

**ZĀĻU APRAKSTS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Atoris 30 mg apvalkotās tabletes  
Atoris 60 mg apvalkotās tabletes  
Atoris 80 mg apvalkotās tabletes

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**Atoris 30 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 30 mg atorvastatīna (atorvastatinum), atorvastatīna kalcija sāls veidā.

Atoris 60 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 60 mg atorvastatīna (atorvastatinum), atorvastatīna kalcija sāls veidā.

Atoris 80 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg atorvastatīna (atorvastatinum), atorvastatīna kalcija sāls veidā.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

|         |           |           |           |
|---------|-----------|-----------|-----------|
|         | 30 mg     | 60 mg     | 80 mg     |
| Laktoze | 167,35 mg | 334,72 mg | 446,29 mg |

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Apvalkotā tablete

30 mg tabletes: baltas, apaļas, viegli izliektas, apvalkotas tabletes, slīpām malām.

60 mg tabletes: baltas, ovālas, viegli izliektas, apvalkotas tabletes.

80 mg tabletes: baltas, kapsulas formas, abpusēji izliektas, apvalkotas tabletes.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA****4.1. Terapeitiskās indikācijas**Hiperholesterinēmija

Atoris indicēts kā papildlīdzeklis diētai paaugstināta kopējā holesterīna (kopējā-H), ZBL holesterīna (ZBL-H), B apolipoproteīna un triglicerīdu līmeņa pazemināšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 10 gadu vecuma ar primāru hiperholesterinēmiju, tai skaitā pārmantojamu hiperholesterinēmiju (heterozigotiskā forma) vai kombinēto (jaukto) hiperlipidēmiju (kas atbilst IIa un IIb tipa hiperholesterinēmijai pēc Fredriksona klasifikācijas), tad, ja diēta un citi nemedikamentozas ārstēšanas pasākumi nav pietiekami iedarbīgi.

Atoris indicēts kopējā-H un ZBL-H līmeņa pazemināšanai arī pārmantotās hiperholesterinēmijas homozigotās formas pieaugušiem pacientiem- vai nu kā papildlīdzeklis citai lipīdus pazeminošai terapijai (piem., ZBL aferēzei), vai arī tad, ja šāda veida ārstēšanas metodes nav pieejamas.

Kardiovaskulārās slimības profilakse

Kardiovaskulāru notikumu profilaksei pieaugušiem pacientiem ar augstu pirmreizēja kardiovaskulāra

notikuma risku (skatīt 5.1. apakšpunktu) papildus pārējo riska faktoru korekcijai.

## 4.2. Devas un lietošanas veids

### Devas

Atoris paraksta pacientiem, kuri jau ievēro standarta diētu holesterīna līmeņa pazemināšanai, un viņiem šī diēta jāturpina visu Atoris lietošanas laiku.

Devu izvēlas individuāli atkarībā no ZBL-H sākumskaitļa, terapijas mērķa un pacienta reakcijas uz terapiju.

Parastā sākuma deva ir 10 mg reizi dienā. Devu pielāgošanu veic ar 4 nedēļu vai vēl garākiem intervāliem. Maksimālā deva ir 80 mg reizi dienā.

Atoris 30 mg, 60 mg vai 80 mg tabletes nevar lietot terapijas uzsākšanai, jo tabletes nav paredzētas sadalīšanai. Šim nolūkam pieejamas Atoris tabletes, kas satur 10 mg atorvastatīna.

### Primārā hiperholesterinēmija un kombinētā (jauktā) hiperlipidēmija

Lielākai daļai pacientu lipīdu kontrolei ir pietiekama Atoris 10 mg deva reizi dienā. Ārstnieciskā iedarbība izpaužas 2 nedēļu laikā, un maksimālais terapeitiskais efekts parasti tiek sasniegts 4 nedēļās. Ilgstošas terapijas laikā iedarbība saglabājas.

### Pārmantotās hiperholesterinēmijas heterozigotā forma

Terapija jāsāk ar 10 mg Atoris reizi dienā. Devu pielāgo individuāli ik pēc 4 nedēļām līdz dienas devai 40 mg. Pēc tam vai nu devu palielina - maksimāli līdz 80 mg dienā, vai arī 40 mg atorvastatīna devu kombinē ar žultsskābju saistītāju.

### Pārmantotās hiperholesterinēmijas homozigotā forma

Pieejama tikai ierobežota informācija (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Atorvastatīna deva homozigotās pārmantotās hiperholesterinēmijas pacientiem ir no 10 līdz 80 mg dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šiem pacientiem atorvastatīnu ordinē kā papildlīdzekli vienlaicīgi ar citu lipīdus pazeminošu terapiju (piem., ZBL aferēzi) vai tad, ja šāda terapija nav pieejama.

### Kardiovaskulārās slimības profilakse

Sākotnējos profilakses pētījumos izmantota deva 10 mg/dienā. Lai panāktu pašreizējām vadlīnijām atbilstošu ZBL-H līmeni, var būt nepieciešamas lielākas devas.

### Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Aknu darbības traucējumi

Atoris jālieto ar piesardzību pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Atoris ir kontrindicēts pacientiem ar aktīvu aknu slimību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### Gados vecāki cilvēki

Ieteicamo devu iedarbīgums un lietošanas drošums pacientiem, vecākiem par 70 gadiem, ir tāds pats kā kopējā populācijā.

Pediatriskā populācija*Hiperholesterinēmija*

Lietošanu bērniem drīkst nozīmēt tikai ārsti, kuriem ir pieredze bērnu hiperlipidēmijas ārstēšanā, un pacienti regulāri jāizmeklē atkārtoti, lai novērtētu progresu.

Pacientiem ar pārmantotās hiperholesterinēmijas heterozigoto formu vecumā virs 10 gadiem ieteicamā atorvastatīna sākuma deva ir 10 mg dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Devu var palielināt līdz 80 mg dienā atbilstoši atbildes reakcijai un panesamībai. Devas ir individuāli jāpielāgo atbilstoši rekomendētajam terapijas mērķim. Devas izmaiņas jāveic ne ātrāk kā pēc 4 nedēļu intervāla. Devas titrēšanu līdz 80 mg dienā atbalsta dati no pētījumiem ar pieaugušajiem un ierobežoti klīniskie dati no pētījumiem ar bērniem ar pārmantotās hiperholesterinēmijas heterozigoto formu (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Pieejamie drošuma un efektivitātes dati, kas iegūti atklātos pētījumos ar bērniem ar pārmantotās hiperholesterinēmijas heterozigoto formu vecumā no 6 līdz 10 gadiem ir ierobežoti. Atorvastatīns nav paredzēts lietošanai bērniem līdz 10 gadu vecumam. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt. Šai pacientu grupai piemērotākas var būt citas zāļu formas/stiprumi.

*Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm*

Pacientiem, kuri lieto C hepatīta pretvīrusu zāles elbasvīru/grazoprevīru vienlaicīgi ar atorvastatīnu, atorvastatīna deva nedrīkst pārsniegt 20 mg/dienā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Atorvastatīna lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri lieto letermovīru kopā ar ciklosporīnu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Atoris paredzēts iekšķīgai lietošanai. Visas atorvastatīna dienas devas tiek lietotas vienā reizē, un tās var lietot jebkurā dienas laikā kopā ar uzturu vai neatkarīgi no tā.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Atoris ir kontrindicēts pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā minētajām palīgvielām;
- ar aktīvu aknu slimību vai nenoskaidrota iemesla dēļ pastāvīgi paaugstinātu seruma transamināžu līmeni, kas vairāk nekā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu;
- grūtniecības laikā, krūts barošanas periodā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto adekvātu kontracepcijas metodi (skatīt 4.6. apakšpunktu);
- kuri tiek ārstēti ar C hepatīta pretvīrusu zālēm glecaprevīru/pibrentasvīru.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**Ietekme uz aknām

Pirms ārstēšanas sākuma un regulāri tās laikā jāpārbauda aknu funkcionālie testi. Pacientiem, kuriem ārstēšanās gaitā parādās aknu bojājuma pazīmes vai simptomi, jāveic aknu funkcionālie testi. Pacienti, kuriem paaugstinājies transamināžu līmenis, jānovēro, līdz šī parādība izzūd. Ja transamināžu līmenis ilgāku laiku vairāk nekā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, ieteicams samazināt Atoris devu vai pārtraukt zāļu lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Piesardzīgi Atoris ordinējams pacientiem, kuri ievērojamā daudzumā lieto alkoholu un/vai kuriem anamnēzē ir aknu slimība.

#### Insulta novēršana ar holesterīna līmeņa agresīvu pazemināšanu (SPARCL — Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)

*Post hoc* analizējot insulta apakštipus pacientiem bez koronāras sirds slimības (KSS), kuri nesen pārcietuši insultu vai tranzistoru išēmijas lēkmi (TIL), konstatēts, ka pacientiem, kuriem sāka ārstēšana ar 80 mg atorvastatīna dienā, hemorāģisks insults sastopams biežāk nekā placebo saņēmumu pacientu grupā. Paaugstināts hemorāģiskā insulta risks sevišķi raksturīgs pacientiem ar agrāk pārciestu hemorāģisko insultu un lakunāru infarktu pirms pētījuma sākuma. Pacientiem, kuri agrāk pārcietuši hemorāģisku insultu, riska un ieguvuma attiecību, ārstējot viņus ar 80 mg atorvastatīna, nav iespējams droši izsvērt, un, iekams sākt šādu pacientu ārstēšanu, rūpīgi jānovērtē hemorāģiska insulta potenciālais risks (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Ietekme uz skeleta muskulatūru

Atorvastatīns tāpat kā visi HMG CoA reduktāzes inhibitori retos gadījumos var skart skeleta muskuļus un izraisīt mialģiju, miozītu vai miopātiju, kas var progresēt līdz rabdomiolīzei – iespējami dzīvību apdraudošam stāvoklim, kas raksturīgs ar ievērojamu kreatinīnkināzes (KK) līmeņa pieaugumu (>10 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu), mioglobīnēmiju un mioglobīnūriju, kura var radīt nieru mazspēju.

