

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Atorvastatin SUN 10 mg apvalkotās tabletes

Atorvastatin SUN 20 mg apvalkotās tabletes

Atorvastatin SUN 40 mg apvalkotās tabletes

Atorvastatin SUN 80 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg, 20 mg, 40 mg vai 80 mg atorvastatīna (*Atorvastatinum*) (atorvastatīna kalcija trihidrāta veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

10 mg: satur 38,3 mg laktozes monohidrāta, 2,8 mg nātrija.

20 mg: satur 76,7 mg laktozes monohidrāta, 5,6 mg nātrija.

40 mg: satur 153,4 mg laktozes monohidrāta, 11,2 mg nātrija.

80 mg: satur 306,8 mg laktozes monohidrāta, 22,4 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Atorvastatin SUN 10 mg:

Baltas līdz gandrīz baltas, ovālas apvalkotās tabletes, apmēram 6,1 mm platas un 8,6 mm garas, kurām vienā pusē iespiests „A30”, bet otra puse ir gluda.

Atorvastatin SUN 20 mg:

Baltas līdz gandrīz baltas, ovālas apvalkotās tabletes, apmēram 6,6 mm platas un 12,1 mm garas, kurām vienā pusē iespiests „A31”, bet otra puse ir gluda.

Atorvastatin SUN 40 mg:

Baltas līdz gandrīz baltas, ovālas apvalkotās tabletes, apmēram 8,1 mm platas un 16,9 mm garas, kurām vienā pusē iespiests „A32”, bet otra puse ir gluda.

Atorvastatin SUN 80 mg:

Baltas līdz gandrīz baltas, ovālas apvalkotās tabletes, apmēram 10,8 mm platas un 21,7 mm garas, kurām vienā pusē iespiests „A33”, bet otra puse ir gluda.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hiperholesterinēmija

Atorvastatīns ir indicēts kā piedeva diētai, lai pazeminātu pārāk augstu kopējā holesterīna (kopējā-H), ZBL holesterīna (ZBL-H), apolipoproteīna B un triglicerīdu līmeni plazmā pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 10 gadu vecuma un vecākiem ar primāro hiperholesterinēmiju, tai skaitā pārmantoto hiperholesterinēmiju (heterozigoto formu) vai kombinēto (jaukto) hiperlipidēmiju (atbilst IIa un IIb tipam pēc Fredriksona klasifikācijas) tad, ja diēta un citi nemedikamentozās ārstēšanas pasākumi nav pietiekami iedarbīgi.

Atorvastatīns ir indicēts arī kopējā holesterīna un ZBL holesterīna līmeņa pazemināšanai pārmantotās hiperholesterinēmijas homozigotās formas pieaugušajiem - vai nu kā papildus līdzeklis citai lipīdus pazeminošai terapijai (piemēram, ZBL aferēzei), vai arī tad, ja šāda veida ārstēšanās metodes nav pieejamas.

Kardiovaskulārās slimības profilakse

Kardiovaskulāru notikumu profilaksei pacientiem ar augstu pirmreizēja kardiovaskulāra notikuma risku (skatīt 5.1. apakšpunktu) papildus pārējo faktoru korekcijai.

4.2. Devas un lietošanas veidsDevas

Pirms atorvastatīna lietošanas pacientiem jāievēro standarta diēta holesterīna līmeņa pazemināšanai, un viņiem šī diēta jāturpina visu atorvastatīna lietošanas laiku.

Deva jāpielāgo individuāli, atbilstoši ZBL-H sākuma rādītājiem, terapijas mērķim un pacienta reakcijai uz terapiju.

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

Primārā hiperholesterinēmija un kombinētā (jauktā) hiperlipidēmija

Lielākai daļai pacientu ir pietiekama atorvastatīna 10 mg deva vienu reizi dienā. Terapeitiskais efekts 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 atorvastatīna vienu reizi dienā. Devu pielāgo individuāli ik pēc 4 nedēļām līdz dienas devai 40 mg. Pēc tam devu vai nu palielina - maksimāli līdz 80 mg dienā, vai arī 40 mg/dienā atorvastatīna devu kombinē ar žultsskābes sekvestrantiem.

Pārmantotās hiperholesterinēmijas homozigotā forma

Ir pieejama 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 atorvastatīns jānozīmē kā papildus līdzeklis līdztekus citai lipīdus pazeminošai terapijai (piemēram, ZBL aferēzei) vai tad, ja šāda terapija nav pieejama.

Kardiovaskulārās slimības profilakse

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

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

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

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

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

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

Gados vecāki cilvēki

Ieteicamo devu efektivitāte un lietošanas drošums pacientiem, kuri vecāki par 70 gadiem, ir tāds pats kā kopējā populācijā.

Pediatriskā populācijaHiperholesterinēmija:

Bērnu ārstēšanu drīkst veikt tikai speciālists, kuram ir pieredze bērnu hiperlipidēmijas ārstēšanā, un pacientiem regulāri jānovērtē stāvokļa uzlabošanās.

Pacientiem ar pārmantotās hiperholesterinēmijas heterozigoto formu, kuri vecāki par 10 gadiem, ieteicamā atorvastatīna sākuma deva ir 10 mg dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Atkarībā no atbildes reakcijas un panesamības devu var palielināt līdz 80 mg dienā. 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 populācijai piemērotākas var būt citas zāļu formas/stiprumi.

Lietošanas veids

Atorvastatīns paredzēts iekšķīgai lietošanai. Visa atorvastatīna dienas deva tiek lietota vienā reizē un to var lietot jebkurā laikā, gan kopā ar ēdienu, gan starp ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Atorvastatīns kontrindicēts pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai 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, barošanas ar krūti periodā un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto adekvātu kontracepcijas metodi (skatīt 4.6. apakšpunktu);
- kuri it ārstēti ar pretvīrusu līdzekļiem glecaprevīru/pibrentasvīru C hepatīta ārstēšanai

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aknu darbības traucējumi

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

Piesardzīgi atorvastatīns 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 koronārās sirds slimības (KSS), kuri nesen pārcietuši insultu vai pārejošu išēmisku lēkmi (PIL), konstatēts, ka pacientiem, kuriem sāka ārstēšana ar 80 mg atorvastatīna dienā, hemorāģisks insults sastopams biežāk nekā placebo saņēmēšo 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 izvērtēt, 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 ietekmēt skeleta muskuļus un izraisīt mialģiju, miozītu un miopātiju, kas var progresēt līdz rabdomiolīzei – iespējami dzīvību apdraudošam stāvoklim, kas raksturīgs ar ievērojamu KFK līmeņa palielināšanos (> 10 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu), mioglobīnēmiju un mioglobīnūriju, kura var izraisīt nieru mazspēju.

Ļoti reti dažu statīnu terapijas laikā vai pēc to terapijas ziņots par imūnmediētas nekrotizējošas miopātijas (IMNM) gadījumiem. IMNM izpaužas kā pastāvīgs proksimālo muskuļu vājums un

paaugstināts kreatīnkināzes līmenis serumā, kas saglabājas arī pēc statīnu terapijas pārtraukšanas, pozitīva anti-HMG CoA reduktāzes antiķiela un uzlabojums ar imūnsupresīviem līdzekļiem.

