Väljamõeldud nimetus} 40 mg VÕTTA

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 väheses veega. Tablette võib võtta ükskõik mis ajal päeva jooksul koos toiduga või ilma. Tablette tuleb püüda võtta iga päev enam-vähem ühel ja samal kellaajal.

Võtke {Väljamõeldud nimetus} 40 mg tablette alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Enne ravi alustamist määrab arst teile väikese kolesteroolisisaldusega dieedi, mida tuleb järgida ka ravi ajal {Väljamõeldud nimetus} 40 mg tablettidega.

Ravi kestuse üle {Väljamõeldud nimetus} 40 mg tablettidega otsustab teie arst.

Kui teil on tunne, et {Väljamõeldud nimetus} 40 mg tablettide toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te võtate {Väljamõeldud nimetus} 40 mg tablette rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate {Väljamõeldud nimetus} 40 mg tablette 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} 40 mg tablettide võtmise

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

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka {Väljamõeldud nimetus} 40 mg põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. 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.

Alljärgnevad kõrvaltoimed on olulised ja nõuavad kohest tegutsemist, kui need peaksid tekkima:

- angioneurootiline turse (näopiirkonna, keele ja kõri turse, mis võib põhjustada tõsist hingamisraskust). See on väga harv reaktsioon, ent võib olla ohtlik, kui see tekib. Seetõttu teavitage sellest kohe oma arsti.
- mõningatel juhtudel on patsientidel tekkinud lihasnõrkus või lihaspõletik, mis väga harvadel juhtudel on progresseerunud tõsise ja potentsiaalselt eluohtliku seisundini, mida nimetatakse rabdomüolüüsiks. Kui teil esineb lihasnõrkus, lihaste hellus või lihaste valulikkus ja kui te samal

ajal tunnete ennast halvasti või kui teil on kõrge palavik, katkestage {Väljamõeldud nimetus} kasutamine ja teavitage sellest kohe oma arsti.

Väga harvad kõrvaltoimed on sellised kõrvaltoimed, mis {Väljamõeldud nimetus} kasutamisel esinevad vähem kui 1 patsiendil 10 000-st (see tähendab, et 10 000-st patsiendist, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus}, ei ilmne neid kõrvaltoimeid 9999-l).

- 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 ilmned {Väljamõeldud nimetus}'e kasutamisel:

Nagu kõik ravimid, võib ka {Väljamõeldud nimetus} põhjustada mõnedel inimestel vahel kõrvaltoimeid. Sagedased kõrvaltoimed esinevad vähemalt 100-l patsiendil 10 000-st, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus} (see tähendab, et 10 000-st patsiendist, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus}, ei ilmne neid kõrvaltoimeid kuni 9900-l).

Sagedasteks kõrvaltoimeteks on:

- iiveldus, kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhupuhitus, seedehäire, peavalu, lihasvalu, nõrkus, kõhulahtisus, unetus, peapööritus, valu rindkeres, allergilised reaktsioonid, tuimus, liigesevalu ja seljavalu, astenia, perifeersed tursed, sügelemine.

{Väljamõeldud nimetus} või teiste sarnaste ravimite kasutamisel on täheldatud ka muid harvemini esinevaid kõrvaltoimeid. Mitte kõigil juhtudel ei pruugi need olla seotud kasutatud ravimiga. Aeg-ajalt esinevaid kõrvaltoimeid täheldatakse vähem kui 100-l patsiendil 10 000-st, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus} see tähendab, et 10 000-st patsiendist, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus}, ei ilmne neid kõrvaltoimeid vähemalt 9900-l).

Aeg-ajalt esinevateks kõrvaltoimeteks on:

- anoreksia (isutus), sõrmede ja varvaste tuimus, oksendamine, lööve, lihaskrambid, ootamatu verejooks või veritsus, kõrvade ja/või pea kumisemine, kehakaalu suurenemine, mäluhäired, nõgeslööve, halb enesetunne, impotentsus, juuste väljalangemine, pankreatiit (kõhunäärme põletik, mis võib põhjustada kõhuvalu).