Dažos gadījumos ir ziņots, ka statīni izraisa jaunu vai pastiprina iepriekš esošu *myasthenia gravis* vai acu miastēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Atoris lietošana jāpārtrauc, ja simptomi progresē. Ir ziņots par recidīviem, kad tika (atkārtoti) lietots tas pats vai cits statīns.

#### Pirms lietošanas

Atorvastatīns piesardzīgi ordinējams pacientiem ar rabdomiolīzi predisponējošiem faktoriem. Sekojošos gadījumos pirms statīnu terapijas vajadzētu noteikt kreatinīnkināzes (KK) līmeni:

- nieru darbības traucējumi;
- hipotireoze;
- iedzimtas muskuļu slimības personīgi vai ģimenes anamnēzē;
- anamnēzē muskuļu toksicitāte lietojot statīnus vai fibrātus;
- anamnēzē aknu slimība un/ vai pārmērīga alkohola lietošana;
- gados vecākiem cilvēkiem (vecumā >70 gadiem), šāda mērījuma nepieciešamība tiek apsvērta atbilstoši citu rabdomiolīzes predisponējošo faktoru esamībai;
- gadījumi, kad var paaugstināties līmenis plazmā, piemēram, mijiedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu), un īpašas pacientu grupas, tai skaitā ģenētiskās apakšgrupas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Šajos gadījumos ārstēšanas risks būtu jāapsver attiecībā pret iespējamo ieguvumu un ieteicama klīniskā novērošana.

Ja KK līmenis sākumā ir būtiski paaugstināts (>5 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu), terapiju nevajadzētu uzsākt.

#### Kreatinīnkināzes mērījums

Kreatinīnkināzi (KK) nevajadzētu noteikt pēc smagas fiziskas slodzes vai jebkura ticama alternatīva KK palielinājuma iemesla esamības, kas padara šo mērījumu interpretāciju sarežģītu. Ja KK līmenis sākumā ir būtiski paaugstināts (>5 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu), mērījums būtu jāatkārto pēc 5 – 7 dienām, apstiprinot rezultātus.

#### Terapijas laikā

- Pacienti jālūdz nekavējoties ziņot, ja viņiem rastos muskuļu sāpes, krampji vai vājums muskuļos, īpaši tad, ja tas saistās ar vājumu vai drudzi.
- Ja šādi simptomi parādās, pacientam, lietojot atorvastatīna terapiju, būtu jānosaka KK līmenis. Ja tas ir būtiski paaugstināts ( $>5$  reizes pārsniedzot normas augšējo robežu), terapija būtu jāpārtrauc.
- Ja muskuļu simptomātika ir ļoti izteikta un rada diskomfortu ikdienā, pat ja KK līmenis ir palielināts  $\leq 5$  reizēm pārsniedzot normas augšējo robežu, terapijas pārtraukšana būtu apsverama.
- Ja simptomi pāriet un KK līmenis normalizējas, var apsvērt atkārtotu atorvastatīna vai kāda cita statīna terapiju zemākās devās, pacientam nodrošinot novērošanu.
- Atorvastatīna lietošana jāpārtrauc, ja rodas klīniski nozīmīga KK līmeņa paaugstināšanās ( $>10$  reizes pārsniedz normas augšējo robežu) vai pastāv aizdomas par rabdomiolīzi vai tā tiek diagnosticēta.

#### Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

Rabdomiolīzes risks pieaug, ja atorvastatīnu lieto vienlaicīgi ar zālēm, kas var paaugstināt atorvastatīna līmeni plazmā, piemēram, spēcīgi CYP3A4 inhibitori vai transporta proteīni (piemēram, ciklosporīns, telitromicīns, klaritromicīns, delavirdīns, stiripentols, ketokonazols, vorikonazols, itraconazols, posakonazols, letermovīrs un HIV proteāzes inhibitori, tostarp ritonavīrs, lopinavīrs, atazanavīrs, indinavīrs, darunavīrs, tipranavīrs/ritonavīrs u.c.). Miopātijas risku var paaugstināt arī gemfibrozila un citu fibrīnskābes atvasinājumu, pretvīrusu zāļu C hepatīta (CHV) ārstēšanai (piemēram, boceprevīra, telaprevīra, elbasvīra/grazoprevīra, ledipasvīra/sofosbuvīra), eritromicīna, nikotīnskābes vai ezetimība vienlaicīga lietošana. Ja iespējams, šo zāļu vietā ir jāizvēlas alternatīvi (bez mijiedarbības) terapijas līdzekļi.

Ļoti reti dažu statīnu terapijas laikā vai pēc to terapijas ziņots par imūnmediētas nekrotizējošas miopātijas (IMNM) gadījumiem. IMNM klīniski izpaužas kā pastāvīgs proksimālo muskuļu vājums un paaugstināts kreatīnkināzes līmenis serumā, kas saglabājas arī pēc statīnu terapijas pārtraukšanas, pozitīvas anti-HMG-CoA reduktāzes antivielas un uzlabojums ar imūnsupresīviem līdzekļiem.

Gadījumos, kad nepieciešama šo zāļu lietošana vienlaicīgi ar atorvastatīnu, rūpīgi jāapsver ieguvums no šādas kombinētas terapijas un tās potenciālais risks. Pacientiem, kuri lieto zāles, kas paaugstina atorvastatīna koncentrāciju plazmā, ieteicams parakstīt mazāku atorvastatīna maksimālo devu. Bez tam spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošanas gadījumā jāapsver mazāka atorvastatīna sākumdeva un ieteicama atbilstoša šādu pacientu klīniskā uzraudzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Atoris nedrīkst lietot vienlaicīgi ar sistēmisku fuzidīnskābi vai 7 dienu laikā pēc ārstēšanās pārtraukšanas ar fuzidīnskābi. Pacientiem, kuriem sistēmiska fuzidīnskābes lietošana tiek uzskatīta par būtisku, statīnu terapija jāpārtrauc uz visu fuzidīnskābes lietošanas laiku. Ir bijuši ziņojumi par rabdomiolīzi (ieskaitot dažus letālus gadījumus) pacientiem, kas saņem fuzidīnskābes un statīnu kombināciju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientam jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja viņiem rodas tādi simptomi kā muskuļu vājums, sāpes vai jutīgums.

Statīnu terapiju var atsākt septiņas dienas pēc pēdējās fuzidīnskābes devas.

Izņēmuma gadījumos, kad ir nepieciešama ilgstoša sistēmiska fuzidīnskābes lietošana, piemēram, lai ārstētu smagu infekciju, vienlaicīga Atoris un fuzidīnskābes lietošanas nepieciešamība jāapsver katrā gadījumā atsevišķi un stingrā ārsta uzraudzībā.

#### Pediatriskā populācija

3 gadu ilgā pētījumā, kurā novērtēja kopējo nobriešanu un attīstību, novērtēja Tannera stadiju un veica auguma un svara mērījumus, netika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz augšanu un dzimumnobriešanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība

Saistībā ar dažu statīnu lietošanu, īpaši, ja statīnu terapija bijusi ilgstoša, ziņots par atsevišķiem intersticiālas plaušu slimības gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tai raksturīgie simptomi ietver apgrūtinātu elpošanu, neproduktīvu klepu un vispārējā stāvokļa pasliktināšanos (nogurums, svara zudums un drudzis). Ja ir aizdomas par intersticiālu plaušu slimību, ārstēšana ar statīniem jāpārtrauc.

Cukura diabēts

Daži pierādījumi liecina, ka statīni kā zāļu grupa paaugstina glikozes līmeni asinīs un dažiem pacientiem ar lielu diabēta risku nākotnē var izraisīt hiperglikēmijai atbilstošu līmeni, kad jāveic standarta diabēta aprūpe. Tomēr šo risku attaisno vaskulārā riska samazināšanās, lietojot statīnus, tādēļ tam nevajadzētu būt statīnu terapijas pārtraukšanas iemeslam. Riskam pakļautie pacienti (glikozes līmenis tukšā dūšā 5,6 – 6,9 mmol/l,  $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ , paaugstināts triglicerīdu līmenis, hipertensija) jāuzrauga gan klīniski, gan bioķīmiski saskaņā ar valsts vadlīnijām.

Atoris satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimto galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**Vienlaicīgi lietoto zāļu ietekme uz atorvastatīnu

Atorvastatīnu metabolizē citohroms P540 3A4 (CYP3A4), un tas ir aknu transportvielu, organiskos anjonus transportējošā polipeptīda 1B1 (OATP1B1) un 1B3 (OATP1B3) transportvielas, substrāts. Atorvastatīna metabolīti ir OATP1B1 substrāti. Atorvastatīns ir identificēts arī kā P-glikoproteīna (P-gp) izplūdes transportiera un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) substrāts, kas var ierobežot atorvastatīna uzsūkšanos zarnās un izdalīšanos ar žulti (skatīt 5.2. apakšpunktu). Zāļu, kas ir CYP3A4 vai transporta proteīnu inhibitori, vienlaicīga lietošana var izraisīt paaugstinātu atorvastatīna līmeni plazmā un paaugstinātu miopātijas risku. Paaugstināts risks var būt arī ar citu zāļu vienlaicīgu lietošanu, kas var izraisīt miopātiju, piemēram, fibrīnskābes atvasinājumi un ezetimibs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP3A4 inhibitori

Pierādīts, ka spēcīgi CYP3A4 inhibitori var izraisīt ievērojami paaugstinātu atorvastatīna koncentrāciju (skatīt 1. tabulu un specifisku informāciju zemāk). Ja iespējams, jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, ciklosporīns, telitromicīns, klaritromicīns, delavirdīns, stiripentols, ketokonazols, vorikonazols, itraconazols, posakonazols, dažas CHV ārstēšanā lietotās pretvīrusu zāles (piemēram, elbasvīrs/grazoprevīrs) un HIV proteāzes inhibitori, tostarp ritonavīrs, lopinavīrs, atazanavīrs, indinavīrs, darunavīrs u.c.) vienlaicīgas lietošanas. Gadījumos, kad no šo zāļu vienlaicīgas lietošanas ar atorvastatīnu nav iespējams izvairīties, ir jāapsver zemākas atorvastatīna sākuma zemas un zemākas maksimālās devas izvēle, un tiek ieteikta atbilstoša pacientu novērošana (skatīt 1. tabulu).