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

Pirms terapijas

Atorvastatīns piesardzīgi jālieto pacientiem ar rabdomiolīzi predisponējošiem faktoriem. Sekojošos gadījumos pirms statīnu terapijas vajadzētu noteikt kreatīnfosfokināzes (KFK) līmeni:

- nieru darbības traucējumi;
- hipotireoze;
- iedzimtas muskuļu slimības personīgi vai ģimenes anamnēzē;
- muskuļu toksicitāte anamnēzē, lietojot statīnus vai fibrātus;
- aknu slimība un/vai pārmērīga alkohola lietošana anamnēzē;
- gados vecākiem pacientiem (vecākiem par 70 gadiem), šāda mērījuma nepieciešamība tiek apsvērta atbilstoši citu rabdomiolīzes predisponējošo faktoru esamībai;
- situācijās, kad iespējama zāļu līmeņa plazmā palielināšanās, piemēram, zāļu mijiedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu), un īpašās populācijās, ieskaitot ģenētiskas subpopulācijas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

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

Kreatīnfosfokināzes mērījums

Kreatīnfosfokināzi (KFK) nevajadzētu noteikt pēc smagas fiziskas slodzes vai jebkura ticama alternatīva KFK palielinājuma iemesla esamības gadījumā, kas padara šo mērījumu interpretāciju sarežģītu. Ja KFK 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 rodas muskuļu sāpes, krampji vai vājums muskuļos, it īpaši tad, ja tas saistīts ar savārgumu vai drudzi.
- Ja šādi simptomi parādās pacientam, lietojot atorvastatīnu, būtu jānosaka KFK līmenis. Ja tas ir būtiski palielināts (>5 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu), terapija ir jāpārtrauc.
- Ja muskuļu simptomātika ir stipra un ir cēlonis ikdienas diskomfortam, pat ja KFK līmenis ir palielināts ≤ 5 reizes virs normas augšējās robežas, būtu jāapsver terapijas pārtraukšana.

- Ja simptomi pāriet un KFK līmenis normalizējas, var apsvērt atkārtotu atorvastatīna vai alternatīva statīna terapiju mazākās devās un ar rūpīgu novērošanu.
- Atorvastatīna lietošana jāpārtrauc, klīniski nozīmīga KFK līmeņa paaugstināšanās gadījumā (> 10 reizes pārsniedz normas augšējo robežu) vai arī ir diagnosticēta, rabdomiolīze, vai aizdomas par to.

Vienlaikus terapija ar citām zālēm

Rabdomiolīzes risks palielinās, ja atorvastatīnu lieto vienlaicīgi ar zālēm, kas varētu paaugstināt atorvastatīna koncentrāciju plazmā, piemēram, spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem vai transporta proteīniem (piemēram, ciklosporīnu, telitromicīnu, klaritromicīnu, delavirdīnu, stiripentolu, ketokonazolu, vorikonazolu, itraconazolu, posakonazolu, letermovīru un HIV proteāzes inhibitoriem ieskaitot ritonavīru, lopinavīru, atazanavīru, indinavīru, duranavīru, tipranavīru/ritonavīru u.c.). Miopātijas risku var palielināt arī vienlaicīga gemfibrozila un citu fibrīnskābes atvasinājumu, pretvīrusu līdzekļu C hepatīta (HCV) ārstēšanai (piemēram, boceprevīrs, telaprevīrs, elbasvīrs/grazoprevīrs, ledipasvīrs/sofosbuvīrs), eritromicīna, niacīna vai ezetimība, lietošana. Ja iespējams, šo zāļu vietā jāizvēlas alternatīvi (bez mijiedarbības) terapijas līdzekļi.

Gadījumos, kad nepieciešama šo zāļu lietošana līdztekus atorvastatīnam, rūpīgi jāapsver ieguvums no šādas kombinētas terapijas un tās potenciālais risks. Pacientiem, kuri lieto zāles, kas paaugstina atorvastatīna koncentrāciju plazmā, ieteicams sākt ar maksimāli mazāku atorvastatīna devu. Papildus, pacientiem, kuri lieto CYP3A4 inhibitorus, jāizvēlas mazāka atorvastatīna sākuma deva, un pacienti klīniski rūpīgi jānovēro (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Atorvastatīnu nedrīkst lietot vienlaikus ar sistēmiski lietojamām fuzidīnskābi saturošām zālēm vai 7 dienu laikā pēc fuzidīnskābes terapijas atcelšanas. Pacientiem, kuriem fuzidīnskābes sistēmiska lietošana ir būtiska, fuzidīnskābes lietošanas laikā terapija ar statīniem ir jāatceļ. Ir saņemti ziņojumi par rabdomiolīzi (tostarp letāli gadījumi) pacientiem, kas vienlaikus lietojuši fuzidīnskābi un statīnus (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem jāiesaka nekavējoties konsultēties ar ārstu, ja novēro jebkādas muskuļu vājuma, sāpju vai stīvuma simptomus.

Terapiju ar statīniem var atjaunot 7 dienas pēc pēdējās fuzidīnskābes devas lietošanas.

Izņēmuma gadījumos, kad pacientam nepieciešama ilgstošāka fuzidīnskābes sistēmiska terapija, piem., smagu infekciju ārstēšanai, atorvastatīna un fuzidīnskābes vienlaikus lietošana jāapsver katrā atsevišķajā gadījumā individuāli un pacientam jāatrodas ciešā medicīniskā uzraudzībā.

Pediātriskā 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

Ir ziņots par atsevišķiem intersticiālas plaušu slimības gadījumiem dažu statīnu lietošanas laikā, īpaši ja terapija ir ilgstoša (skatīt 4.8. apakšpunktu). Esošie simptomi var būt aizdusa, neproduktīvs klepus

un vispārēja veselības stāvokļa pasliktināšanās (nogurums, ķermeņa masas zudums un drudzis). Ja rodas aizdomas, ka pacientam ir attīstījusies intersticiāla plaušu slimība, statīnu terapija jāpārtrauc.

Cukura diabēts

Daži pierādījumi liecina, ka statīni kā klase, paaugstina glikozes līmeni asinīs, un dažiem pacientiem, kam ir liels cukura diabēta risks, var izraisīt hiperglikēmiju, kad ir jāveic standarta diabēta ārstēšana. Tomēr šo risku, atsvēr vaskulārā riska samazināšanas statīnu lietošanas gadījumā, tāpēc tas nav iemesls, lai pārtrauktu terapiju ar statīniem. Riska pacienti (glikozes līmenis tukšā dūšā robežās no 5,6 – 6,9 mmol/l, ķermeņa masas indeksa - $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$, paaugstinās triglicerīdu līmenis un hipertensija) jānovēro gan klīniski, gan bioķīmiski saskaņā ar nacionālām vadlīnijām.

