

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Atoris[®] 10 mg apvalkotās tabletes

Atoris[®] 20 mg apvalkotās tabletes

Atoris[®] 40 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Atoris 10 mg apvalkotās tabletes

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

Atoris 20 mg apvalkotās tabletes

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

Atoris 40 mg apvalkotās tabletes

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

Palīgviela:

	10 mg tabletes	20 mg tabletes	40 mg tabletes
Laktoze	54,05 mg	108,1 mg	216,2 mg

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

10 mg tabletes: baltas, apaļas, viegli izliektas tabletes.

20 mg tabletes: baltas, apaļas, viegli izliektas tabletes.

40 mg tabletes: baltas, apaļas, viegli izliektas tabletes.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hiperholesterinēmija

Atoris indicēts kā priedeva diētai, lai pazeminātu pārāk augstu kopējā holesterīna, ZBL holesterīna, apolipoproteīna B un triglicerīdu līmeni plazmā pacientiem ar primāro hiperholesterinēmiju, tostarp pārmantoto hiperholesterinēmiju (heterozigoto formu) un kombinēto (jaukto) hiperlipidēmiju (atbilst II a un II b tipam pēc Fredriksona klasifikācijas) tad, ja diēta un citi nemedikamentozās ārstēšanas pasākumi nav pietiekami iedarbīgi.

Atoris indicēts kopējā holesterīna un ZBL holesterīna līmeņa pazemināšanai arī pārmantotās hiperholesterinēmijas homozigotās formas pacientiem - vai nu kā papildu līdzeklis citai lipīdus

pazeminošai terapijai (piem., 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 apakšpunktu 5.1) papildus pārējo riska faktoru korekcijai.

4.2. Devas un lietošanas veids

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

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

Parastā sākumdeva ir 10 mg reizi dienā. Devu pielāgošanu veic ar 4 nedēļu vai vēl garākiem intervāliem. Maksimālā deva ir 80 mg reizi dienā. Pacientiem, kuri jaunāki par 18 gadiem, dienas devas, kas lielākas par 20 mg, nav pētītas.

Visa atorvastatīna dienas deva tiek lietota vienā reizē. To var lietot jebkurā laikā, gan kopā ar ēdienu, gan starp ēdienreizēm.

Iekšķīgai lietošanai.

Lai noteiktu ārstēšanas mērķus katram konkrētajam pacientam, skatīt pašlaik spēkā esošās vienotās vadlīnijas.

Primārā hiperholesterinēmija un kombinētā (jauktā) hiperlipidēmija

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

Pārmantotās hiperholesterinēmijas heterozigotā forma

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

Pārmantotās hiperholesterinēmijas homozigotā forma

Atorvastatīna deva homozigotās pārmantotās hiperholesterinēmijas pacientiem ir no 10 līdz 80 mg dienā. Šiem pacientiem atorvastatīnu ordinē kā papildu līdzekli līdztekus citai lipīdu pazeminošai terapijai (piem., ZBL aferēzei) vai tad, ja šāda terapija nav pieejama.

Pētījumā, kur pacienti saņēma līdzcietīgu ārstēšanu un kurā bija iekļauti 64 pacienti, 46 pacientiem bija zināmi dati par ZBL receptoriem. Šiem 46 pacientiem ZBL holesterīns samazinājās vidēji par apmēram 21%. Viņi saņēma atorvastatīna devas līdz 80 mg dienā.

Kardiovaskulārās slimības profilakse

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

Dozēšana pacientiem ar nieru mazspēju

Nieru slimība neietekmē ne atorvastatīna koncentrāciju plazmā, ne Atoris iedarbību uz lipīdiem, tādēļ devas pielāgošana nav nepieciešama.

Dozēšana pacientiem ar aknu mazspēju

Atoris jālieto ar piesardzību pacientiem ar aknu mazspēju (sk. apakšpunktus 4.4 un 5.2). Atoris ir kontrindicēts pacientiem ar aktīvu aknu slimību (sk. apakšpunktu 4.3).

Gados vecākiem cilvēkiem

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

Bērniem

Lietošanas pieredze pediatrijā ir ierobežota, jo aptver nelielu skaitu ar tādām smagām dislipidēmijām kā homozigoti pārmantotā hiperholesterinēmija (sk. apakšpunktu 5.1). Lietošanas drošuma pētījumi šai populācijā nav veikti.

