

ZĀĻU APRAKSTS**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Atorvastatin TAD 10 mg apvalkotās tabletes
 Atorvastatin TAD 20 mg apvalkotās tabletes
 Atorvastatin TAD 40 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVSAtorvastatin TAD 10 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg atorvastatīna (*atorvastatinum*), atorvastatīna kalcija sāls veidā.

Atorvastatin TAD 20 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg atorvastatīna (*atorvastatinum*), atorvastatīna kalcija sāls veidā.

Atorvastatin TAD 40 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg atorvastatīna (*atorvastatinum*), atorvastatīna kalcija sāls veidā.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

	10 mg tabletes	20 mg tabletes	40 mg tabletes
Laktozes monohidrāts (mg/tabletē)	56,9 mg	113,8 mg	227,6 mg

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

10 mg tabletes: baltas, apaļas, viegli izliektas, slīpām malām, diametrs 6 mm.

20 mg tabletes: baltas, apaļas, viegli izliektas, slīpām malām, diametrs 8 mm.

40 mg tabletes: baltas, apaļas, viegli izliektas, slīpām malām, diametrs 10 mm.

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

Atorvastatin TAD indicēts kā piedeva diētai, lai pazeminātu pārāk augstu kopējā holesterīna (totalC), ZBL - holesterīna (ZBL-H), apolipoproteīna B un triglicerīdu līmeni 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), ja atbildes reakcija uz diētas un cita veida nefarmakoloģiskiem pasākumiem nav pietiekama.

Atorvastatin TAD indicēts kopējā holesterīna un ZBL holesterīna līmeņa pazemināšanai arī pārmantotās hiperholesterinēmijas homozigotās formas 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

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

Devu izvēlas individuāli atkarībā no ZBL holesterīna 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.

Primārā hiperholesterinēmija un kombinētā (jauktā) hiperlipidēmija

Lielākai daļai pacientu lipīdu kontrolei ir pietiekama Atorvastatin TAD 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 Atorvastatin TAD 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. apakšpunktā). Šiem pacientiem atorvastatīnu ordinē kā papildlīdzekli citai lipīdus pazeminošai terapijai (piem., ZBL aferēzei) vai tad, ja šāda terapija nav pieejama.

Kardiovaskulārās slimības profilakse

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

Nieru mazspēja

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu mazspēja

Atorvastatin TAD jālieto ar piesardzību pacientiem ar aknu mazspēju (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Atorvastatin TAD 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.

Bērni

Hiperholesterinēmija

Lietošanu bērniem drīkst veikt 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 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 vai letermovīru citomegalovīrusa infekcijas profilaksei vienlaicīgi ar atorvastatīnu, atorvastatīna deva nedrīkst pārsniegt 20 mg/dienā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

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

Lietošanas veids

Atorvastatīn TAD 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

Atorvastatīn TAD ir kontrindicēts pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai pret jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām 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

Aknu darbības traucējumi

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 Atorvastatīn TAD devu vai pārtraukt zāļu lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Piesardzīgi Atorvastatin TAD 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 – potenciāli dzīvību apdraudošam stāvoklim, kas raksturīgs ar ievērojamu kreatīnkināzes (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). Atorvastatin TAD 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 kreatīnkināzes (KK) līmeni:

- nieru darbības traucējumi;
- hipotireoze;
- iedzimtas muskuļu slimības personīgajā 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.

Kreatīnkināzes mērījums

Kreatīnkināzi (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 parādās 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 ≤ 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.

Lietošana vienlaicīgi 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, itrakonazols, 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 stipru CYP3A4 inhibitoru gadījumā jāapsver mazāka atorvastatīna sākumdeva un ieteicama atbilstoša šādu pacientu klīniskā uzraudzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Atorvastatīn TAD 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 Atorvastatīn TAD 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 intersticiālās 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 var radīt tādu hiperglikēmijas līmeni, kam jāpiemēro standarta diabēta terapija. Tomēr šo risku atsver vaskulārā riska samazināšanās, statīnu lietošanas gadījumā, tādēļ tas nav iemesls, lai pārtrauktu ārstēšanu ar statīniem. Riskam pakļautiem pacientiem (glikozes līmenis tukšā dūšā 5,6 – 6,9 mmol/l, $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$, paaugstināts triglicerīdu līmenis, hipertensija) jāveic klīniskā un bioķīmiskā uzraudzība saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