Palīgvielas

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

Atorvastatin SUN 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 P450 3A4 (CYP3A4) un tas ir aknu transportieru substrāts, organisko anjonu transportēšanas polipeptīda 1B1 (*OATP1B1*) un 1B3 (*OATP1B3*) transportieris. Atorvastatīna metabolīti ir *OATP1B1* substrāti. Atorvastatīns ir identificēts arī kā izplūdes transportiera P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistentā proteīna (*BCRP*) substrāts, kas var ierobežot atorvastatīna uzsūkšanos zarnās un to biliāro klīrensu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja atorvastatīnu lieto vienlaicīgi ar citohroma P450 3A4 inhibitoriem, tas var izraisīt palielinātu atorvastatīna koncentrāciju plazmā un palielināt miopātijas risku. Palielināts risks var būt arī lietojot vienlaicīgi citas zāles, kas var izraisīt miopātiju, piemēram, fibrīnskābes atvasinājumus un ezetimibu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

CYP3A4 inhibitori

Pierādīts, ka spēcīgi CYP3A4 inhibitori var izraisīt ievērojami palielinātu atorvastatīna koncentrāciju (skatīt 1. tabulu un specifisku informāciju zemāk). Ja iespējams, jāizvairās no vienlaicīgas spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, ciklosporīna, telitromicīna, klaritromicīna, delavirdīna, stiripentola, ketokonazola, vorikonazola, itrakonazola, posakonazola, dažu pretvīrusu līdzekļu HCV ārstēšanai (piemēram, elbasvīrs/grazoprevīrs) un HIV proteāzes inhibitoru, ieskaitot ritonavīru, lopinavīru, atazanavīru, indinavīru, darunavīru u.c.) lietošanas. Gadījumos, kad nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas šo zāļu lietošanas, jāapsver nepieciešamība lietot mazākas atorvastatīna sākuma devas un maksimālās devas, un ieteicams pacientu atbilstoši klīniski novērot (skatīt 1. tabulu).

Vidēji spēcīgi CYP3A4 inhibitori (piemēram, eritromicīns, diltiazems, verapamils un flukonazols) var palielināt atorvastatīna koncentrāciju plazmā (skatīt 1. tabulu). Lietojot eritromicīnu kombinācijā ar statīniem, novērots palielināts miopātijas risks. Mijiedarbības pētījumi, kas izvērtētu amiodarona vai verapamila ietekmi uz atorvastatīnu, nav veikti. Ir zināms, ka gan amiodarons, gan verapamils inhibē CYP3A4 aktivitāti un vienlaicīga lietošana ar atorvastatīnu var izraisīt pastiprinātu atorvastatīna iedarbību. Tādēļ, lietojot vienlaicīgi vidēji spēcīgus CYP3A4 inhibitorus, jāapsver nepieciešamība lietot mazākas atorvastatīna maksimālās devas, un ieteicams pacientu atbilstoši klīniski novērot.

Atbilstoša klīniskā novērošana ieteicama pēc terapijas uzsākšanas vai sekojošas inhibitora devas pielāgošanas.

CYP3A4 induktori

Vienlaicīga atorvastatīna lietošana ar citohroma P450 3A induktoriem (piemēram, efavirenzu, rifampicīnu vai divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*)) var izraisīt dažādu atorvastatīna plazmas koncentrācijas samazinājumu. Sakarā ar rifampicīna divējādo mijiedarbības mehānismu (citohroma P450 3A indukcija un olbaltumvielu transportiera OATP1B1 saistīšanās bloķēšana hepatocītos) ieteicams atorvastatīnu lietot vienlaicīgi ar rifampicīnu, jo novērots, ka lietojot atorvastatīnu vēlāk – pēc rifampicīna lietošanas – atorvastatīna koncentrācija plazmā ir ievērojami mazāka. Lai gan rifampicīna ietekme uz atorvastatīna koncentrāciju hepatocītos nav zināma, pacientiem rūpīgi jānovēro zāļu efektivitāte, ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas šo zāļu lietošanas.

Transporta inhibitori

Transporta proteīnu inhibitori var palielināt atorvastatīna sistēmisko iedarbību. Gan ciklosporīns, gan letermovīrs ir atorvastatīna dispozīcijā iesaistīto transportētāju, piemēram, OATP1B1/1B3, P-gp un BCRP, inhibitori, kā rezultātā palielinās atorvastatīna sistēmiskā iedarbība (skatīt 1. tabulu). Aknu saistīšanas transportieru inhibīcijas ietekme uz atorvastatīna koncentrāciju hepatocītos nav zināma. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas šo zāļu lietošanas, ieteicama devas samazināšana un klīniska efektivitātes novērošana (skatīt 1. tabulu).

Atorvastatīnu nav ieteicams lietot pacientiem, kuri lieto letermovīru vienlaicīgi ar ciklosporīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gemfibrozils/fibrīnskābes atvasinājumi

Fibrātu lietošana monoterapijā ir saistīta ar blakusparādībām, kas skar muskuļus, ieskaitot rabdomiolīzi. Šo blakusparādību risks var būt lielāks, lietojot fibrīnskābes atvasinājumus vienlaicīgi ar atorvastatīnu. Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas šo zāļu lietošanas, jālieto mazākā efektīvā atorvastatīna deva un pacienti rūpīgi jānovēro (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ezetimibs

Ezetimiba lietošana pati par sevi ir saistīta ar blakusparādībām, kas skar muskuļus, ieskaitot rabdomiolīzi. Tādēļ šo blakusparādību risks var būt lielāks, lietojot ezetimibu vienlaicīgi ar atorvastatīnu. Šos pacientus ieteicams atbilstoši klīniski novērot.

Kolestipols

Vienlaicīgi lietojot kolestipolu un atorvastatīnu, atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu līmenis plazmā bija mazāks (atorvastatīna koncentrācijas attiecība: 0,74). Tomēr lipīdu līmeni pazeminošais efekts, vienlaicīgas kolestipola un atorvastatīna lietošanas gadījumā, bija lielāks nekā tad, ja šīs zāles lietoja atsevišķi.

Fuzidīnskābe

Lietojo vienlaikus sistēmiski lietojamu fuzidīnskābi un statīnus, var būt paaugstināts miopātijas, tostarp rabdomiolīzes risks. Šīs mijiedarbības mehānisms (ne farmakodinamiskais, ne farmakokinētiskais, ne abi) joprojām nav skaidrs. Ir ziņots par rabdomiolīzi (tostarp ar letālām sekām) pacientiem, kas lieto šo kombināciju.

Ja nepieciešama ārstēšana ar sistēmiski lietojamu fuzidīnskābi, tad fuzidīnskābes lietošanas laikā jāatceļ terapija ar atorvastatīnu. **Skatīt arī 4.4. apakšpunktu.**

Kolhicīns

Lai arī nav veikti mijiedarbības pētījumi ar atorvastatīnu un kolhicīnu, ir bijuši ziņojumi par miopātijas gadījumiem, nozīmējot atorvastatīnu vienlaicīgi ar kolhicīnu. Izrakstot atorvastatīnu ar kolhicīnu, jāievēro piesardzība.

Atorvastatīna ietekme uz vienlaicīgi lietotām zālēm

Digoksīns

Lietojot vienlaicīgi vairākas digoksīna devas un 10 mg atorvastatīna, nedaudz palielinājās digoksīna līdzsvara koncentrācijas līmenis plazmā. Pacienti, kuri lieto digoksīnu, atbilstoši jānovēro.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Vienlaicīga atorvastatīna un perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošana izraisa noretindrona un etinilestradiola koncentrācijas palielināšanos plazmā.