Bērnu ārstēšanu drīkst veikt tikai speciālists.

4.3. Kontrindikācijas

Atoris ir kontrindicēts pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai pret jebkuru šo zāļu palīgvielu;
- ar aktīvu aknu slimību vai nenoskaidrota iemesla dēļ pastāvīgi paaugstinātu seruma transamināžu līmeni, kas vairāk nekā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu;
- ar miopātiju;
- grūtniecības laikā;
- zīdīšanas periodā;
- sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto adekvātu kontracepcijas metodi (skatīt apakšpunktu 4.6).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ietekme uz aknām

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

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

Post hoc analizējot insulta apakštīpus pacientiem bez KSS, kuri nesen pārcietuši insultu vai 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 apakšpunktu 5.1)

Ietekme uz skeleta muskulatūru

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

Pirms lietošanas

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

- Nieru bojājums;
- Hipotireoze;
- Iedzimtas muskuļu slimības personīgi vai ģimenē;
- 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.

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.

Kreatīna fosfokināzes mērījums

Kreatīna fosfokināzi (KFK) nevajadzētu noteikt pēc smagas nodarbes vai jebkura ticama alternatīva KFK palielinājuma iemesla esamības, 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 rastos muskuļu sāpes, krampji vai vājums muskuļos, īpaši tad, ja tas saistās ar savārgumu vai drudzi.
- Ja šādi simptomi parādās pacientam lietojot atorvastatīna terapiju, būtu jānosaka KFK 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 KFK līmenis ir palielināts <5 reizēm pārsniedzot normas augšējo robežu, terapijas pārtraukšana būtu apsverama.
- Ja simptomi pāriet un KFK līmenis normalizējas, var apsvērt atkārtotu atorvastatīna vai kāda cita statīna terapija zemākās devās, pacientam nodrošinot novērošanu.
- Atorvastatīna lietošana jāpārtrauc, ja rodas klīniski nozīmīga KFK līmeņa paaugstināšanās (> 10 reizes pārsniedz normas augšējo robežu) vai pastāv aizdomas par rabdomiolīzi vai tā tiek diagnosticēta.

Rabdomiolīzes risks pieaug, ja atorvastatīnu lieto kopā ar zālēm, kas var palielināt atorvastatīna koncentrāciju plazmā, tādām kā ciklosporīns, eritromicīns, klaritromicīns, itrakonazols, ketokonazols, nefazodons, niacīns, gemfibrozils un citi fibrāti vai HIV proteāzes inhibitori (sk. apakšpunktus 4.5 un 4.8). Miopātijas risku var paaugstināt arī ezetimība līdztekus 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 parakstīt mazāku atorvastatīna sākumdevu. Pacientiem, kuri lieto ciklosporīnu, klaritromicīnu vai itrakonazolu, jāizvēlas mazāka atorvastatīna maksimālā deva, un pacienti rūpīgi jānovēro klīniski (skatīt apakšpunktu 4.5).

Pacientiem, kuri jaunāki par 18 gadiem, efektivitāte un drošība gadījumos, kad ārstēšanas ilgums pārsniedz 52 nedēļas, nav pētīta un ilgtermiņa ietekme uz sirds – asinsvadu sistēmas patoloģiju iznākumu nav zināma.

Atorvastatīna ietekme uz bērniem, kuri jaunāki par 10 gadiem un meitenēm, kurām nav sākušās menstruācijas, nav pētīta.

Ilgtermiņa ietekme uz kognitīvo attīstību, augšanu un nobriešanu pubertātes vecumā nav zināma.

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.

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ja līdztekus HMG CoA reduktāzes inhibitoriem tiek lietots ciklosporīns, fibrātu derivāti, makrolīdu antibiotikas, ieskaitot eritromicīnu, azolgrupas pretsēnīšu līdzekļi, HIV proteāzes inhibitori vai nikotīnskābe, paaugstinās miopātijas risks un novēroti atsevišķi gadījumi, kad šādas terapijas rezultātā iestājusies rabdomiolīze ar nieru disfunkciju mioglobīnūrijas dēļ. Gadījumos, kad nepieciešama šo zāļu lietošana līdztekus atorvastatīnam, rūpīgi jāapsver ieguvums no šādas kombinētas terapijas un tās potenciālais risks. Kad pacienti saņem zāles, kas plazmā paaugstina atorvastatīna koncentrāciju, atorvastatīna sākumdevai jābūt 10 mg vienu reizi dienā.