Palīgvielas

Laktoze

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

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, 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 ezetimībs (skatīt 4.3. un 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 stipri 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 lietošana vienlaicīgi ar atorvastatīnu var izraisīt lielāku atorvastatīna

sistēmisko iedarbību. Tādēļ, lietojot vienlaicīgi ar vidēji stipriem CYP3A4 inhibitoriem, jāapsver zemāka 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, efavirenzu, 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 lietošana vienlaicīgi nav ieteicama, jo aizkavēta atorvastatīna lietošana pēc rifampīna lietošanas tikusi saistīta ar nozīmīgu atorvastatīna koncentrācijas samazināšanos plazmā. Tomēr rifampīna ietekme uz atorvastatīna koncentrāciju hepatocītos nav zināma, un tad, ja nav iespējams izvairīties no lietošanas vienlaicīgi, pacientiem rūpīgi jākontrolē terapijas efektivitāte.

Transporta inhibitori

Transportvielu inhibitori var paaugstināt sistēmiskā atorvastatīna iedarbību. 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 transportproteīnu inhibēšanas ietekme uz atorvastatīna iedarbību hepatocītos nav zināma. Ja nav iespējams izvairīties no lietošanas vienlaicīgi, ieteicama devas mazināšana un efektivitātes klīniskā kontrole (skatīt 1.tabulu).

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

Gemfibrozils/fibrīnskābes atvasinājumi

Fibrātu lietošana monoterapijā dažkārt tikusi saistīta ar muskuļu sistēmas komplikācijām, tai skaitā rabdomiolīzi. Šādu komplikāciju risks var palielināties, fibrīnskābes atvasinājumus lietojot vienlaicīgi ar atorvastatīnu. Ja nav iespējams izvairīties no lietošanas vienlaicīgi, 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 komplikācijām, 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

Atorvastatīna lietošana vienlaicīgi ar perorālu kontraceptīvo līdzekli izraisīja noretindrona un etinilestradiola koncentrācijas palielināšanos 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, tomēr 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 pārliecinātos, 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.

Pediatriskā populācija

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

1.tabula. Vienlaicīgi lietoto zāļu ietekme uz atorvastatīna farmakokinētiku

Vienlaicīgi lietotās zāles un dozēšana	Atorvastatīns		
	Deva (mg)	AUC ^{&} attiecība	Klīniskie ieteikumi [#]
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.dienā)	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 (300 mg DRD no 5. līdz 7.dienai, paaugstināta līdz 400 mg DRD 8.dienā), 4.-18. dienai, 30 minūtes pēc atorvastatīna lietošanas	40 mg VRD 4 dienas	3,9	
Darunavīrs 300 mg DRD/ Ritonavīrs 100 mg DRD, 9 dienas	10 mg VRD 4 dienas	3,4	
Itrakonazols 200 mg VRD, 4 dienas	40 mg VD	3,3	
Fosamprenavīrs 700 mg DRD/ Ritonavīrs 100 mg DRD, 14 dienas	10 mg VRD 4 dienas	2,5	
Fosamprenavīrs 1400 mg DRD, 14 dienas	10 mg VRD 4 dienas	2,3	Lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kas satur elbasvīru vai grazoprevīru, atorvastatīna dienas deva nedrīkst pārsniegt 20 mg.
Elbasvīrs 50 mg reizi dienā/ grazoprevīrs 200 mg reizi dienā, 13 dienas	10 mg VD	1,95	
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 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, 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, 2 nedēļas	10 mg VRD 2 nedēļas	1,00	Nav īpašu ieteikumu.
Kolestipols 10 mg DRD, 24 nedēļas	40 mg VRD 8 nedēļas	0,74**	Nav īpašu ieteikumu.
Magnija un alumīnija hidroksīdu antacīdā suspensija, 30 ml ČRD, 17 dienas	10 mg VRD 15 dienas	0,66	Nav īpašu ieteikumu.

Efavirenz 600 mg VRD, 14 dienas	10 mg 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 ^{&} 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 - noretindrons 1 mg - etinilestradiols 35 µg	1,28 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.

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

Atorvastatin TAD 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 uzrādīja reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

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

Tādēļ Atorvastatin TAD nevajadzētu lietot sievietēm, kurām ir iestājusies grūtniecība, kas cenšas panākt grūtniecības iestāšanos vai kurām ir aizdomas par grūtniecības iestāšanos. Atorvastatin TAD 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 Atorvastatin TAD, 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

Atorvastatin TAD praktiski neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

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 periodā izveidots

sekojošs atorvastatīna blakusparādību uzskaitījums.

Konstatēto blakusparādību biežums sadalīts šādās kategorijās: bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Infekcijas un infestācijas

Bieži: nazofaringīts.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk: 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 darbības traucējumi

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

Retāk: vemšana, sāpes vēdera augšdaļā un apakšdaļā, atraugas, pankreatīts.