Vidēji spēcīgi CYP3A4 inhibitori (piemēram, eritromicīns, diltiazems, verapamils un flukonazols) var izraisīt atorvastatīna koncentrācijas palielināšanos plazmā (skatīt 1. tabulu). Lietojot eritromicīnu kombinācijā ar statīniem, novērots palielināts miopātijas risks. Nav veikti mijiedarbības pētījumi par amiodarona vai verapamila ietekmi uz atorvastatīnu. Zināms, ka gan amiodarons, gan verapamils inhibē CYP3A4 aktivitāti, un to vienlaicīga lietošana ar atorvastatīnu var izraisīt lielāku atorvastatīna sistēmisko iedarbību. Tādēļ, lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, jāapsver mazāka maksimālā atorvastatīna deva un atbilstoša pacienta klīniskā uzraudzība. Pēc inhibitora lietošanas sākšanas vai devas pielāgošanas ieteicama atbilstoša klīniskā kontrole.

CYP3A4 induktori

Atorvastatīna lietošana vienlaicīgi ar citohroma P450 3A induktoriem (piemēram, efavirenu, rifampīnu, asinszāles preparātiem) dažādā pakāpē var izraisīt atorvastatīna koncentrācijas samazināšanos plazmā. Tā kā ir divējāds atorvastatīna un rifampīna mijiedarbības mehānisms (citohroma P450 3A inducēšana un hepatocītu iekšējā transportproteīna OATP1B1 inhibēšana), šo līdzekļu vienlaicīga lietošana nav ieteicama, jo aizkavēta atorvastatīna lietošana pēc rifampīna lietošanas tikusi saistīta ar nozīmīgu atorvastatīna koncentrācijas samazināšanos plazmā. Taču rifampīna ietekme uz atorvastatīna koncentrāciju hepatocītos nav zināma, un tad, ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas, pacientiem rūpīgi jākontrolē terapijas efektivitāte.

#### Transporta inhibitori

Transporta proteīnu inhibitori var palielināt atorvastatīna sistēmiskās iedarbības intensitāti. Ciklosporīns un letermovīrs inhibē transportierus, kuri iesaistīti atorvastatīna dispozīcijā, piemēram, OATP1B1/1B3, P-gp, un BCRP, kas palielina atorvastatīna sistēmisko iedarbību (skatīt 1. tabulu). Aknu transporta proteīnu inhibēšanas ietekme uz atorvastatīna iedarbību hepatocītos nav zināma. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas, ieteicama devas mazināšana un efektivitātes klīniskā kontrole (skatīt 1. tabulu).

Atorvastatīna lietošana nav ieteicama pacientiem, kuri lieto letermovīru kopā ar ciklosporīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Gemfibrozils/fibrīnskābes atvasinājumi

Fibrātu lietošana monoterapijā dažkārt tikusi saistīta ar muskuļu sistēmas blakusparādībām, tai skaitā rabdomiolīzi. Šādu komplikāciju risks var palielināties, fibrīnskābes atvasinājumus lietojot vienlaicīgi ar atorvastatīnu. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas lietošanas, jāizmanto ārstēšanas mērķa panākšanai nepieciešamā mazākā atorvastatīna deva un pacienti atbilstoši jākontrolē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Ezetimibs

Ezetimiba lietošana monoterapijā ir saistīta ar muskuļu sistēmas blakusparādībām, tai skaitā rabdomiolīzi. Tādēļ šādu komplikāciju risks var palielināties, ezetimibu lietojot vienlaicīgi ar atorvastatīnu. Ieteicama atbilstoša šādu pacientu klīniskā kontrole.

#### Kolestipols

Kolestipolu lietojot vienlaicīgi ar atorvastatīnu, atorvastatīna un tā aktīvo metabolisma produktu koncentrācija plazmā samazinājās (atorvastatīna koncentrācijas attiecība: 0,74). Taču, lietojot atorvastatīnu vienlaicīgi ar kolestipolu, ietekme uz lipīdu līmeni bija lielāka nekā tad, ja šie līdzekļi tika lietoti monoterapijā.

#### Fuzidīnskābe

Vienlaicīgi lietojot sistēmisku fuzidīnskābi ar statīniem var palielināties miopātijas, tostarp rabdomiolīzes risks. Šīs mijiedarbības mehānisms (vai tas ir farmakodinamisks vai farmakokinētisks, vai abi kopā), pagaidām nav zināms. Ir bijuši ziņojumi par rabdomiolīzi (ieskaitot dažus letālus gadījumus) pacientiem, kas saņem šo kombināciju.

Ja ārstēšana ar sistēmisku fuzidīnskābi ir nepieciešama, ārstēšana ar atorvastatīnu ir jāpārtrauc uz visu fuzidīnskābes lietošanas laiku. Skatīt arī 4.4. apakšpunktu.

#### Kolhicīns

Lai gan mijiedarbības pētījumi ar atorvastatīnu un kolhicīnu nav veikti, ir ziņots par miopātijas gadījumiem, lietojot atorvastatīnu un kolhicīnu vienlaicīgi, un, parakstot atorvastatīnu un kolhicīnu

vienlaicīgi, jāievēro piesardzība.

#### Atorvastatīna ietekme uz vienlaicīgi lietotām zālēm

##### Digoksīns

Ja vienlaicīgi tika lietotas vairākas digoksīna un 10 mg atorvastatīna devas, digoksīna līdzsvara koncentrācija nedaudz palielinājās. Pacienti, kuri lieto digoksīnu, atbilstoši jāuzrauga.

##### Perorālie kontraceptīvie līdzekļi

Novērots, ka vienlaicīga atorvastatīna un perorālo kontraceptīvo līdzekļu lietošana izraisa noretindrona un etinilestradiola koncentrācijas pieaugumu plazmā.

##### Varfarīns

Klīniskā pētījumā, kurā piedalījās pacienti, kas saņēma ilgstošu varfarīna terapiju, 80 mg atorvastatīna dienas devas lietošana vienlaicīgi ar varfarīnu pirmajās 4 lietošanas dienās izraisīja nelielu protrombīna laika samazināšanos par 1,7 sekundēm, taču atorvastatīna terapijas 15 dienu laikā tas normalizējās. Lai arī ziņojumi par klīniski nozīmīgu mijiedarbību ar antikoagulantiem saņemti ļoti reti, pirms atorvastatīna lietošanas sākšanas un pietiekami bieži tā terapijas sākumposmā pacientiem, kas lieto kumarīna grupas antikoagulantus, jānosaka protrombīna laiks, lai pārlicinātos, ka nav nozīmīgu protrombīna laika pārmaiņu. Tiklīdz pierādīts, ka protrombīna laiks ir stabils, to var kontrolēt ar starplaiku, kāds parasti ieteicams kumarīna grupas antikoagulantus lietojošiem pacientiem. Ja tiek mainīta atorvastatīna deva vai tā lietošana tiek pārtraukta, šī procedūra jāatkārto. Atorvastatīna lietošana pacientiem, kas nelieto antikoagulantus, nav tikusi saistīta ar asiņošanu vai protrombīna laika pārmaiņām.

#### 1.tabula. Vienlaicīgi lietoto zāļu ietekme uz atorvastatīna farmakokinētiku

| Vienlaicīgi lietotās zāles un dozēšana                                      | Atorvastatīns                  |                                |                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                             | Deva (mg)                      | AUC <sup>&amp;</sup> attiecība | Klīniskie ieteikumi <sup>#</sup>                                                                                                                                                                                  |
| Glekaprevīrs 400 mg VRD/Pibrentasvīrs 120 mg VRD, 7 dienas                  | 10 mg VRD 7 dienas             | 8,3                            | Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas satur glekaprevīru vai pibrentasvīru, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).                                                                                             |
| Tipranavīrs 500 mg DRD/ Ritonavīrs 200 mg DRD, 8 dienas (14. līdz 21.diena) | 40 mg 1. dienā, 10 mg 20.dienā | 9,4                            | Gadījumos, kad ir nepieciešama vienlaicīga lietošana ar atorvastatīnu, nepārsniegt atorvastatīna devu 10 mg dienā. Šiem pacientiem tiek ieteikta klīniskā uzraudzība.                                             |
| Telaprevīrs 750 mg ik pēc 8 h, 10 dienas                                    | 20 mg, VD                      | 7,9                            |                                                                                                                                                                                                                   |
| Ciklosporīns 5,2 mg/kg/dienā, stabila deva                                  | 10 mg VRD 28 dienas            | 8,7                            |                                                                                                                                                                                                                   |
| Lopinavīrs 400 mg DRD/ Ritonavīrs 100 mg DRD, 14 dienas                     | 20 mg VRD 4 dienas             | 5,9                            | Gadījumos, kad ir nepieciešama vienlaicīga lietošana ar atorvastatīnu, tiek rekomendēta zemāka atorvastatīna uzturošā deva. Ja atorvastatīna deva pārsniedz 20 mg, tiek ieteikta šo pacientu klīniskā uzraudzība. |
| Klaritromicīns 500 mg DRD, 9 dienas                                         | 80 mg VRD 8 dienas             | 4,5                            |                                                                                                                                                                                                                   |
| Sahinavīrs 400 mg DRD/ Ritonavīrs                                           | 40 mg VRD 4 dienas             | 3,9                            | Gadījumos, kad ir nepieciešama vienlaicīga lietošana ar atorvastatīnu, tiek rekomendēta                                                                                                                           |