Ciklosporīnu, klaritromicīna un itrakonazola lietošanas gadījumā jālieto mazāka maksimālā atorvastatīna deva (skatīt turpmāk un apakšpunktu 4.2). Lai nodrošinātu, ka tiek lietota vismazākā nepieciešamā atorvastatīna deva, jākontrolē lipīdu līmenis (skatīt apakšpunktu 4.4).

Citohroma P450 3A4 inhibitori

Atorvastatīnu metabolizē citohroms P450 3A4. Ja Atoris lieto kopā ar citohroma P450 3A4 inhibitoriem (piemēram, ciklosporīnu, makrolīdu antibiotikām, tostarp eritromicīnu un klaritromicīnu, nefazodonu, azolgrupas pretsēnīšu līdzekļiem, tostarp itrakonazolu, un HIV proteāzes inhibitoriem), var rasties mijiedarbība. Kombinācija ar šiem preparātiem var izraisīt atorvastatīna koncentrācijas pieaugumu plazmā, tādēļ jābūt īpaši piesardzīgiem, ja atorvastatīnu lieto kopā ar šādiem zāļu līdzekļiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

Transportieru inhibitori

Atorvastatīns un atorvastatīna metabolīti ir OATP1B1 un P-glikoproteīna transportvielu substrāti. Šo transportvielu inhibitori (piemēram, ciklosporīns) var palielināt atorvastatīna sistēmiskās iedarbības intensitāti. Vienlaicīga 10 mg lielu atorvastatīna un 5,2 mg/kg lielu ciklosporīna dienas devu lietošana 8,7 reizes palielināja atorvastatīna AUC. Gadījumos, kad nepieciešama vienlaicīga atorvastatīna un ciklosporīna lietošana, atorvastatīna deva nedrīkst būt lielāka par 10 mg.

Eritromicīns, klaritromicīns

Ir zināms, ka eritromicīns un klaritromicīns ir citohroma P450 3A4 inhibitori. Vienlaicīgas 80 mg lielu atorvastatīna devu lietošanas vienu reizi dienā un eritromicīna (500 mg četras reizes dienā) lietošanas rezultātā par 33% palielinājās kopējā atorvastatīna iedarbības intensitāte. Vienlaicīgas 80 mg lielu atorvastatīna devu lietošanas vienu reizi dienā un klaritromicīna (500 mg divas reizes dienā) lietošanas rezultātā 4,4 reizes palielinājās atorvastatīna iedarbības intensitāte. Gadījumos, kad nepieciešama vienlaicīga klaritromicīna un atorvastatīna lietošana, ieteicamas mazākas atorvastatīna balstdevas. Lietojot devas, kas lielākas par 40 mg, attiecīgajiem pacientiem ieteicama atbilstoša klīniska uzraudzība.

Itrakonazols

Vienlaikus lietojot 20 līdz 40 mg atorvastatīna un 200 mg itrakonazola dienā, 2,5–3,3 reizes pieauga atorvastatīna iedarbība. Gadījumos, kad vienlaikus jālieto itrakonazols un atorvastatīns, jāizvēlas mazākas atorvastatīna balstdevas. Devām pārsniedzot 40mg, šie pacienti rūpīgi jānovēro klīniski. Pacientiem, kuriem parasti nepieciešama 80 mg liela atorvastatīna deva, vienlaicīgas itrakonazola lietošanas laikā vai nu jāsamazina deva vai arī gadījumos, kad tas nav praktiski (pretsēnīšu zāles lietojot īslaicīga kursa veidā), var apsvērt iespēju ārstēšanu ar atorvastatīnu uz laiku atlikt.

Proteāžu inhibitori

Līdztekus lietojot atorvastatīnu un proteāžu inhibitorus, kas ir P450 3A4 inhibitori, novērota atorvastatīna koncentrācijas paaugstināšanās plazmā.