Harvad kõrvaltoimed esinevad vähem kui 10-l patsiendil 10 000-st, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus} (see tähendab, et 10 000-st patsiendist, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus}, ei ilmne neid kõrvaltoimeid vähemalt 9990-l).

Harvadeks kõrvaltoimeteks on:

- naha puute- ja valutundlikkuse vähenemine, lihaste hellus, villiline lööve, perifeersed tursed (näiteks hüppeliigete piirkonnas), hepatiit (maksapõletik), ikterus (naha ja silmavalgete kollaseks muutumine), rabdomüolüüs (tugev lihasvalu ja lihasnõrkus, millega sageli kaasneb palavik).

Väga harvad kõrvaltoimed esinevad vähem kui 1-l patsiendil 10 000-st, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus} (see tähendab, et 10 000-st patsiendist, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus}, ei ilmne neid kõrvaltoimeid vähemalt 9999-l).

Väga harvadeks kõrvaltoimeteks on:

- angioneurootiline turse (näopiirkonna, keele ja kõri turse, mis võib põhjustada tõsist hingamisraskust), Stevens-Johnsoni sündroom (naha, suu-, silmade- ja genitaalide limaskesta raske villiline lööve) ja multiformne erüteem (lapiline punetav lööve). On täheldatud vere suhkruisalduse suurenemist või vähenemist (kui te põete diabeeti peate hoolikalt jälgima oma vere suhkruisaldust).

Kui te täheldate mõnda kõrvaltoimet, siis informeerige sellest oma arsti. Teie arst otsustab, mida sellisel juhul edasi teha.

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

5. KUIDAS {Väljamõeldud nimetus} 40 mg SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage {Väljamõeldud nimetus} 40 mg tablette pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil {Kõlblik kuni:}. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Ärge kasutage {Väljamõeldud nimetus} 40 mg tablette, kui te märkate nähtavaid riknemise tunnuseid.

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} 40 mg sisaldab

{Väljamõeldud nimetus} toimeaine on atorvastatiin. Üks tablett sisaldab 40 mg, atorvastatiini atorvastatiinkaltsiumtrihüdraadina.

{Väljamõeldud nimetus} tabletid sisaldavad abiainetena kaltsiumkarbonaati, mikrokristalset tselluloosi, laktoosi, kroscarmelloosnaatriumi, polüsorbaat 80, hüdroksüpropüülselluloosi ja magneesiumstearaati.

{Väljamõeldud nimetus} tablettide kate sisaldab hüpromelloosi, makrogool 8000, titaandioksiidi (E171), talki, simetikooni, makrogoolstearaati, sorbiinhapet ja kandelillavaha.

Kuidas {Väljamõeldud nimetus} 40 mg välja näeb ja pakendi sisu

{Väljamõeldud nimetus} õhukese polümeerikattega tabletid on valged ovaalse kujuga tabletid. Tablettide ühel küljel on tähistus 40 ja teisel küljel PD157.

{Väljamõeldud nimetus} 40 mg on saadaval 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti blisterpakendis. Haiglapakendid sisaldavad 200 (10 x 20) või 500 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

<[Täidetakse riiklikult]>

<[Vaata Lisa I –täidetakse riiklikult]> [For referral procedures]

{Nimi and aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

Austria	Sortis
Belgia	Lipitor
Taani	Zarator
Soome	Lipitor
Saksamaa	Sortis
Kreeka	Lipitor
Iaalia	Xarator
Luksemburg	Lipitor
Portugal	Zarator
Holland	Lipitor
Hispaania	Zarator
Rootsi	Lipitor

Infoleht on viimati koostöölstatud {KK/AAAA}.