|                                                                                                                                |                        |        |                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (300 mg DRD no 5. līdz 7.dienai, paaugstināta līdz 400 mg DRD 8.dienā), 4.-18. dienai, 30 minūtes pēc atorvastatīna lietošanas |                        |        | zemāka atorvastatīna uzturošā deva. Ja atorvastatīna deva pārsniedz 40mg, tiek ieteikta šo pacientu klīniskā uzraudzība. |
| Darunavīrs 300 mg DRD/<br>Ritonavīrs 100 mg DRD, 9 dienas                                                                      | 10 mg VRD<br>4 dienas  | 3,4    |                                                                                                                          |
| Itrakonazols 200 mg VRD,<br>4 dienas                                                                                           | 40 mg VD               | 3,3    |                                                                                                                          |
| Fosamprenavīrs 700 mg DRD/<br>Ritonavīrs 100 mg DRD,<br>14 dienas                                                              | 10 mg VRD<br>4 dienas  | 2,5    |                                                                                                                          |
| Fosamprenavīrs 1400 mg DRD,<br>14 dienas                                                                                       | 10 mg VRD<br>4 dienas  | 2,3    |                                                                                                                          |
| Elbasvīrs 50 mg VRD/ Grazoprevīrs 200 mg VRD, 13 dienas                                                                        | 10 mg VD               | 1,95   | Lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kas satur elbasvīru vai grazoprevīru, atorvastatīna dienas deva nedrīkst pārsniegt 20 mg. |
| Letermovīrs 480 mg, VRD, 10 dienas                                                                                             | 20 mg VD               | 3,29   | Lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kas satur letermovīru, atorvastatīna dienas deva nedrīkst pārsniegt 20 mg.                |
| Nelfinavīrs 1250 mg DRD, 14 dienas                                                                                             | 10 mg VRD<br>28 dienas | 1,74   | Nav īpašu ieteikumu.                                                                                                     |
| Greipfrūtu sula, 240 ml VRD *                                                                                                  | 40 mg, VD              | 1,37   | Neiesaka vienlaicīgi lietot atorvastatīnu un lielu daudzumu greipfrūtu sulas.                                            |
| Diltiazems 240 mg VRD, 28 dienas                                                                                               | 40 mg, VD              | 1,51   | Pēc terapijas uzsākšanas vai sekojošas devas pielāgošanas, šiem pacientiem tiek ieteikta atbilstoša klīniskā uzraudzība. |
| Eritromicīns 500 mg ČRD,<br>7 dienas                                                                                           | 10 mg, VD              | 1,33   | Šiem pacientiem tiek ieteikta mazāka maksimālā deva un klīniskā uzraudzība.                                              |
| Amlodipīns 10 mg, vienreizēja deva                                                                                             | 80 mg, VD              | 1,18   | Nav īpašu ieteikumu.                                                                                                     |
| Cimetidīns 300 mg ČRD,<br>2 nedēļas                                                                                            | 10 mg VRD<br>2 nedēļas | 1,00   | Nav īpašu ieteikumu.                                                                                                     |
| Kolestipols 10 g DRD, 24 nedēļas                                                                                               | 40 mg VRD<br>8 nedēļas | 0,74** | Nav īpašu ieteikumu.                                                                                                     |
| Magnija un alumīnija hidroksīdu antacīdā suspensija, 30 ml ČRD,<br>17 dienas                                                   | 10 mg VRD<br>15 dienas | 0,66   | Nav īpašu ieteikumu.                                                                                                     |
| Efavirenz 600 mg VRD, 14 dienas                                                                                                | 10 mg<br>3 dienas      | 0,59   | Nav īpašu ieteikumu.                                                                                                     |

|                                                          |          |      |                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------|----------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rifampicīns 600 mg VRD, 7 dienas (vienlaicīga lietošana) | 40 mg VD | 1,12 | Ja no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, atorvastatīna vienlaicīga lietošana ar rifampicīnu ir rekomendēta ar klīnisko uzraudzību.                  |
| Rifampicīns 600 mg VRD, 5 dienas (dalītas devas)         | 40 mg VD | 0,20 |                                                                                                                                                                     |
| Gemfibrozils 600 mg DRD, 7 dienas                        | 40 mg VD | 1,35 | Šiem pacientiem tiek rekomendēta zemāka sākuma deva un klīniskā uzraudzība.                                                                                         |
| Fenofibrāts 160 mg VRD, 7 dienas                         | 40 mg VD | 1,03 | Šiem pacientiem tiek rekomendēta zemāka sākuma deva un klīniskā uzraudzība.                                                                                         |
| Boceprevīrs 800 mg TRD, 7 dienas                         | 40 mg VD | 2,3  | Šiem pacientiem tiek rekomendēta zemāka sākuma deva un klīniskā uzraudzība. Vienlaicīgi lietojot ar boceprevīru, atorvastatīna deva nedrīkst pārsniegt 20 mg dienā. |

& Norāda uz terapiju attiecību (vienlaicīgi ievadītās zāles un atorvastatīns salīdzinājumā ar atorvastatīnu vienu pašu).

# Klīniskam nozīmīgumam skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu.

\* Satur vienu vai vairākus komponentus, kas inhibē CYP3A4 un var paaugstināt līmeni plazmā zālēm, kuras tiek metabolizētas ar CYP3A4. 240 ml glāzes greipfrūtu sulas lietošana arī izraisīja aktīvā ortohidroksi metabolīta AUC samazināšanos par 20,4%. Liela daudzuma greipfrūtu sulas lietošana (vairāk nekā 1,2 l dienā 5 dienas) paaugstināja atorvastatīna AUC 2,5 reizes un aktīvo (atorvastatīns un metabolīti) HMG-CoA reduktāzes inhibitoru AUC 1,3 reizes.

\*\* Attiecība noteikta no viena parauga, kas paņemts 8–16 stundas pēc devas.

VRD = vienreiz dienā; VD = vienreizēja deva; DRD = divreiz dienā; TRD = trīs reizes dienā; ČRD = četras reizes dienā.

2. tabula: Atorvastatīna ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu farmakokinētiku

| Atorvastatīns un dozēšana | Vienlaicīgi lietotās zāles                                                                         |                                |                                                 |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------|
|                           | Zāles/Deva (mg)                                                                                    | AUC <sup>&amp;</sup> attiecība | Klīniskie ieteikumi                             |
| 80 mg VRD 10 dienas       | Digoksīns 0.25 mg VRD, 20 dienas                                                                   | 1,15                           | Pacienti, kuri lieto digoksīnu rūpīgi jānovēro. |
| 40 mg VRD 22 dienas       | Perorālie kontraceptīvie līdzekļi VRD, 2 mēneši<br>- noretindrons 1 mg<br>- etinilestradiols 35 µg | 1,28<br>1,19                   | Nav specifisku rekomendāciju.                   |
| 80 mg VRD 15 dienas       | * Fenazons, 600 mg VD                                                                              | 1,03                           | Nav specifisku rekomendāciju.                   |
| 10 mg VD                  | Tipranavīrs 500 mg DRD/ritonavīrs 200 mg DRD, 7 dienas                                             | 1,08                           | Nav specifisku rekomendāciju.                   |
| 10 mg VRD 4 dienas        | Fosamprenavīrs 1400 mg DRD, 14 dienas                                                              | 0,73                           | Nav specifisku rekomendāciju.                   |
| 10 mg VRD 4 dienas        | Fosamprenavīrs 700 mg DRD/ritonavīrs 100 mg DRD, 14 dienas                                         | 0,99                           | Nav specifisku rekomendāciju.                   |

- & Norāda uz terapiju attiecību (vienlaicīgi ievadītās zāles un atorvastatīns salīdzinājumā ar atorvastatīnu vienu pašu).
  - \* Atkārtota atorvastatīna un fenazona vienlaicīga lietošana uzrādīja nelielu vai nenosakāmu ietekmi uz fenazona klīrensu.
- VRD = vienreiz dienā; VD = vienreizēja deva, DRD = divreiz dienā.

#### Pediatriskā populācija

Zāļu mijiedarbības pētījumos piedalījušies tikai pieaugušie. Mijiedarbības pakāpe bērniem nav zināma. Augstāk pieaugušajiem norādītās mijiedarbības un 4.4. apakšpunktā sniegtie brīdinājumi jāievēro arī pediatriskā populācijā.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.3. apakšpunktu).

##### Grūtniecība

Atoris ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lietošanas drošums grūtniecēm nav zināms. Nav veikti kontrolēti atorvastatīna klīniskie pētījumi, kuros piedalītos grūtnieces. Pēc HMG-CoA reduktāzes inhibitoru intrauterīnas sistēmiskas iedarbības saņemti reti ziņojumi par iedzimtām anomālijām. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtnieces ārstēšana ar atorvastatīnu var mazināt mevalonāta, kas ir holesterīna biosintēzes izejviela, līmeni auglim. Ateroskleroze ir hroniska norise, un parasti lipīdu līmeni pazeminošu zāļu lietošanas pārtraukšana grūtniecības laikā var tikai nedaudz ietekmēt ilglaicīgu risku, kas saistīts ar primāru hiperholesterinēmiju.

Tādēļ Atoris nevajadzētu lietot sievietēm, kurām ir iestājusies grūtniecība, kas cenšas panākt grūtniecības iestāšanos vai kurām ir aizdomas par grūtniecības iestāšanos. Atoris lietošana jāpārtrauc grūtniecības laikā vai līdz brīdim, kad tiek noteikts, ka sievietei nav grūtniecības (skatīt 4.3. apakšpunktu).

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai atorvastatīns un tā metabolisma produkti izdalās cilvēka pienā. Žurkām atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija plazmā un pienā ir līdzīga (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nopietnu nevēlamu reakciju iespējas dēļ sievietes, kas lieto Atoris, nedrīkst zīdaiņus barot ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu). Atorvastatīna lietošana barošanas ar krūti laikā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

##### Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem atorvastatīnam nebija ietekmes uz tēviņu un mātīšu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Atoris praktiski neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Atorvastatīna ar placebo kontrolēto klīnisko pētījumu datu bāzē par 16 066 pacientiem (8755 atorvastatīna grupā un 7311 placebo grupā), kuru terapijas vidējais ilgums bija 53 nedēļas, blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca 5,2% pacientu atorvastatīna grupā un 4,0% pacientu placebo

grupā.