Aknu un/vai žultsizvades sistēmas traucējumi

Retāk: hepatīts.

Reti: holestāze.

Ļoti reti: aknu mazspēja.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk: nātrene, izsitumi uz ādas, nieze, alopēcija.

Reti: angioneirotiskā tūska, bulloza eksantēma (tostarp multiformā eritēma, Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermas nekrolīze).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: mialģija, artralģija, sāpes ekstremitātēs, muskuļu spazmas, locītavu pietūkums, 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 zināmi: 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, nespēks, 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 nozīmīgs transamināžu līmeņa paaugstinājums serumā (>3 reizes lielāks par normas augšējo robežu) radās 0,8% atorvastatīnu lietojušo pacientu. Šis paaugstinājums bija atkarīgs no devas un visiem pacientiem bija atgriezenisks.

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.

Dažiem statīniem ziņotas šādas blakusparādības:

- Seksuāla disfunkcija.
- Depresija.
- Atsevišķos gadījumos intersticiāla plaušu slimība, it īpaši ilgstošas terapijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Cukura diabēts: sastopamības biežums būs atkarīgs no riska faktoru (glikozes līmenis tukšā dūšā $\geq 5,6$ mmol/l, $\text{KMI} > 30$ kg/m², paaugstināts triglicerīdu līmenis, hipertensija anamnēzē) klātbūtnes vai neesamības.

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

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 KFK 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 inhibitors, 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, priekštecī. 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.

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 atklāta eksperimentālās lietošanas pētījumā ar brīvprātīgu dažāda ilguma paplašinātu posmu tika iesaistīti 355 pacienti, no tiem 89 tika atklāta homozigotiska pārmantojama 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 mērķa rādītājiem (piemēram, revaskularizācijas nepieciešamība, nefatāls miokarda infarkts, koronāra nāve). Atorvastatīna grupā ZBL holesterīna 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 holesterīns 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 traucējumu primāro un sekundāro profilaksi nav zināma.

Akūts koronārs sindroms

Pētījumā MIRACL 80 mg atorvastatīna efektivitāte tika vērtēta 3 068 pacientiem (atorvastatīna grupā n=1 538, placebo grupā n=1 548) ar akūtu koronāru sindromu (MI bez Q zoba vai nestabilā stenokardija). Terapija tika sākta 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 hospitalizācija, 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, 40-79 gadus veci, 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 ¹ (%)	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 atgadījumi, p=0,17 un 74, salīdzinot ar 82 atgadījumi, 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 gala iznākuma (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, dubultklā, 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 ≤4,14 mmol/l (160 mg/dl) un TG ≤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,	37%	83 vs. 127	3,2	0,001

akūta koronāra nāve, nestabilā stenokardija, koronāro artēriju šuntēšana, perkutānā transluminālā koronārā angioplastija, revaskularizācijas, insulti)				
MI (fatāli un nefatāli, latenti MI)	42%	38 vs. 64	1,9	0,007
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 = koronārās artērijas šunts; KSS = koronārā sirds slimība; MI = miokarda infarkts; PTKA = perkutāna translumināla 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

30. mēnesī N šim parametram bija 207; “***”= Sākumstāvokļa 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 menstruāciju 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 nedēļās 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).

Līdzcietīgas zāļu lietošanas (*compassionate use*) 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 homozigotiskas 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.

Izklīde

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 beta 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 enterohepatiska 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 modeli 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).

SLC1B1 polimorfisms: HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, tai skaitā atorvastatīna, uzņemšana aknās ir saistīta ar OATP1B1 transportproteīnu. Pacientiem ar SLC1B1 polimorfismu ir palielinātas atorvastatīna kopējās sistēmiskās iedarbības risks, kas var palielināt arī rabdomiolīzes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). OATP1B1 kodējošā gēna polimorfisms (SLC1B1 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. Pētījumos ar 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
Nātrija laurilsulfāts
Hidroksipropilceluloze
Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Krospovidons
Magnija stearāts (E470b)

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 gaismas un mitruma.
Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteri (OPA/Al/PVH- Al folija): 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 un 100 apvalkotās tabletes kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

Atorvastatin TAD 10 mg apvalkotās tabletes: 12-0102
Atorvastatin TAD 20 mg apvalkotās tabletes: 12-0103
Atorvastatin TAD 40 mg apvalkotās tabletes: 12-0104

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 16. aprīlis
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 4. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

05/2023

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Zāļu valsts aģentūras (www.zva.gov.lv) tīmekļa vietnē.