Varfarīns

Klīniskajā pētījumā pacientiem, kuri ilgstoši lietoja varfarīnu, vienlaicīga 80 mg/dienā atorvastatīna lietošana ar varfarīnu izraisīja nelielu protrombīna laika samazināšanos par apmēram 1,7 sekundēm pirmo četru dienu laikā, kas atgriezās normas robežās pēc 15 atorvastatīna lietošanas dienām. Lai gan tikai ļoti retos gadījumos ziņots par klīniski nozīmīgu antikoagulantu mijiedarbību, protrombīna laiks pacientiem, kuri saņem kumarīna tipa antikoagulantus, jānosaka pirms atorvastatīna lietošanas uzsākšanas, kā arī pietiekami bieži terapijas laikā, lai pārlicinātos, ka nenotiek nozīmīgas protrombīna laika izmaiņas. Tiklīdz ir apstiprinājies stabils protrombīna laiks, tas var tikt novērots ar tādiem intervāliem, kādi parasti tiek rekomendēti pacientiem, kuri lieto kumarīna tipa antikoagulantus. Šī procedūra ir jāatkārto, ja atorvastatīna deva tiek mainīta vai tā lietošana tiek pārtraukta. Atorvastatīna lietošana nav saistīta ar asiņošanu vai izmaiņām protrombīna laikā pacientiem, kuri nelieto antikoagulantus.

Pediatriskā populācija

Zāļu – zāļu mijiedarbības pētījumi veikti tikai ar pieaugušajiem. Mijiedarbības izplatība bērniem nav zināma. Iepriekš minētā mijiedarbība pieaugušajiem un 4.4. apakšpunktā minētie brīdinājumi jāņem vērā arī attiecībā uz bērniem.

Zāļu mijiedarbība

1. tabula: Vienlaicīgi lietoto zāļu ietekme uz atorvastatīna farmakokinētiku

Vienlaicīgi lietotās zāles un devu shēmas	Atorvastatīns		
	Deva (mg)	AUC attiecība ^{&}	Klīniskie ieteikumi [#]
Glekaprevīrs 400 mg OD / Pibrentasvīrs 120 mg OD dienā, 7 dienas	10 mg OD 7 dienas	8,3	Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas satur glekaprevīru vai pibrentasvīru, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Tipranavīrs 500 mg BID dienā/ritonavīrs 200 mg BID dienā, 8 dienas (14. līdz 21.diena)	40 mg 1. dienā, 10 mg 20. dienā	9,4	Gadījumos, kad ir nepieciešama vienlaicīga atorvastatīna lietošana, nepārsniegt atorvastatīna devu 10 mg dienā. Šos pacientus ieteicams klīniski novērot.
Telaprevīrs 750 mg ik pēc 8 stundām, 10 dienas	20 mg SD	7,9	
Ciklosporīns 5,2 mg/kg/dienā, stabila deva	10 mg OD 28 dienas	8,7	
Lopinavīrs 400 mg BID /ritonavīrs 100 mg BID, 14 dienas	20 mg OD 4 dienas	5,9	Gadījumos, kad ir nepieciešama vienlaicīga atorvastatīna lietošana, ieteicama mazāka atorvastatīna uzturošā deva. Ja atorvastatīna deva pārsniedz 20 mg, šos pacientus ieteicams klīniski novērot.
Klaritromicīns 500 mg BID, 9 dienas	80 mg OD 8 dienas	4,5	
Sahinavīrs 400 mg BID /ritonavīrs (300 mg BID no 5.līdz 7.dienai, paaugstināta līdz 400 mg BID 8.dienā), 5.-18. dienai, 30 minūtes pēc atorvastatīna lietošanas	40 mg OD 4 dienas	3,9	
Darunavīrs 300 mg BID /ritonavīrs 100 mg divas reizes dienā, 9 dienas	10 mg OD 4 dienas	3,4	Gadījumos, kad ir nepieciešama vienlaicīga atorvastatīna lietošana, ieteicama mazāka atorvastatīna uzturošā deva. Ja atorvastatīna deva pārsniedz 40 mg, šos pacientus ieteicams klīniski novērot.
Itrakonazols 200 mg OD, 4 dienas	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavīrs 700 mg BID /ritonavīrs 100 mg BID, 14 dienas	10 mg OD 4 dienas	2,5	
Fosamprenavīrs 1400 mg BID, 14 dienas	10 mg OD 4 dienas	2,3	
Elbasvīrs 50 mg OD / Grazoprevīrs 200 mg OD, 13 dienas	10 mg vienreizēja deva	1,95	Gadījumos, kad ir nepieciešama elbasvīra vai grazoprevīra lietošana, nepārsniegt 20 mg atorvastatīna dienā.
Letermovīrs 480 mg OD, 10 dienas	20 mg SD	3,29	

Nelfinavīrs 1250 mg BID, 14 dienas	10 mg OD 28 dienas	1,74	Nav īpašu ieteikumu.
Greipfrūtu sula, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	Nav ieteicams lietot vienlaicīgi atorvastatīnu un lielu daudzumu greipfrūtu sulas.
Diltiazems 240 mg OD, 28 dienas	40 mg, SD	1,51	Pēc terapijas uzsākšanas vai sekojošas devas pielāgošanas, šos pacientus ieteicams klīniski novērot.
Eritromicīns 500 mg četras reizes dienā, 7 dienas	10 mg, SD	1,33	Šiem pacientiem ieteicama mazāka maksimālā deva un šos pacientus ieteicams klīniski novērot.
Amlodipīns 10 mg, SD	80 mg, SD	1,18	Nav īpašu ieteikumu
Cimetidīns 300 mg QID, 2 nedēļas	10 mg OD 2 nedēļas	1,00	Nav īpašu ieteikumu
Kolestipols 10 g BID, 24 nedēļas	40 mg OD for 8 weeks	0,74**	Nav īpašu ieteikumu
Magnija un alumīnija hidroksīdu antacīdā suspensija, 30 ml QID, 2 nedēļas	10 mg OD 15 dienas	0,66	Nav īpašu ieteikumu
Efavirenz 600 mg OD, 14 dienas	10 mg 3 dienas	0,59	Nav īpašu ieteikumu.
Rifampicīns 600 mg OD 7 dienas (vienlaikus lietošana)	40 mg SD	1,12	Ja no vienlaikus lietošanas nav iespējams izvairīties, atorvastatīna vienlaicīga lietošana ar rifampicīnu ir rekomendēta ar klīnisko uzraudzību.
Rifampicīns 600 mg OD, 5 dienas (dalītas devas)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozils 600 mg BID, 7 dienas	40 mg SD	1,35	Šiem pacientiem ieteicama mazāka sākuma deva un šos pacientus ieteicams klīniski novērot.
Fenofibrāts 160 mg OD, 7 dienas	40 mg SD	1,03	Šiem pacientiem ieteicama mazāka sākuma deva un šos pacientus ieteicams klīniski novērot.
Boceprevīrs 800 mg TID, 7 dienas	40 mg vienreizēja deva	2,3	Šiem pacientiem ieteicama zemāka sākuma deva un ieteicams šos pacientus klīniski novērot. Gadījumos, kad ir nepieciešama boceprevīra lietošana, nepārsniegt 20 mg

			atorvastatīna dienā.
--	--	--	----------------------

& Norāda ārstēšanas attiecību (vienlaicīgi lietotās zāles plus atorvastatīns pret atorvastatīnu atsevišķi).