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

{Väljamõeldud nimetus} 80 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Atorvastatiinkaltsium

<[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]> [For referral procedures]

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 haigusümptomid 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} 80 mg ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne {Väljamõeldud nimetus} 80 mg võtmist
3. Kuidas {Väljamõeldud nimetus} 80 mg võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas {Väljamõeldud nimetus} 80 mg säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON {Väljamõeldud nimetus} 80 mg 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 jätkata vere kolesteroolisisaldust vähendava dieedi pidamist.

Kolesterool on kehaomane aine, mis on vajalik organismi normaalseks arenguks. Kui kolesterooli on veres liiga palju, siis võib see ladestuda veresoonte seintele, mis seetõttu võivad lõpuks täiesti ummistuda. See on üks peamisi südamehaiguste põhjuseid. On üldteada, et vere tõusnud kolesteroolitase suurendab südamehaiguste tekkimise riski. Teisteks südamehaiguste tekkimise riski suurendavateks faktoriteks on kõrge vererõhk, diabeet, ülekaalulisus, vähene füüsiline aktiivsus, suitsetamine ja südamehaiguste varasem esinemine perekonnas.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE {Väljamõeldud nimetus} 80 mg VÕTMIST

Ärge võtke {Väljamõeldud nimetus} 80 mg 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 vereanalüüsides teadmata põhjusega normist kõrvalekaldumisi
- kui te olete viljakas eas naine, aga ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid
- kui te olete rase, plaanite rasestuda või toidate last rinnaga

- kui teile on tegemist lihashaigusega, mida tuntakse nimetus all müopaatia (korduv või teadmata põhjusega lihasvalu)

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga {Väljamõeldud nimetus} 80 mg

Järgmistel põhjustel võib {Väljamõeldud nimetus} teile mitte sobida:

- kui teil on mõni neeruhaigus
- kui teil on kilpnäärme alatalitus (hüpotüreoidism)
- kui teil on esinenud korduvalt 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
- kui teie arst on öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, siis pidage enne ravimi võtmist nõu oma arstiga.

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.

Võtmine koos teiste ravimitega

Mõnedel ravimitel võivad olla koostoimed {Väljamõeldud nimetus}:

- immuunsüsteemi talitlust mõjutavad ravimid näiteks tsüklosporiin
- teatud antibiootikumid või seentevastased preparaadid näiteks erütromütsiin, klaritromütsiin, ketokonasool, itrakonasool, rifampitsiin
- teised vere lipiididesisaldust reguleerivad ravimid näiteks gemfibrosiil, teised fibraadid, nikotiinhappe derivaadid, kolestipool
- mõned kaltsiumkanali blokaatorid, mida kasutatakse stenokardia või kõrgvererõhutõve raviks näiteks nifedipiin ja südame rütmihäirete korral kasutatavad ravimid, näiteks digoksiin
- mõned bensodiasepiinid, mida kasutatakse ärevuse ja teiste sarnaste seisundite raviks näiteks nefasodoon
- proteaasi inhibiitorid, mida kasutatakse HIV-viiruse korral
- teised ravimid, millel võivad olla koostoimed {Väljamõeldud nimetus}, on varfariin (vere hüübivust vähendav ravim), suukaudsed rasestumisvastased preparaadid, fenütoiin (epilepsiaravim) ja antatsiidid (alumiiniumi või magneesiumi sisaldavad mao happesust vähendavad ravimid).

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

{Väljamõeldud nimetus} 80 mg võtmine koos toidu ja joogiga

Greipfruudimahl

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} 80 mg" täpsema teabe saamiseks.

Rasedus

Ärge võtke {Väljamõeldud nimetus}, kui te olete rase, arvate, et olete rase või plaanite rasestuda. Viljakas eas naised peavad ravi ajal kasutama mõnda usaldusväärset rasestumisvastast vahendit. Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Imetamine

Ärge võtke {Väljamõeldud nimetus}, kui te toidate last rinnaga.
Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot, kui antud ravim mõjutab teie autojuhtimise võimet. Ärge kasutage masinaid või mehhanisme, kui antud ravim mõjutab teie võimet neid kasutada.