Pēc klīnisko pētījumu datiem un plašas zāļu lietošanas rezultātiem pēcreģistrācijas uzraudzības laikā izveidots sekojošs atorvastatīna blakusparādību uzskaitījums.

Konstatētās blakusparādības sakārtotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas datubāzei un sekojošam biežuma iedalījumam: bieži ( $>1/100$  līdz  $<1/10$ ), retāk ( $>1/1000$  līdz  $<1/100$ ), reti ( $>1/10\,000$  līdz  $<1/1000$ ) un ļoti reti ( $<1/10\,000$ ), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Infekcijas un infestācijas:

Bieži: nazofaringīts.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Reti: trombocitopēnija.

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži: alerģiskas reakcijas.

Ļoti reti: anafilakse.

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Bieži: hiperglikēmija.

Retāk: hipoglikēmija, ķermeņa masas palielināšanās, anoreksija.

Psihiskie traucējumi

Retāk: nakts murgi, bezmiegs.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvassāpes.

Retāk: reibonis, parestēzija, hipoestēzija, disgeizija, amnēzija.

Reti: perifēra neiropātija.

Nav zināms: *myasthenia gravis*.

Acu bojājumi

Retāk: redzes miglošanās.

Reti: redzes traucējumi.

Nav zināms: acu miastēnija.

Ausu un labirinta bojājumi

Retāk: troksnis ausīs.

Ļoti reti: dzirdes zudums.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:

Bieži: faringo-laringālas sāpes, deguna asiņošana.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: aizcietējums, flatulence, dispepsija, slikta dūša, caureja.

Retāk: vemšana, sāpes vēderā, anoreksija, atraugas, pankreatīts.

Aknu un/vai žultsizvades sistēmas traucējumi

Retāk: hepatīts.

Reti: holestatiska dzelte.

Ļoti reti: aknu mazspēja.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk: nātrene, izsitumi, nieze, alopēcija.

Reti: angioedēma, bullozs dermatīts (tostarp multiformā eritēma, Stīvensa-Džonsona sindroms un

toksiskā epidermas nekrolīze).

#### Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: mialģija, artralģija, sāpes ekstremitātē, muskuļa spazmas, locītavas pietūkšana, muguras sāpes.

Retāk: sprandas sāpes, muskuļu nespēks.

Reti: miopātija, miozīts, rabdomiolīze, muskuļu plīsums, tendinopātija, kuras komplikācija dažkārt ir cīpslas plīsums.

Ļoti reti: sarkanai vilkēdei līdzīgs sindroms.

Nav zināms: imūnmediēta nekrotizējoša miopātija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Ļoti reti: ginekomastija.

#### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retāk: savārgums, astēnija, sāpes krūškurvī, perifēriska tūska, nogurums, drudzis.

#### Izmeklējumi

Bieži: patoloģisks rezultāts aknu funkciju izmeklējumos, paaugstināts kreatīnkināzes līmenis asinīs.

Retāk: pozitīvs rezultāts leukocītu noteikšanai urīnā.

Tāpat kā citus HMG-CoA reduktāzes inhibitorus, arī atorvastatīnu lietojušiem pacientiem ziņots par paaugstinātu transamināžu līmeni serumā. Šīs izmaiņas parasti bija vieglas, pārejošas, un to gadījumā nebija nepieciešama terapijas pārtraukšana. Klīniski nozīmīga transamināžu līmeņa paaugstināšanās serumā (>3 reizes lielāks par normas augšējo robežu) radās 0,8% atorvastatīnu lietojušo pacientu. Šī paaugstināšanās bija atkarīga no devas un visiem pacientiem bija atgriezeniska.

Tāpat kā citu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru gadījumā, arī 2,5% atorvastatīnu lietojušo pacientu klīniskajos pētījumos kreatīnkināzes (KK) līmenis serumā paaugstinājās vairāk nekā 3 reizes virs normas augšējās robežas. 0,4% atorvastatīnu lietojušo pacientu tās līmenis pārsniedza normas augšējo robežu vairāk nekā 10 reizes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Pediatriskā populācija

Ar atorvastatīnu ārstētiem pediatriskiem pacientiem vecumā no 10 līdz 17 gadiem nevēlamo blakusparādību profils kopumā bija līdzīgs pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo, un visbiežākās nevēlamās blakusparādības abās grupās, neatkarīgi no cēlonības izvērtējuma, bija infekcijas. 3 gadu ilgā pētījumā, kurā novērtēja kopējo nobriešanu un attīstību, novērtēja Tannera stadiju un veica auguma un svara mērījumus, netika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz augšanu un dzimumnobriešanu. Pediatriskiem pacientiem drošuma un panesamības profils bija līdzīgs zināmajam atorvastatīna drošuma profilam pieaugušajiem pacientiem.

Klīnisko pētījumu datubāze satur drošuma datus par 520 pediatriskiem pacientiem, kuri saņēma atorvastatīnu. Starp tiem 7 pacienti bija vecumā līdz 6 gadiem, 121 pacients bija vecumā no 6 līdz 9 gadiem, un 392 pacienti bija vecumā no 10 līdz 17 gadiem. Pamatojoties uz pieejamiem datiem, nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smagums bērniem bija līdzīgs kā pieaugušajiem.

Dažu statīnu lietošanas gadījumā ziņots par sekojošām blakusparādībām:

- seksuāla disfunkcija,
- depresija,
- atsevišķi intersticiālas plaušu slimības gadījumi, īpaši ilgstošas terapijas gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu),
- cukura diabēts: sastopamības biežums būs atkarīgs no riska faktoru esamības vai neesamības (glikozes līmenis asinīs tukšā dūšā  $\geq 5,6$  mmol/l,  $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ , paaugstināts triglicerīdu līmenis, hipertensija anamnēzē).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003.

Tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)

#### 4.9. Pārdozēšana

Atorvastatīna pārdozēšanas gadījumā specifiskas terapijas nav. Ja notikusi pārdozēšana, pacients jāārstē simptomātiski un pēc indikācijām jānodrošina orgānu un sistēmu funkcijas. Jāveic aknu funkcionālie testi un jāseko KK līmenim serumā. Tā kā atorvastatīns intensīvi saistās ar plazmas proteīniem, nav sagaidāms, ka hemodialīze būtiski paātrinās atorvastatīna klīrensu.

### 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

#### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: seruma lipīdus reducējoši līdzekļi, HMG-CoA reduktāzes inhibitori, ATĶ kods: C10AA05

##### Darbības mehānisms

Atorvastatīns ir selektīvs, konkurējošs HMG-CoA reduktāzes inhibitors. HMG-CoA reduktāze ir enzīms, no kura atkarīga 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzīma A pārvēršanās mevalonātā – t.i. sterolu, to skaitā holesterīna, priekšteci. Aknās triglicerīdi un holesterīns tiek iekļauti ļoti zema blīvuma lipoproteīnu (LZBL) struktūrā, kuri nonāk plazmā un tiek transportēti uz perifērajiem audiem. No LZBL veidojas zema blīvuma lipoproteīni (ZBL), kas tiek katabolizēti galvenokārt ar receptoru starpniecību, kuriem piemīt augsta afinitāte pret ZBL (ZBL receptori).

##### Farmakodinamiskā iedarbība

Atorvastatīns pazemina holesterīna un lipoproteīnu līmeni serumā, inhibējot HMG-CoA reduktāzi un tādējādi kavējot holesterīna biosintēzi aknās, kā arī palielinot ZBL receptoru skaitu uz hepatocītu virsmas, tādējādi paātrinot ZBL saistīšanos un katabolismu.

Atorvastatīns kavē ZBL veidošanos un reducē ZBL daļiņu skaitu. Atorvastatīns izteikti un ilglaicīgi paaugstina ZBL receptoru aktivitāti, vienlaicīgi radot labvēlīgas kvalitatīvas pārmaiņas cirkulējošo ZBL daļiņu struktūrā. Atorvastatīns samazina ZBL holesterīna daudzumu arī homozigotās pārmantotās hiperholesterinēmijas pacientiem, proti, ir efektīvs populācijā, kas līdz šim nav reaģējusi uz lipīdus samazinošiem medikamentiem.

Dažādu devu iedarbības pētījumos pierādīts, ka atorvastatīns samazina kopējā holesterīna (30-46%), ZBL holesterīna (41-61%), apolipoproteīna B (34-50%) un triglicerīdu (14-33%) koncentrāciju, vienlaicīgi vairāk vai mazāk paaugstinot ABL holesterīna un apolipoproteīna A1 līmeni. Šie rezultāti attiecas uz tiem, kas iegūti par pacientiem ar heterozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju, ar nepārmantotām hiperholesterinēmijas formām un jaukta tipa hiperlipidēmiju, tostarp arī par pacientiem ar insulīnneatkarīgu cukura diabētu.

Pierādīts, ka kopējā-H, ZBL-H un B apoproteīna līmeņa pazemināšanās mazina sirds un asinsvadu sistēmas komplikāciju un kardiovaskulārās mirstības risku.

##### Klīniskā efektivitāte un drošums

##### *Homozigotiska pārmantojama hiperholesterinēmija*

Daudzcentru, 8 nedēļas ilgā atklātā līdzjūtīgas ārstēšanas pētījumā ar brīvprātīgu dažāda ilguma paplašinātu posmu tika iesaistīti 355 pacienti, no tiem 89 tika atklāta homozigotiska pārmantojamā hiperholesterinēmija. Šiem 89 pacientiem vidējais ZBL-H līmeņa pazeminājums procentos bija aptuveni 20%. Atorvastatīns tika lietots devā līdz 80 mg dienā.