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) palielināja atorvastatīna AUC 2,5 reizes un aktīvo (atorvastatīna un metabolītu) HMG-CoA reduktāzes inhibitoru AUC 1,3 reizes.

** Attiecība balstās uz vienu paraugu, kas ņemts 8-16 h pēc devas.

OD = vienu reizi dienā; SD = vienreizēja deva; BID = divas reizes dienā; TID = trīs reizes dienā; QID = četras reizes dienā.

2. tabula: Atorvastatīna ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu farmakokinētiku

Atorvastatīns un dozēšana	Vienlaikus lietotās zāles		
	Zāles/deva (mg)	AUC ^{&} izmaiņas	Klīniskie ieteikumi
80 mg OD 10 dienas	Digoksīns 0,25 mg OD, 20 dienas	1,15	Pacienti, kuri lieto digoksīnu rūpīgi jānovēro.
40 mg OD 22 dienas	Perorālie kontracepcijas līdzekļi OD, 2 mēnešus – noretindrons 1 mg – -etinilestradiols 35 µg	1,28 1,19	Nav specifisku rekomendāciju.
80 mg OD 15 dienas	* Fenazons, 600 mg SD	1,03	Nav specifisku rekomendāciju.
10 mg, SD	Tipranavīrs 500 mg BID/ ritonavīrs 200 mg BID, 7 dienas	1,08	Nav specifisku rekomendāciju.
10 mg, OD, 4 dienas	Fosamprenavīrs 1400 mg BID, 14 dienas	0,73	Nav specifisku rekomendāciju.
10 mg, OD, 4 dienas	Fosamprenavīrs 700 mg BID/ ritonavīrs 100 mg BID, 14 dienas	0,99	Nav specifisku rekomendāciju.

& Norāda ārstēšanas attiecību (vienlaicīgi lietotās zāles plus atorvastatīns pret atorvastatīnu atsevišķi).

* Atkārtota atorvastatīna un fenazona vienlaikus lietošana uzrādīja nelielu vai nenosakāmu ietekmi uz fenazona klīrensu.

OD = vienu reizi dienā; SD = vienreizēja deva; BID = divas reizes dienā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā terapijas laikā jālieto atbilstoša kontracepcijas metode (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Atorvastatīns ir kontrindicēts grūtniecēm (skatīt 4.3. apakšpunktu). Zāļu drošums grūtniecības laikā nav pierādīts. Kontrolēti klīniskie pētījumi par atorvastatīna lietošanu grūtniecēm nav veikti. Saņemti reti ziņojumi par iedzimtām anomālijām pēc HMG-CoA reduktāzes inhibitoru lietošanas. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par zāļu reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Mātes ārstēšana ar atorvastatīnu var samazināt augļa mevalonāta līmeni, kas ir holesterīna sintēzes prekursors. Ateroskleroze ir hronisks process, un parasti lipīdu līmeni pazeminošo līdzekļu lietošanas pārtraukšanai grūtniecības laikā ir neliela riska ietekme ilgtermiņā, attiecībā uz primāro hiperholesterinēmiju.

Tādēļ atorvastatīnu nevajadzētu lietot grūtniecēm, sievietēm, kuras plāno grūtniecību, vai sievietēm, kurām ir aizdomas par grūtniecības iestāšanos. Ārstēšana ar atorvastatīnu jāpārtrauc grūtniecības laikā vai līdz brīdim, kad tiek apstiprināts, ka sievietei nav iestājusies grūtniecība (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai atorvastatīns vai tā metabolīti izdalās mātes pienā. Žurkām atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu līmenis plazmā ir līdzīgs to līmenim pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ņemot vērā nopietnu blakusparādību rašanās risku, sievietēm, kuras lieto atorvastatīnu, nevajadzētu barot ar krūti savus bērnus (skatīt 4.3. apakšpunktu). Atorvastatīna lietošana ir kontrindicēta mātēm, kuras baro bērnu ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem atorvastatīns neuzrādīja ietekmi uz vīrišķo vai sievišķo auglību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Atorvastatīns praktiski neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Pēc placebo kontrolēto atorvastatīna klīnisko pētījumu datiem, no 16066 pacientiem (8755 atorvastatīna grupā un 7311 placebo grupā), kuri tika ārstēti vidēji 53 nedēļas, blakusparādību dēļ pētījumu pārtrauca 5,2% atorvastatīna grupas pacienti, salīdzinot ar 4,0% placebo grupas pacientu.

Pēc klīnisko pētījumu datiem un plašas zāļu lietošanas rezultātiem pēc to reģistrācijas izveidots sekojošs atorvastatīna blakusparādību uzskaitījums.

Blakusparādību biežums klasificēts šādi: bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($> 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Infekcijas un infestācijas

Bieži: nazofaringīts.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk: trombocitopēnija.

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži: alerģiskas reakcijas.

Ļoti reti: anafilakse.

Vielmaiņas un uztura traucējumi

Bieži: hiperglikēmija.

Retāk: hipoglikēmija, ķermeņa masas palielināšanās, anoreksija.

Psihiskie traucējumi

Retāk: nakts murgi, bezmiegs.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvassāpes.

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

Reti: perifēra neiropātija.

Biežums nav zināms: myasthenia gravis.

Acu bojājumi

Retāk: neskaidra redze.

Reti: redzes traucējumi.

Biežums nav zināms: acu miastēnija.

Ausu un labirinta bojājumi

Retāk: tinnīts.

Ļoti reti: dzirdes zudums.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Bieži: sāpes rīklē un balsenē, deguna asiņošana.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: aizcietējums, vēdera uzpūšanās, dispepsija, slikta dūša, caureja.

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

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Retāk: hepatīts.

Reti: holestāze.

Ļoti reti: aknu mazspēja.

Ādas un zemādas audu bojājumi

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

Reti: angioedēma, bullozs dermatīts, tai skaitā *erythema multiforme*, 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: sāpes skausta rajonā, muskuļu vājums.

Reti: miopātija, miozīts, rabdomiolīze, muskuļu plīsums, tendinopātija, kas dažkārt izraisa cīpslas plīsumu.

Ļoti reti: sistēmiskai 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, perifēra tūska, nogurums, drudzis.

Izmeklējumi

Bieži: izmaiņas aknu funkcionālajos rādītājos, palielināts kreatinīnkināzes līmenis asinīs.
Retāk: leukocīti urīnā.

Tāpat kā citu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru lietošanas laikā pacientiem, kuri lietoja atorvastatīnu, novērota transamināžu līmeņa paaugstināšanās serumā. Šīs novirzes parasti bija nelielas un pārejošas, un to dēļ nebija jāpārtrauc ārstēšanās. Klīniski būtiska transamināžu līmeņa palielināšanās serumā (vairāk nekā 3 reizes pārsniedza normas augšējo robežu) tika novērota 0,8% ar atorvastatīnu ārstēto pacientu. Palielināšanās pakāpe bija atkarīga no devas, un transamināžu līmeņa palielināšanās bija atgriezeniska visiem pacientiem.