3. KUIDAS {Väljamõeldud nimetus} 80 mg VÕTTA

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 väheste veega. Tablette võib võtta ükskõik mis ajal päeva jooksul koos toiduga või ilma. Tablette tuleb püüda võtta iga päev enam-vähem ühel ja samal kellaajal.

Võtke {Väljamõeldud nimetus} 80 mg tablette alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Enne ravi alustamist määrab arst teile väikese kolesteroolisisaldusega dieedi, mida tuleb järgida ka ravi ajal {Väljamõeldud nimetus} 80 mg tablettidega.

Ravi kestuse üle {Väljamõeldud nimetus} 80 mg tablettidega otsustab teie arst.

Kui teil on tunne, et {Väljamõeldud nimetus} 80 mg tablettide toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te võtate {Väljamõeldud nimetus} 80 mg tablette rohkem kui ette nähtud

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

Kui te unustate {Väljamõeldud nimetus} 80 mg tablette 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} 80 mg tablettide võtmise

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

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka {Väljamõeldud nimetus} 80 mg põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. 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.

Alljärgnevad kõrvaltoimed on olulised ja nõuavad kohest tegutsemist, kui need peaksid tekkima:

- angioneurootiline turse (näopiirkonna, keele ja kõri turse, mis võib põhjustada tõsist hingamisraskust). See on väga harv reaktsioon, ent võib olla ohtlik, kui see tekib. Seetõttu teavitage sellest kohe oma arsti.

- mõningatel juhtudel on patsientidel tekkinud lihasnõrkus või lihaspõletik, mis väga harvadel juhtudel on progresseerunud tõsise ja potentsiaalselt eluohtliku seisundini, mida nimetatakse rabdomüolüüsiks. Kui teil esineb lihasnõrkus, lihaste hellus või lihaste valulikkus ja kui te samal ajal tunnete ennast halvasti või kui teil on kõrge palavik, katkestage {Väljamõeldud nimetus} kasutamine ja teavitage sellest kohe oma arsti.

Väga harvad kõrvaltoimed on sellised kõrvaltoimed, mis {Väljamõeldud nimetus} kasutamisel esinevad vähem kui 1 patsiendil 10 000-st (see tähendab, et 10 000-st patsiendist, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus}), ei ilmne neid kõrvaltoimeid 9999-l).

- 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}'e kasutamisel:

Nagu kõik ravimid, võib ka {Väljamõeldud nimetus} põhjustada mõnedel inimestel vahel kõrvaltoimeid. Sagedased kõrvaltoimed esinevad vähemalt 100-l patsiendil 10 000-st, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus} (see tähendab, et 10 000-st patsiendist, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus}), ei ilmne neid kõrvaltoimeid kuni 9900-l).

Sagedasteks kõrvaltoimeteks on:

- iiveldus, kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhupuhitus, seedehäire, peavalu, lihasvalu, nõrkus, kõhulahtisus, unetus, peapööritus, valu rindkeres, allergilised reaktsioonid, tuimus, liigesevalu ja seljavalu, astenia, perifeersed tursed, sügelemine.

{Väljamõeldud nimetus} või teiste sarnaste ravimite kasutamisel on täheldatud ka muid harvemini esinevaid kõrvaltoimeid. Mitte kõigil juhtudel ei pruugi need olla seotud kasutatud ravimiga. Aeg-ajalt esinevaid kõrvaltoimeid täheldatakse vähem kui 100-l patsiendil 10 000-st, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus} see tähendab, et 10 000-st patsiendist, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus}, ei ilmne neid kõrvaltoimeid vähemalt 9900-l).