### Ateroskleroze

Pētījumā par aterosklerozes reversibilitāti ar agresīvu lipīdus pazeminošu terapiju (*Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study* (REVERSAL)) pacientiem ar koronāro sirds slimību novērtēja intensīvas lipīdus pazeminošas terapijas efektu ar 80 mg atorvastatīna un standarta lipīdus pazeminošu terapiju ar 40 mg pravastatīna uz koronāro aterosklerozi, izvērtējot ar intravaskulāro ultrasonogrāfiju (IVUS) angiogrāfijas laikā. Šajā randomizētā, dubultaklā, multicentru, kontrolētā klīniskā pētījumā 502 pacientiem IVUS tika veikta, pētījumu uzsākot un pēc 18 mēnešiem. Atorvastatīna grupā (n=253) ateroskleroze nebija progresējusi.

Ateromas kopējā tilpuma vidējās izmaiņas procentuāli (primārais pētījuma kritērijs) salīdzinot ar pētījuma sākumu, bija - 0,4% (p=0,98) atorvastatīna grupā un + 2,7% (p=0,001) pravastatīna grupā (n=249). Salīdzinot ar pravastatīnu, atorvastatīna efekts bija statistiski ticams (p=0,02). Šajā pētījumā netika novērtēta intensīvās lipīdus pazeminošas terapijas ietekme uz kardiovaskulāriem raksturlielumiem (piemēram, revaskularizācijas nepieciešamība, nefatāls miokarda infarkts, koronāra nāve).

Atorvastatīna grupā ZBL-H pazeminājums bija vidēji līdz 2,04 mmol/l  $\pm$  0,8 (78,9 mg/dl  $\pm$  30), pētījumu uzsākot 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  28) un pravastatīna grupā ZBL-H vidēji tika samazināts līdz 2,85 mmol/l  $\pm$  0,7 (110 mg/dl  $\pm$  26), pētījumu uzsākot 3,89 mmol/l  $\pm$  0,7 (150 mg/dl  $\pm$  26) (p=0,0001). Atorvastatīns arī būtiski samazināja kopējā holesterīna daudzumu par 34,1% (pravastatīns: - 18,4%, p<0,0001), vidējo triglicerīdu līmeni par 20% (pravastatīns: - 6,8%, p=0,0009) un vidējo apolipoproteīna B līmeni par 39,1% (pravastatīns: - 22,0%, p<0,0001). Atorvastatīns vidēji palielināja ABL holesterīnu par 2,9% (pravastatīns: + 5,6%, p=nav ticams). Atorvastatīna grupā CRO vidēji samazinājās par 36,4% salīdzinājumā ar 5,2% pravastatīna grupā (p<0,0001).

Pētījuma rezultāti tika iegūti, lietojot 80 mg lielu devu, tādēļ tos nevar attiecināt uz zemākām zāļu devām.

Drošuma un panesamības profili abās terapijas grupās bija līdzīgi.

Šī pētījuma laikā intensīvās atorvastatīna izraisītās lipīdu līmeņa pazemināšanās ietekme uz kardiovaskulāro mirstību un saslimstību netika pētīta. Tādēļ šo iedomāto rezultātu klīniskā nozīme attiecībā uz kardiovaskulāro notikumu primāro un sekundāro profilaksi nav zināma.

### Akūts koronārs sindroms

Pētījumā MIRACL 80 mg atorvastatīna efektivitāte tika vērtēta 3 086 pacientiem (atorvastatīna grupā n=1 538, placebo grupā n=1 548) ar akūtu koronāru sindromu (MI bez Q zoba vai nestabilā stenokardija). Terapija tika sākota akūtās aprūpes posmā pēc pacienta iestāšanās slimnīcā un ilga vismaz 16 nedēļas. Terapija ar 80 mg atorvastatīna palielināja laiku līdz kombinētajam primārajam galarezultātam, kurš definēts kā jebkura cēloņa izraisīta nāve, neletāls MI, sirds apstāšanās ar veiksmīgu reanimāciju vai stenokardija ar miokarda išēmijas pazīmēm, kad nepieciešama hospitalizēšana, liecinot par riska samazinājumu par 16% (p=0,048). To veidoja galvenokārt atkārtotas hospitalizācijas gadījumu skaita samazināšanās par 26% stenokardijas un miokarda išēmijas dēļ (p=0,018). Atšķirības pēc citiem, sekundāriem raksturlielumiem nebija statistiski nozīmīgas (kopumā: placebo - 22,2%, atorvastatīns - 22,4%).

Atorvastatīna drošuma īpašības pētījumā MIRACL atbilda tām īpašībām, kas aprakstītas 4.8. apakšpunktā.

Kardiovaskulārās slimības profilakse

Atorvastatīna ietekme uz fatālu un nefatālu koronāro sirds slimību (KSS) vērtēta randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā pētījumā – angļu-skandināvu kardiālo rezultātu pētījuma lipīdu līmeņa pazemināšanas atzarā (ASCOT-LLA – *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*). Pētījumā iekļautiem pacientiem bija arteriālā hipertensija, vecums 40–79 gadi, bez miokarda infarkta vai stenokardijas ārstēšanas anamnēzes, ar triglicerīdu līmeni  $TG \leq 6.5$  mmol/l (251 mg/dl). Visiem pacientiem bija ne mazāk kā 3 iepriekš definēti riska faktori: vīrieša dzimums, vecums  $\geq 55$  gadi, smēķēšana, cukura diabēts, KSS pirmās pakāpes radniekam,  $TG:ABL-H > 6$ , perifēro asinsvadu slimība, kreisā kambara hipertrofija, pārciests cerebrovaskulārs notikums, specifiskas EKG pārmaiņas, proteinūrija/ albuminūrija. Ne visiem pacientiem bija augsts pirmreizēja kardiovaskulāra notikuma risks.

Pacienti saņēma hipotensīvu terapiju (amlodipīnu vai atenololu) un vai nu atorvastatīnu 10 mg dienā (n=5168), vai placebo (n=5137).

Absolūtā un relatīvā riska samazinājums atorvastatīna ietekmē bija šāds:

| Notikums                                                           | Relatīvā riska samazinājums (%) | Notikumu skaits (atorvastatīns vs. placebo) | Absolūtā riska samazinājums ms <sup>1</sup> (%) | p      |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------|
| Fatāls KSS + nefatāls MI                                           | 36 %                            | 100 vs 154                                  | 1,1%                                            | 0.0005 |
| Kardiovaskulāro notikumu un revaskularizācijas procedūru kopskaits | 20%                             | 389 vs 483                                  | 1,9%                                            | 0.0008 |
| Koronāro notikumu kopskaits                                        | 29%                             | 178 vs 247                                  | 1,4%                                            | 0.0006 |

1Pēc notikumu absolūtā skaita starpības vidēji 3,3 gadus ilgā novērošanas periodā.

KSS – koronārā sirds slimība, MI – miokarda infarkts.

Būtiski nesamazinājās kopējā un kardiovaskulārā mirstība (185, salīdzinot ar 212 notikumi,  $p=0,17$  un 74, salīdzinot ar 82 notikumi,  $p=0,51$ ). Apakšgrupu analīzē pēc dzimuma (81% vīriešu, 19% sieviešu) konstatēts labvēlīgs atorvastatīna efekts vīriešiem, bet ne sievietēm, iespējams, tādēļ, ka sieviešu apakšgrupā novērots neliels notikumu skaits. Vispārējā un kardiovaskulārā mirstība bija lielāka sievietēm (38, salīdzinot ar 30 un 17, salīdzinot ar 12), tomēr šī atrade nebija statistiski nozīmīga. Novērota būtiska sakarība ar hipotensīvo pamatterapiju. Atorvastatīns ievērojami samazināja primārā galaiznākuma (fatālas KSS + nefatāla MI) iestāšanos ar amlodipīnu ārstētiem pacientiem (HR 0,47 (0,32–0,69)  $p=0,00008$ ), turpretim ar atenololu ārstēto pacientu grupā tas nenotika (HR 0,83 (0,59–1,17),  $p=0,287$ ).

Atorvastatīna ietekme uz fatālu un nefatālu kardiovaskulāro slimību vērtēta arī randomizētā, dubultaklā, daudzos centros veiktā, placebo kontrolētā pētījumā – Atorvastatīna kolaboratīvā pētījumā diabēta pacientiem (CARDS – *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) – kurā bija ietverti pacienti ar 2. tipa cukura diabētu vecumā no 40–75 gadiem, bez kardiovaskulāras slimības anamnēzē, kuriem  $ZBL-H \leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) un  $TG \leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). Visiem pacientiem bija vismaz 1 no šādiem riska faktoriem: hipertensija, smēķēšana, retinopātija, mikroalbuminūrija vai makroalbuminūrija.

Pacienti vidēji 3,9 gadus lietoja vai nu atorvastatīnu pa 10 mg dienā (n=1428), vai placebo (n=1410).

Absolūtā un relatīvā riska samazinājums atorvastatīna ietekmē bija šāds:

| Notikums                                                                                                                                                                                                                               | Relatīvā riska samazinājums (%) | Notikumu skaits (Atorvastatīns vs placebo) | Absolūtā riska samazinājums 1 (%) | p      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|--------|
| Nozīmīgi kardiovaskulārie notikumi (fatāli un nefatāli AMI, latentī MI, akūta KSS nāve, nestabilā stenokardija, koronāro artēriju šuntēšana (KAŠ), perkutānā transluminālā koronārā angioplastija (PTKA), revaskularizācijas, insulti) | 37 %                            | 83 vs 127                                  | 3,2 %                             | 0.0010 |
| MI (fatāli un nefatāli, latentī MI)                                                                                                                                                                                                    | 42 %                            | 38 vs 64                                   | 1,9 %                             | 0.0070 |
| Insulti (fatāli un nefatāli)                                                                                                                                                                                                           | 48 %                            | 21 vs 39                                   | 1,3 %                             | 0.0163 |

1 Pēc notikumu aptuvenā skaita starpības vidēji 3,9 gadus ilgā novērošanas periodā.

AMI = akūts miokarda infarkts; KAŠ = koronāro artēriju šuntēšana; KSS = koronārā sirds slimība; MI = miokarda infarkts; PTKA = perkutānā transluminālā koronārā angioplastija

Terapijas efekta atkarība no pacienta dzimuma, vecuma vai sākotnējā ZBL-H līmeņa netika konstatēta. Novērota pozitīva tendence mirstības ziņā (82 nāves gadījumi placebo grupā un 61 nāves gadījums atorvastatīna grupā;  $p=0,0592$ ).