Kreatīnfosfokināzes (KFK) līmeņa palielināšanās serumā, kas vairāk nekā 3 reizes pārsniedza normas augšējo robežu, klīniskajos pētījumos novērota 2,5% ar atorvastatīnu ārstēto pacientu tāpat kā lietojot citus HMG-CoA reduktāzes inhibitorus. KFK līmenis, kas vairāk nekā 10 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, novērots 0,4% pacientu, kas saņēma atorvastatīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Ar atorvastatīnu ārstētiem pediatrikajiem 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. Pediatrikajiem pacientiem drošuma un panesamības profils bija līdzīgs zināmajam atorvastatīna drošuma profilam pieaugušajiem pacientiem.

Klīnisko pētījumu datubāze satur drošuma datus par 520 pediatrikajiem pacientiem, kuri saņēma atorvastatīnu. Starp tiem 7 pacienti bija vecumā līdz 6 gadiem, 121 pacienti bija vecumā no 6 līdz 9 gadiem, un 392 pacienti bija vecumā no 10 līdz 17 gadiem. Balstoties uz pieejamiem datiem, paredzamais blakusparādību biežums, veids un nopietnība bērniem ir tāds pats kā pieaugušajiem.

Ir ziņots par šādām blakusparādībām saistībā ar dažu statīnu lietošanu:

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/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 nepieciešamības gadījumā jāveic uzturošie pasākumi. Jāveic aknu funkcionālās analīzes un jānovēro KFK līmenim serumā. Tā kā atorvastatīns plaši saistās ar plazmas

olbaltumvielām, nav sagaidāms, ka hemodialīze būtiski paātrinās atorvastatīna klīrensu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: HMG-CoA reduktāzes inhibitori.

ATĶ kods: C10AA05

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 - sterolu, tai 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).

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

Atorvastatīns kavē ZBL veidošanos un samazina ZBL daļiņu skaitu. Atorvastatīns izteikti un ilglaicīgi paaugstina ZBL receptoru aktivitāti, vienlaikus 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 līdzekļiem.

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, vienlaikus vairāk vai mazāk paaugstinot ABL holesterīna un apolipoproteīna A1 līmeni devu atbildes reakcijas pētījumā. Šie rezultāti attiecas uz pacientiem ar pārmantotu heterozigotu hiperholesterinēmiju, hiperholesterinēmijas nepārmantotām formām un jaukto hiperlipidēmiju, tai skaitā pacientiem ar neinsulinējamo cukura diabētu.

Pierādīts, ka kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un apolipoproteīna B līmeņa krišanās samazina kardiovaskulāru notikumu un kardiovaskulārās mirstības risku.

Pārmantotas hiperholesterinēmijas homozigotā forma

Daudzcentru 8 nedēļu atklātā līdzcietīgas ārstēšanas pētījumā ar dažāda ilguma izvēles pagarinājuma fāzi, tika iesaistīti 335 pacienti, no kuriem 89 tika identificēti kā pārmantotās hiperholesterinēmijas homozigotās formas pacienti. No šiem 89 pacientiem vidējais ZBL holesterīna samazinājums bija aptuveni 20%. Atorvastatīns tika lietots devās 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 efektivitāti 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 klīniskajā 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 pazeminošās terapijas ietekme uz kardiovaskulāriem gala uzstādījumiem (piemēram, revaskularizācijas nepieciešamība, nefatāls miokarda infarkts, koronāra nāve).

Atorvastatīna grupā ZBL holesterīna pazeminājums bija vidēji līdz $2,04 \text{ mmol/l} \pm 0,8$ ($78,9 \text{ mg/dl} \pm 30$), pētījumu uzsākot $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 28$) un pravastatīna grupā ZBL holesterīns vidēji tika samazināts līdz $2,85 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($110 \text{ mg/dl} \pm 26$), pētījumu uzsākot $3,89 \text{ mmol/l} \pm 0,7$ ($150 \text{ mg/dl} \pm 26$) ($p=0,0001$). 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%, $p=\text{nav ticams}$). 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 mazākām zāļu devām.

Drošības un panesamības profili abās terapijas grupās bija līdzīgi.

Šajā pētījumā netika novērtēta atorvastatīna intensīvās lipīdus pazeminošās terapijas ietekme uz kardiovaskulāro saslimstību un mirstību. Šā iemesla dēļ, šo rezultātu klīniskā nozīme uz primāro un sekundāro kardiovaskulāro notikumu profilaksi nav zināma.

Akūts koronārs sindroms

MIRACL pētījumā novērtēta 80 mg liela atorvastatīna deva 3 086 pacientiem (atorvastatīns $n=1\,538$; placebo $n=1\,548$) ar akūtu koronāro sindromu (MI bez Q zoba vai nestabilo stenokardiju). Terapija tika uzsākta akūtajā periodā uzreiz pēc stacionēšanas un turpinājās 16 nedēļas. Terapija ar atorvastatīnu 80 mg/dienā pagarināja laiku līdz kombinētajam primārajam galarezultātam, kurš definēts kā jebkura cēloņa izraisīta nāve, nefatāls MI, atdzīvināšana pēc sirds apstāšanās vai stenokardija ar miokarda išēmijas pazīmēm, kādēļ 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 profils MIRACL pētījumā neatšķīrās no 4.8. apakšpunktā aprakstītā.

Kardiovaskulārās slimības profilakse

Atorvastatīna ietekme uz letālu un neletālu sirds koronāro slimību ir izvērtēta randomizētā, dubultklā, ar placebo kontrolētā pētījumā – angļu - skandināvu kardiālo rezultātu pētījuma lipīdu līmeņa pazemināšanas atzarā (ASCOT-LLA – *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*). Pētījumā iekļautie pacienti bija hipertensīvi, 40–79 gadus veci, bez miokarda infarkta vai stenokardijas ārstēšanas anamnēzes, ar triglicerīdu līmeni $\text{TG} \leq 6.5 \text{ mmol/l}$ (251 mg/dl). Visiem pacientiem bija ne mazāk kā 3 iepriekš definēti riska faktori: vīrieša dzimums, vecums ≥ 55 gadi, smēķēšana, cukura diabēts, KSS pirmās pakāpes radniekam, $\text{TG/ABL-H} > 6$, perifēro asinsvadu slimība, kreisā sirds vārstuļa 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 salīdzinājumā ar placebo)	Absolūtā riska Samazinājums ¹ (%)	p-vērtība
Letāls KSS + neletāls MI	36%	100 pret 154	1,1%	0,0005
Kardiovaskulāro notikumu un revaskularizācijas procedūru kopskaits	20%	389 pret 483	1,9%	0,0008
Koronāro notikumu kopskaits	29%	178 pret 247	1,4%	0,0006

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

KSS – koronārā sirds slimība

MI – miokarda infarkts

Būtiski nesamazinājās kopējā un kardiovaskulārā mirstība (185 pret 212 notikumiem, p=0,17 un 74 pret 82 notikumiem, p=0,51). Apakšgrupu analizē 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 pret 30 un 17 pret 12), tomēr šī atrade nebija statistiski nozīmīga. Novērota būtiska mijiedarbība ar hipotensīvo pamatterapiju. Atorvastatīns ievērojami samazināja primārā gala iznākuma (letāls KSS + neletāls MI) iestāšanos ar amlodipīnu ārstētiem pacientiem (RA 0,47 (0,32 – 0,69) p=0,00008), turpretim ar atenololu ārstēto pacientu grupā tas nenotika (RA 0,83 (0,59 – 1,17), p=0,287).