Aeg-ajalt esinevateks kõrvaltoimeteks on:

- anoreksia (isutus), sõrmede ja varvaste tuimus, oksendamine, lööve, lihaskrambid, ootamatu verejooks või veritsus, kõrvade ja/või pea kumisemine, kehakaalu suurenemine, mäluhäired, nõgeslööve, halb enesetunne, impotentsus, juuste väljalangemine, pankreatiit (kõhunäärme põletik, mis võib põhjustada kõhuvalu).

Harvad kõrvaltoimed esinevad vähem kui 10-l patsiendil 10 000-st, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus} (see tähendab, et 10 000-st patsiendist, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus}), ei ilmne neid kõrvaltoimeid vähemalt 9990-l).

Harvadeks kõrvaltoimeteks on:

- naha puute- ja valutundlikkuse vähenemine, lihaste hellus, villiline lööve, perifeersed tursed (näiteks hüppeliigete piirkonnas), hepatiit (maksapõletik), ikterus (naha ja silmavalgete kollaseks muutumine), rabdomüolüüs (tugev lihasvalu ja lihasnõrkus, millega sageli kaasneb palavik).

Väga harvad kõrvaltoimed esinevad vähem kui 1-l patsiendil 10 000-st, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus} (see tähendab, et 10 000-st patsiendist, kes kasutavad {Väljamõeldud nimetus}), ei ilmne neid kõrvaltoimeid vähemalt 9999-l).

Väga harvadeks kõrvaltoimeteks on:

- angioneurootiline turse (näopiirkonna, keele ja kõri turse, mis võib põhjustada tõsist hingamisraskust), Stevens-Johnsoni sündroom (naha, suu-, silmade- ja genitaalide limaskestas raske villiline lööve) ja multiformne erüteem (lapiline punetav lööve). On täheldatud vere suhkruisalduse suurenemist või vähenemist (kui te põete diabeeti peate hoolikalt jälgima oma vere suhkruisaldust).

Kui te täheldate mõnda kõrvaltoimet, siis informeerige sellest oma arsti. Teie arst otsustab, mida sellisel juhul edasi teha.

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

5. KUIDAS {Väljamõeldud nimetus} 80 mg SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage {Väljamõeldud nimetus} 80 mg tablette pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil {Kõlblik kuni:}. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Ärge kasutage {Väljamõeldud nimetus} 80 mg tablette, kui te märkate nähtavaid riknemise tunnuseid.

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} 80 mg sisaldab

{Väljamõeldud nimetus} toimeaine on atorvastatiin. Üks tablett sisaldab 80 mg, atorvastatiini atorvastatiinkaltsiumtrihüdraadina.

{Väljamõeldud nimetus} tabletid sisaldavad abiainetena kaltsiumkarbonaati, mikrokristalset tselluloosi, laktoosi, kroskarmelloosnaatriumi, polüsorbaat 80, hüdroksüpropüültselluloosi ja magneesiumstearaati.

{Väljamõeldud nimetus} tablettide kate sisaldab hüpromelloosi, makrogool 8000, titaandioksiidi (E171), talki, simetikooni, makrogoolstearaati ja sorbiinhapet.

Kuidas {Väljamõeldud nimetus} 80 mg välja näeb ja pakendi sisu

{Väljamõeldud nimetus} õhukese polümeerikattega tabletid on valged ovaalse kujuga tabletid. Tablettide ühel küljel on tähistus 80 ja teisel küljel PD158.

{Väljamõeldud nimetus} 80 mg on saadaval 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti blisterpakendis. Haiglapakendid sisaldavad 200 (10 x 20) või 500 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

<[Täidetakse riiklikult]>

<[Vaata Lisa I –täidetakse riiklikult]> [For referral procedures]

{Nimi and aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

Austria	Sortis
Belgia	Lipitor
Taani	Zarator
Soome	Lipitor
Saksamaa	Sortis
Kreeka	Lipitor
Iaalia	Xarator
Luksemburg	Lipitor
Portugal	Zarator
Holland	Lipitor
Hispaania	Zarator
Rootsi	Lipitor

Infoleht on viimati koostöölstatud {KK/AAAA}.