#### Atkārtots insults

Pētījumā “Insulta novēršana ar holesterīna līmeņa agresīvu pazemināšanu” (SPARCL) novērtēts 80 mg atorvastatīna vai placebo efekts 4731 pacientam bez koronārās sirds slimības anamnēzē, kuri pēdējo 6 mēnešu laikā pārcietuši insultu vai tranzitoru išēmisku lēkmi (TIL). 60% no viņiem bija vīrieši, pacienti bija vecumā no 21–92 gadiem (vidējais vecums – 63 gadi), un ZBL līmenis pētījuma sākumā vidēji bija 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Vidējais ZBL-H, saņemot atorvastatīnu, bija 73 mg/dl (1,9 mmol/l), bet lietojot placebo – 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Vidējais novērošanas laiks bija 4,9 gadi.

80 mg atorvastatīna, salīdzinot ar placebo, samazināja primārā galarezultāta – fatāla vai nefatāla insulta – risku par 15% (riska attiecība 0,85; 95% ticamības intervāls, 0,72–1,00;  $p=0,05$  vai 0,84; 95% TI, 0,71–0,99;  $p=0,03$  pēc pielāgošanas sākumstāvokļa faktoriem). Kopējā mirstība atorvastatīna grupā bija 9,1% (216/2365), bet placebo grupā – 8,9% (211/2366).

Post hoc analīzē konstatēts, ka 80 mg atorvastatīna, salīdzinot ar placebo, samazina išēmiskā insulta biežumu (218/2365, 9,2% vs 274/2366, 11,6%;  $p=0,01$ ) un palielina hemorāģiskā insulta biežumu (55/2365, 2,3% vs 33/2366, 1,4%;  $p=0,02$ ).

- Hemorāģiskā insulta risks bija lielāks pacientiem, kuri pirms pētījuma bija pārcietuši hemorāģisku insultu (7/45 atorvastatīna grupā, salīdzinot ar 2/48 placebo grupā; RA 4,06; 95% TI, 0,84–19,57), bet išēmiskā insulta risks abās grupās bija praktiski vienāds (3/45 atorvastatīna grupā, salīdzinot ar 2/48 placebo grupā; RA 1,64; 95% TI, 0,27–9,82).
- Hemorāģiskā insulta risks bija lielāks pacientiem, kas pirms pētījuma bija pārcietuši lakunāru infarktu (20/708 atorvastatīna grupā, salīdzinot ar 4/701 placebo grupā; RA 4,99; 95% TI, 1,71–14,61), vienlaicīgi šiem pacientiem bija mazāks išēmiskā insulta risks (79/708

atorvastatīna grupā, salīdzinot ar 102/701 placebo grupā; RA 0,76; 95% TI, 0,57–1,02). Iespējams, ka lakunāru infarktu pārcietušiem pacientiem, kuri ārstējas ar 80 mg atorvastatīna dienā, insulta neto risks ir paaugstināts.

Pacientu apakšgrupā ar agrāk pārciestu hemorāģisko insultu kopējā mirstība atorvastatīna grupā bija 15,6% (7/45), bet placebo grupā – 10,4% (5/48). Pacientu apakšgrupā ar agrāk pārciestu lakunāru infarktu kopējā mirstība atorvastatīna grupā bija 10,9% (77/708), bet placebo grupā – 9,1% (64/701).

### Pediatriskā populācija

#### Hetrozigotiska pārmantojama hiperholesterinēmija bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem

Lai novērtētu atorvastatīna farmakokinētiku, farmakodinamiku, drošumu un panesamību bērniem un pusaudžiem ar ģenētiski pierādītu heterozigotisku pārmantojamu hiperholesterinēmiju un ZBL-H  $\geq 4$  mmol/l pētījuma sākumā, tika veikts 8 nedēļas ilgs, atklāts pētījums. Pētījumā kopā tika iesaistīti 39 bērni un pusaudži no 6 līdz 17 gadu vecumam. A kohortu veidoja 15 bērni 6 - 12 gadu vecumā Tannera 1. stadijā. B kohortā bija 24 bērni no 10 līdz 17 gadu vecumam Tannera  $\geq 2$ .stadijā.

Atorvastatīna sākumdeva A kohortā bija 5 mg dienā košļājamo tablešu formā, bet B kohortā – 10 mg dienā tablešu formā. Ja 4.nedēļā pētījuma dalībniekam nebija sasniegts vēlamo ZBL-H līmenis  $< 3,35$  mmol/l un atorvastatīns tika labi panests, bija atļauts atorvastatīna devu palielināt divas reizes.

Līdz 2.nedēļai visiem pētījuma dalībniekiem samazinājās vidējās ZBL-H, KH, L<sub>2</sub>ZBL-H un Apo B vērtības. Pētījuma dalībniekiem, kuru deva tika divkāršota, papildu pazeminājums tika novērots jau pirmajā novērtēšanā 2 nedēļas pēc devas palielināšanās. Vidējais lipīdu raksturlielumu samazinājums procentos abās kohortās bija līdzīgs neatkarīgi no tā, vai subjekti lietoja sākuma devu vai arī tā tika dubultota. 8. nedēļā vidējā procentuālā ZBL-H un KH pārmaiņa dažādas sistēmiskās iedarbības gadījumā bija attiecīgi aptuveni 40% un 30%.

Otrā atklātā, vienas grupas pētījumā tikai iekļauts 271 vīriešu un sieviešu dzimuma bērns vecumā no 6 līdz 15 gadiem ar HeFH (*Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia*, pārmantotā hiperholesterinēmijas heterozigotā forma), kuri periodā līdz trīs gadiem saņēma atorvastatīnu. Iekļaušanai pētījumā bija nepieciešama apstiprināta HeFH un ZBL holesterīna līmenis  $\geq 4$  mmol/l (aptuveni 152 mg/dl) sākumstāvoklī. Pētījumā tika iekļauti 139 bērni ar Tannera 1. attīstības stadiju (kas parasti aptver 6 līdz 10 gadu vecuma periodu). Atorvastatīna deva (reizi dienā) tika uzsākta ar 5 mg (košļājamā tablete) bērniem, kuri bija jaunāki par 10 gadiem. Bērniem vecumā no 10 gadiem tika uzsākta 10 mg atorvastatīna terapija (reizi dienā). Visiem bērniem deva varēja tikt titrēta uz augstāku devu, lai sasniegtu mērķi  $< 3,35$  mmol/l ZBL holesterīna. Vidējā svērtā deva bērniem no 6 līdz 9 gadu vecumam bija 19,6 mg, un vidējā svērtā deva bērniem vecumā no 10 gadiem bija 23,9 mg.

Vidējā (+/- SN) sākumstāvokļa ZBL holesterīna vērtība bija 6,12 (1,26) mmol/l, kas ir aptuveni 233 (48) mg/dl. Galīgos rezultātus skatīt 3. tabulā.

Dati bija atbilstoši tam, ka zāles neuzrādīja ietekmi uz nevienu augšanas un attīstības parametru (tas ir, garumu, svaru, KMI, Tannera stadiju, pētnieka novērtējumu par vispārējo nobriešanu un attīstību) pediatriskajiem un pusaudžu pacientiem ar HeFH, kuri saņēma atorvastatīna terapiju 3 gadu ilgā pētījuma laikā. Pētnieka novērtētā zāļu ietekme uz garumu, svaru, KMI pēc vecuma un pēc dzimuma vizītēs netika reģistrēta.

| 3. TABULA. Atorvastatīna lipīdu samazinošā ietekme pusaudžu zēniem un meitenēm ar pārmantoto hiperholesterinēmiju heterozigotā formā (mmol/l) |     |             |            |               |             |              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------|------------|---------------|-------------|--------------|
| Laika punkts                                                                                                                                  | N   | TC (SN)     | ZBL (SN)   | ABL (SN)      | TG (SN)     | Apo B (SN)#  |
| Sākumstāvoklis                                                                                                                                | 271 | 7,86(1,30)  | 6,12(1,26) | 1,314(0,2663) | 0,93(0,47)  | 1,42(0,28)** |
| 30. mēnesis                                                                                                                                   | 206 | 4,95(0,77)* | 3,25(0,67) | 1,327(0,2796) | 0,79(0,38)* | 0,90(0,17)*  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |            |            |               |            |               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------------|---------------|------------|---------------|
| 36. mēnesis /terapijas beigas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 240 | 5,12(0,86) | 3,45(0,81) | 1,308(0,2739) | 0,78(0,41) | 0,93(0,20)*** |
| TC= kopējais holesterīns; ZBL = zema blīvuma lipoproteīnu holesterīns; ABL = augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīns; TG = triglicerīdi; Apo B = apolipoproteīns B; “36. mēnesis/terapijas beigas” iekļauj gala vizītes datus par pētāmajām personām, kuras pabeidza dalību pirms plānotā 36. mēneša laika punkta, un pilnus 36 mēnešu datus par pētāmajām personām, kuras pabeidza 36 mēnešu ilgo dalību; “**”= 30. mēnesī N šim parametram bija 207; “***”= Sākmstāvokļa N šim parametram bija 270; “****” = 36. mēnesī/terapijas beigās N šim parametram bija 243; “#”=Apo B norādītā mērvienība ir g/l. |     |            |            |               |            |               |

### Heterozigotiska pārmantojama hiperholesterinēmija bērniem no 10 līdz 17 gadu vecumam

Dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā, kam sekoja atklāts pētījuma posms, 187 zēni un meitenes pēc menarhes iestāšanās 10-17 gadu vecumā (vidējais vecums 14,1 gads) ar heterozigotisku pārmantojamu hiperholesterinēmiju (PH) vai smagu hiperholesterinēmiju nejaušināti tika iedalīti atorvastatīna (n=140) vai placebo (n=47) lietošanai 26 nedēļas, bet pēc tam visi pētījuma dalībnieki 26 nedēļas lietoja atorvastatīnu. Atorvastatīna deva (lietojot to vienu reizi dienā) bija 10 mg pirmās 4 nedēļas un tika palielināta līdz 20 mg, ja ZBL-H līmenis bija >3,36 mmol/l. 26 nedēļas ilgā, dubultmaskētā pētījuma posma laikā atorvastatīns nozīmīgi pazemināja kopējā-H, ZBL-H, triglicerīdu un B apolipoproteīna līmeni plazmā. 26 nedēļas ilgā pētījuma dubultmaskētā posma laikā panāktā vidējā ZBL-H vērtība bija 3,38 mmol/l (intervāls: 1,81-6,26 mmol/l) atorvastatīna grupā un 5,91 mmol/l (intervāls: 3,93-9,96 mmol/l) placebo grupā.