Atorvastatīna ietekme uz letālu un neletālu kardiovaskulāro slimību vērtēta arī randomizētā, dubultmaskētā, multicentru, ar placebo kontrolētā pētījumā– Atorvastatīna kolaboratīvā pētījumā cukura 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, kam 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, smēķēšanas turpināšana, 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 salīdzinājuma ar placebo)	Absolūtā riska Samazinājums ¹ (%)	p-vērtība
Nozīmīgi kardiovaskulārie notikumi (letāli un neletāli AMI, latentī MI, akūta KSS, nestabila stenokardija, KAŠ, PTKA, revaskularizācijas, insulti)	37%	83 pret 127	3,2%	0,0010
MI (letāli un neletāli, latentī MI)	42%	38 pret 64	1,9%	0,0070
Insulti (letāli un neletāli)	48%	21 pret 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 - koronāra 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 - *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) novērtēts 80 mg atorvastatīna dienā vai placebo efekts 4731 pacientam bez koronārās sirds slimības (KSS) anamnēzē, kuri pēdējo 6 mēnešu laikā pārcietuši insultu vai pārejošu išēmisku lēkmi (PIL). 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 (3,4mmol/l). Vidējais ZBL-holesterīna līmenis, 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 – letāla vai neletāla insulta – risku par 15% (RA 0,85; TI 95%, 0,72 – 1,00; p=0,05 vai 0,84; TI 95%, 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 analizē konstatēts, ka 80 mg atorvastatīna, salīdzinot ar placebo, samazina išēmiskā insulta rašanās biežumu (218/2365, 9,2% pret 274/2366, 11,6%; p=0,01) un palielina hemorāģiskā insulta rašanās biežumu (55/2365, 2,3% pret 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; TI 95%, 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; TI 95%, 0,27 – 9,82).
- Hemorāģiskā insulta risks bija lielāks pacientiem, kuri pirms pētījuma bija pārcietuši lakunāru infarktu (20/708 atorvastatīna grupā, salīdzinot ar 4/701 placebo grupā; RA 4,99; TI 95%, 1,71 – 14,61), vienlaikus šiem pacientiem bija mazāks išēmiskā insulta risks (79/708 atorvastatīna grupā, salīdzinot ar 102/701 placebo grupā; RA 0,76; TI 95 %, 0,57 – 1,02). Iespējams, ka lakunāru infarktu pārcietušiem pacientiem, kuri lietoja 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

Pārmantotās hiperholesterinēmijas heterozigotā forma pediatriem pacientiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem

Tika veikts 8 nedēļu atklāts pētījums bērniem un pusaudžiem ar ģenētiski apstiprinātu pārmantoto hiperholesterinēmijas heterozigoto formu un sākuma stāvokli ZBL holesterīns ≥ 4 mmol/l, lai izvērtētu atorvastatīna farmakokinētiku, farmakodinamiku, drošību un panesamību. Kopumā pētījumā tika iesaistīti 39 bērni un pusaudži vecumā no 6 līdz 17 gadiem. A grupā bija iekļauti 15 bērni vecumā no 6 līdz 12 gadiem un Tannera I stadijā. B grupā bija iekļauti 24 bērni vecumā no 10 līdz 17 gadiem un $\geq$ Tannera II stadijā.

Atorvastatīna sākuma deva A grupā bija 5 mg košļājamā tablete dienā un B grupā 10 mg tablete dienā. Atorvastatīna devu tika atļauts dubultot, ja 4. nedēļā subjekts nesasniedza mērķa rezultātu ZBL holesterīns $< 3,35$ mmol/l un ja atorvastatīna panesamība bija laba.

Pēc 2 nedēļām ZBL holesterīna, kopējā holesterīna, ļoti zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna un apolipoproteīna B vidējie rādītāji samazinājās visiem subjektiem. Subjektiem, kuri saņēma dubultu devu, papildus samazinājums tika novērots jau 2 nedēļas pēc devas palielinājuma, salīdzinot ar sākuma novērtējumu. Procentuāli vidējie lipīdu samazināšanās rādītāji bija līdzīgi abās grupās, neskatoties uz to, vai subjektiem tika saglabāta sākuma deva, vai arī tā tika dubultota. 8.nedēļā vidējās procentuālās izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli ZBL holesterīnam un kopējam holesterīnam bija 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 ≥ 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 4. 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) pediatrikajiem 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; "***" = Sākumstāvokļa N šim parametram bija 270; "****" = 36. mēnesī/terapijas beigās N šim parametram bija 243; "#" = Apo B norādītā mērvienība ir g/l.

Pārmantotās hiperholesterinēmijas heterozigotā forma pediatrikiem pacientiem vecumā no 10 līdz 17 gadiem

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kam sekoja atklātā fāze, kurā tika iekļauti 187 zēni un meitenes pēc menstruāciju sākšanās vecumā no 10 līdz 17 gadiem (vidējais vecums 14,1 gads) ar pārmantotu hiperholesterinēmijas heterozigoto formu vai smagu hiperholesterinēmiju, un kuri uz 26 nedēļām tika randomizēti atorvastatīna grupā (n=140) vai placebo grupā (n=47), bet pēc tam 26 nedēļas visi saņēma atorvastatīnu. Atorvastatīna deva bija 10 mg vienu reizi dienā pirmajās 4 nedēļās un pēc tam tika palielināta līdz 20 mg, ja ZBL holesterīna līmenis bija >3,36 mmol/l. Atorvastatīns ievērojami samazināja kopējā holesterīna, ZBL holesterīna, triglicerīdu un apolipoproteīna B līmeni plazmā 26 nedēļu ilgās dubultmaskētās fāzes laikā. 26 nedēļu ilgās dubultmaskētās fāzes laikā vidējais sasniegtais ZBL holesterīna līmenis atorvastatīna grupā bija 3,38 mmol/l (amplitūda: 1,81-6,26 mmol/l, salīdzinot ar 5,91 mmol/l (amplitūda: 3,93-9,96 mmol/l) placebo grupā.

Papildus pediatrikā pētījumā, salīdzinot atorvastatīna un kolestipola iedarbību 10 līdz 18 gadus veciem pacientiem ar hiperholesterinēmiju, parādījās, ka atorvastatīns (N=25) izraisīja ievērojamu ZBL holesterīna līmeņa samazināšanos 26. nedēļā (p<0,05), salīdzinājumā ar kolestipolu (N=31).

Līdzcietīgas ārstēšanas (*Compassionate use*) pētījumā pacientiem ar smagu hiperholesterinēmiju (tai skaitā hiperholesterinēmijas homozigoto formu) tika iekļauti 46 ar atorvastatīnu ārstēti pediatrikie

pacienti, un devas tika titrētas atbilstoši atbildes reakcijai (daži subjekti saņēma 80 mg dienā). Pētījums ilga 3 gadus: ZBL holesterīna līmenis tika pazemināts par 36%.