Papildu pediatrikā pētījumā, kurā atorvastatīns tika salīdzināts ar kolestipolu 10 - 18 gadus veciem pacientiem ar hiperholesterinēmiju, tika pierādīts, ka 26. nedēļā atorvastatīns (n=25) bija panācis nozīmīgu ZBL-H līmeņa pazeminājumu (p<0,05), salīdzinot ar kolestipolu (n=31).

Līdzjutīgas lietošanas pētījumā pacientiem ar smagu hiperholesterinēmiju (tai skaitā homozigotisku hiperholesterinēmiju) piedalījās arī 46 atorvastatīnu lietojoši bērni, kuriem tā deva tika titrēta līdz reakcijas panākšanai (daži pētījuma dalībnieki lietoja 80 mg atorvastatīna dienā). Pētījums ilga 3 gadus: ZBL holesterīna līmenis bija pazeminājies par 36%.

Atorvastatīna terapijas ilgtermiņa efektivitāte bērniem, lai mazinātu saslimstību un mirstību pieaugušo vecumā, nav noskaidrota.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt atorvastatīna pētījumu rezultātus par heterozigotiskās hiperholesterinēmijas ārstēšanu bērniem no 0 līdz 6 gadu vecumam un homozigotiskās pārmantojamas hiperholesterinēmijas, kombinētas (jauktās) hiperholesterinēmijas, primāras hiperholesterinēmijas ārstēšanu, kā arī sirds un asinsvadu sistēmas komplikāciju profilaksi bērniem no 0 līdz 18 gadu vecumam (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Atorvastatīns pēc perorālas lietošanas strauji uzsūcas; maksimālā koncentrācija plazmā ( $C_{max}$ ) tiek sasniegta pēc 1-2 stundām. Absorbētais apjoms palielinās proporcionāli atorvastatīna devai. Salīdzinājumā ar perorālo šķīdumu atorvastatīna apvalkoto tablešu biopieejamība ir 95-99%. Atorvastatīna absolūtā biopieejamība ir ap 12% un HMG-CoA reduktāzi inhibējošās aktivitātes sistēmiskā pieejamība – ap 30%. Zemās sistēmiskās pieejamības iemesls ir presistēmiskais klīrenss kuņģa-zarnu trakta gļotādā un/vai primārā metabolizācija aknās.

### Izkliede

Vidējais atorvastatīna izplatīšanās tilpums ir ap 381 l. Vairāk nekā 98% atorvastatīna saistās ar plazmas proteīniem.

### Biotransformācija

Atorvastatīnu metabolizē citohroms P450 3A4 līdz ortohidroksilētiem un parahidroksilētiem derivātiem, kā arī dažādiem bēta oksidācijas produktiem. Neatkarīgi no citiem ceļiem šie produkti tālāk metabolizējas caur glikuronidāciju. *In vitro* ortohidroksilēto un parahidroksilēto metabolītu HMG - CoA reduktāzi inhibējošā aktivitāte ir ekvivalenta atorvastatīna aktivitātei. Ap 70% no cirkulējošās, HMG-CoA reduktāzi inhibējošās aktivitātes saista ar aktīvajiem metabolītiem.

#### Eliminācija

Atorvastatīns pēc hepatiskas un/vai ekstrahepatiskas metabolizēšanās izdalās galvenokārt ar žulti. Tomēr nozīmīga enterohepātiska recirkulācija, acīm redzot, nenotiek. Atorvastatīna vidējais eliminācijas pusperiods no plazmas cilvēkam ir ap 14 stundām. HMG-CoA reduktāzi inhibējošās aktivitātes pusperiods ir apmēram 20-30 stundas, jo tās realizācijā piedalās aktīvie metabolīti.

Atorvastatīns ir aknu transportvielu, organiskos anjonus transportējošā polipeptīda 1B1 (OATP1B1) un 1B3 (OATP1B3) transportvielas, substrāts. Atorvastatīna metabolīti ir OATP1B1 substrāti. Atorvastatīns ir identificēts arī kā P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) substrāts, kas var ierobežot atorvastatīna uzsūkšanos zarnās un izdalīšanos ar žulti.

#### Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki: veselīem, gados vecākiem cilvēkiem atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija plazmā ir augstāka nekā gados jauniem pieaugušiem, bet to efekts uz lipīdiem ir samērā līdzīgs tam, kādu novēro gados jaunāku pacientu populācijās.

Pediatriskā populācija: atklātā, 8 nedēļas ilgā pētījumā bērni (6 - 17 gadu vecumā) Tannera 1. stadijā (n=15) un Tannera ≥2. stadijā (n=24), kuriem bija heterozigotiska pārmantojama hiperholesterinēmija un ZBL-H ≥4 mmol/l pētījuma sākumā, lietoja attiecīgi 5 vai 10 mg košļājamās atorvastatīna tabletes vai 10 vai 20 mg apvalkotās atorvastatīna tabletes vienu reizi dienā. Atorvastatīna populācijas FK modelī vienīgais nozīmīgais kovariants mainīgais bija ķermeņa masa. Atorvastatīna šķietamais perorālais klīrenss bērniem līdzinājās pieaugušo klīrensam, ja tika alometriski mērogots pēc ķermeņa masas. Noteiktā atorvastatīna un o-hidroksiatorvastatīna kopējās sistēmiskās iedarbības intervālā tika novērota stabila ZBL-H un KH pazemināšanās.

Dzimums: atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija sievietēm atšķiras no koncentrācijas vīriešiem (sievietēm ir aptuveni par 20% augstāks  $C_{max}$  un par 10% mazāks zemlīkņu laukums). Šai atšķirībai nebija klīniskas nozīmes, jo tā neradīja nekādas klīniski nozīmīgas lipīdu līmeņa atšķirības vīriešiem un sievietēm.

Nieru darbības traucējumi: nieru slimība neietekmē ne atorvastatīna koncentrāciju plazmā, ne atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu iedarbību uz lipīdiem.

Aknu darbības traucējumi: pacientiem ar hronisku alkoholisma izraisītu aknu slimību (*Child - Pugh B*) atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija plazmā ir izteikti paaugstināta ( $C_{max}$  aptuveni 16 reizes un AUC aptuveni 11 reizes).

#### SLOC1B1 polimorfisms

HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, tai skaitā atorvastatīna, uzņemšana aknās ir saistīta ar OATP1B1 transportproteīnu. Pacientiem ar SLOC1B1 polimorfismu ir palielinātas atorvastatīna kopējās sistēmiskās iedarbības risks, kas var palielināt arī rabdomiolīzes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). OATP1B1 kodējošā gēna polimorfisms (SLCO1B1 k.521CC) ir saistīts ar atorvastatīna kopējo sistēmisku iedarbību (AUC), kas ir 2,4 reizes lielāka nekā personām bez šī genotipiskā varianta (k.521TT). Šiem pacientiem iespējami arī ģenētisku pārmaiņu izraisīti atorvastatīna uzņemšanas traucējumi aknās. Nav zināma iespējamā ietekme uz līdzekļa efektivitāti.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Pētījumu ciklā, ko veidoja 4 *in vitro* testi un 1 *in vivo* eksperimentālā metode, atorvastatīns neuzrādīja

mutagēnas vai klastogēnas iedarbības iespēju. Atorvastatīns žurkām nebija kancerogēns, bet, lietojot lielas tā devas pelēm (kas radīja 6-11 reizes lielāku  $AUC_{0-24h}$  nekā cilvēkiem panākta, lietojot lielāko ieteicamo devu), tēviņiem veidojās hepatocelulāras adenomas, bet mātītēm – hepatocelulāras karcinomas.

Eksperimentālos pētījumos ar dzīvniekiem ir iegūti pierādījumi, ka HMG-CoA reduktāzes inhibitori var ietekmēt embrija vai augļa attīstību. Žurkām, trušiem un suņiem atorvastatīns neietekmēja fertilitāti un nebija teratogēns, taču mātītei toksiskās devās žurkām un trušiem tika novērota toksicitāte auglim. Žurku mazuļu attīstība bija aizkavēta, un pēc lielu atorvastatīna devu sistēmiskas ietekmes uz mātītēm mazinājās pēcdzemdību dzīvildze. Žurkām iegūti pierādījumi par pārnese cauri placentai. Žurkām atorvastatīna koncentrācija plazmā ir līdzīga tā koncentrācijai pienā. Nav zināms, vai atorvastatīns un tā metabolisma produkti tiek izvadīti cilvēka pienā.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols:

Nātrija hidroksīds  
Hidroksipropilceluloze  
Laktozes monohidrāts  
Mikrokristāliskā celuloze  
Kroskarmelozes nātrija sāls  
Krospovidons  
Polisorbāts 80  
Magnija stearāts

#### Tabletes apvalks:

Polivinilspirts  
Titāna dioksīds (E171)  
Makrogols 3000  
Talks

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Blisteri (OPA/Al/PVH-Al folija): 30, 60 un 90 apvalkotās tabletes kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

30 mg: 10-0605

60 mg: 10-0606

80 mg: 10-0607

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2010. gada 26. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 13. jūlijs

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

04/2023

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Zāļu valsts aģentūras ([www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv)) tīmekļa vietnē.