Nav izvērtēta atorvastatīna lietošanas ilgtermiņa ietekme uz bērniem ar mērķi samazināt saslimstību un mirstību pieauguša cilvēka dzīves laikā.

Eiropas zāļu aģentūra neizvirza prasību iesniegt atorvastatīna pētījuma rezultātus bērniem vecumā no 0 līdz 6 gadiem ar hiperholesterinēmijas heterozigoto formu un bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem ar hiperholesterinēmijas homozigoto formu, kombinētu hiperholesterinēmiju, primāru hiperholesterinēmiju un kardiovaskulāro notikumu novēršanai (skatīt 4.2. apakšpunktu par lietošanu bērniem).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Atorvastatīna uzsūkšanās pēc iekšķīgas lietošanas ir strauja; maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta pēc 1 līdz 2 stundām. Uzsūkšanās apjoms palielinās proporcionāli atorvastatīna devai. Salīdzinājumā ar perorālo šķīdumu atorvastatīna apvalkoto tablešu biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas ir 95 – 99%. Atorvastatīna absolūtā biopieejamība ir aptuveni 12% un HMG-CoA reduktāzi inhibējošās aktivitātes sistēmiskā pieejamība ir aptuveni 30%. Zemās sistēmiskās pieejamības iemesls ir presistēmiskais klīrenss kuņģa – zarnu trakta gļotādā un/vai pirmā loka metabolisms aknās.

Izklīde

Vidējais atorvastatīna izplatīšanās tilpums ir aptuveni 381 l. $\geq 98\%$ atorvastatīna saistās ar plazmas olbaltumvielām.

Biotransformācija

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

Eliminācija

Atorvastatīns pēc aknu un/vai ekstrahepatiska metabolisma izdalās galvenokārt ar žulti. Tomēr nozīmīga enterohepatiska recirkulācija, acīmredzot, nenotiek. Atorvastatīna vidējais plazmas eliminācijas pusperiods cilvēkam ir aptuveni 14 stundas. HMG-CoA reduktāzi inhibējošās aktivitātes eliminācijas pusperiods ir apmēram 20 – 30 stundas, jo tās realizācijā piedalās aktīvie metabolīti.

Atorvastatīns ir aknu transportieru substrāts, organisko anjonu transportēšanas polipeptīda 1B1 (*OATP1B1*) un 1B3 (*OATP1B3*) transportieris. Atorvastatīna metabolīti ir *OATP1B1* substrāti. Atorvastatīns ir arī identificēts kā vairāku izplūdes transportiera P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistentā proteīna (*BCRP*) substrāts, kas var ierobežot atorvastatīna uzsūkšanos zarnās un to biliāro klīrensu.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki: veselīgiem, gados vecākiem indivīdiem atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija plazmā ir lielāka nekā gados jauniem pieaugušajiem, bet efekts uz lipīdiem ir līdzīgs tam, kādu novēro gados jaunāku pacientu populācijā.

Pediatriskā populācija: 8 nedēļu atklātā pētījumā 6-17 gadus veci pediatriskie pacienti Tannera 1. stadijā (N=15) un Tannera 2. stadijā (N=24) ar pārmantotu hiperholesterinēmijas heterozigoto formu

un sākuma stāvokli ZBL holesterīns ≥ 4 mmol/l tika ārstēti attiecīgi reizi dienā ar 5 mg vai 10 mg košļājamām tabletēm vai 10 mg vai 20 mg apvalkotām tabletēm. Ķermeņa svars bija vienīgais nozīmīgais atorvastatīna populācijas farmakokinētikas izmaiņu veids. Novērotais atorvastatīna perorālais klīrenss ir līdzīgs kā pieaugušiem, nosakot alometriski pēc ķermeņa svara. Tika novērots konsekvents ZBL holesterīna un kopējā holesterīna līmeņa samazinājums pēc atorvastatīna un o-hidroksiatorvastatīna ekspozīcijas.

Dzimums: atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija sievietēm atšķiras no koncentrācijas vīriešiem (sievietēm ir aptuveni par 20% lielāks $C_{\max}$ un par 10% mazāks AUC). 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 arī 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: visu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, ieskaitot atorvastatīna, pārveidošanā aknās iesaistīts OATP1B1 transportieris. Pacientiem ar SLOC1B1 polimorfismu ir paaugstināts atorvastatīna iedarbības risks, kas var izraisīt paaugstinātu rhabdmiolīzes attīstības risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Polimorfisms gēnu šifrējumā OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) ir saistīts ar 2,4 reizes lielāku atorvastatīna iedarbību (AUC), nekā indivīdiem bez genotipa veida (c.521TT). Šiem pacientiem ir iespējama ģenētiski bojāta atorvastatīna pārveidošana aknās. Iespējamais iedarbības rezultāts nav zināms.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

4 *in vitro* pārbaudēs un 1 *in vivo* pārbaudē atorvastatīnam neizpaudās ne mutagēns, ne klastogēns potenciāls. Atorvastatīns žurkām nebija kancerogēns, bet lielas devas pelēm (izpaudās kā 6-11 reizes palielinājums, AUC₀₋₂₄ stundas sasniedza cilvēkiem augstāko ieteicamo devu) izraisīja hepatocelulārās adenomas pieaugumu tēviņiem un hepatocelulārās karcinomas biežuma pieaugumu mātītēm.

Pētījumos dzīvniekiem ir atrasti pierādījumi, ka HMG-CoA reduktāzes inhibitori var ietekmēt embrija vai augļa attīstību. Žurkām, trušiem un suņiem atorvastatīns neietekmēja fertilitāti un tas nebija teratogēns, tomēr žurku un trušu mātišu toksiskas devas izraisa augļu toksicitāti.

Žurku pēcnācēju attīstība bija kavēta, un izdzīvošana pēcdzemdību laikā bija samazināta pēc mātišu pakļaušanas lielu atorvastatīna devu iedarbībai. Pētījumos žurkām ir atrasti pierādījumi placentārai pārejai. Atorvastatīna koncentrācija plazmā žurkām ir līdzīga tā koncentrācijai pienā. Nav zināms, vai atorvastatīns un tā metabolīti izdalās mātes pienā cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze

Laktozes monohidrāts

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Kroskarmelozes nātrija sāls

Nātrija hidroģēnkarbonāts
Bezūdens nātrija karbonāts
Hidroksipropilceluloze
Magnija stearāts
Butilēts hidroksianizols
Butilēts hidroksitoluols

Apvalks

Opadry YS-1-7040 baltais
Hipromeloze
Makrogols 8000
Titāna dioksīds (E171)
Talks

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Ar aukstās presēšanas metodi iegūts laminēts blisters (struktūra: orientēts poliamīds/alumīnija folija/PVH) ar stingru alumīnija foliju aizmugurē, kas iekšpusē pārklāta ar karstuma izturīgu laku.

Iepakojumi pa 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 vai 100 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132JH Hoofddorp
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

Atorvastatin SUN 10 mg apvalkotās tabletes 12-0300
Atorvastatin SUN 20 mg apvalkotās tabletes 12-0301
Atorvastatin SUN 40 mg apvalkotās tabletes 12-0302

Atorvastatin SUN 80 mg apvalkotās tabletes 12-0303

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012.gada 03.decembris

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

11/2023