Lai nodrošinātu, ka tiek lietota vismazākā nepieciešamā atorvastatīna deva, jākontrolē lipīdu līmenis.

Diltiazēma hidrohlorīds

Vienlaikus lietojot 40 mg atorvastatīna un 240 mg diltiazēma, par 51% pieauga atorvastatīna iedarbība. Diltiazēma terapijas sākumā un pēc devas maiņām šie pacienti rūpīgi jānovēro.

Greipfrūtu sula

Greipfrūtu sula satur vienu vai vairākus komponentus, kuri inhibē CYP3A4, un tas var paaugstināt P450 3A4 metabolizēto zāļu līdzekļu līmeni plazmā. Pēc vienas glāzes (240 ml) greipfrūtu sulas izdzeršanas par 37% pieauga atorvastatīna zemlīknes laukums un par 20,4% samazinājās tā aktīvā ortohidroksimetabolīta AUC. Bet liels daudzums greipfrūtu sulas (5 dienas pēc kārtas vairāk par 1,2 l dienā) palielināja atorvastatīna AUC 2,5 reizes un aktīvo HMG-CoA reduktāzes inhibitoru (atorvastatīna un metabolītu) AUC – 1,3 reizes. Tādēļ atorvastatīna lietošanas laikā nav ieteicams dzert daudz greipfrūtu sulas.

Citohroma P450 3A4 inducētāji

Atorvastatīna lietošana kopā ar citohroma P450 3A inducētājiem (piem., efavirenzu, rifampicīnu, asinszāles preparātiem) var izraisīt lielāku vai mazāku atorvastatīna koncentrācijas samazinājumu plazmā. Sakarā ar rifampicīna divējādo mijiedarbības mehānismu (citohroma P450 3A indukcija un hepatocītu piesaistes transportsistēmas OATP1B1 inhibīcija) ieteicams atorvastatīnu lietot vienlaikus ar rifampicīnu, jo novērots, ka lietojot atorvastatīnu vēlāk – pēc rifampicīna lietošanas – atorvastatīna koncentrācija plazmā ir ievērojami zemāka.

Verapamils un amiodarons

Mijiedarbības pētījumi ar verapamilu un amiodaronu nav veikti. Kā verapamils, tā amiodarons inhibē CYP 3A4 aktivitāti, un to lietošana līdztekus atorvastatīnam var pastiprināt atorvastatīna iedarbību. Lai nodrošinātu, ka tiek lietota vismazākā nepieciešamā atorvastatīna deva, jākontrolē lipīdu līmenis.

Ezetimībs

Ezetimība lietošana monoterapijas veidā ir saistīta ar miopātiju. Tādēļ vienlaicīgas ezetimība un atorvastatīna lietošanas gadījumā iespējams palielināts miopātijas risks.

Cita līdztekus lietota terapija

Gemfibrozils / fibrskābes derivāti

Fibrāti, lietoti vieni paši, dažreiz var izraisīt miopātiju. Atorvastatīna inducētas miopātijas risku var palielināt fibrskābes derivātu vienlaicīga lietošana (skatīt apakšpunktu 4.4). Vienlaikus lietojot 600mg gemfibrozila divreiz dienā, par 24% pieauga atorvastatīna iedarbība.

Digoksīns

Kad pastāvīgi līdztekus tika lietots digoksīns un 10 mg atorvastatīna dienā, digoksīna līmenis viennmērīgas koncentrācijas apstākļos plazmā saglabājās nemainīgs. Turpretim tad, kad līdztekus digoksīnam tika lietoti 80 mg atorvastatīna dienā, digoksīna koncentrācija plazmā pieauga par aptuveni par 20%. Šīs mijiedarbības pamatā var būt membrānas transportproteīna P glikoproteīna inhibīcija. Pacienti, kuri lieto digoksīnu, rūpīgi jānovēro.

Perorālie kontraceptīvi

Novērots, ka vienlaicīga atorvastatīna un perorālo kontraceptīvu lietošana izraisa noretindrona un etinilestradiola koncentrācijas pieaugumu plazmā. Šo koncentrāciju palielināšanās jāņem vērā, izvēloties perorālo kontracepcijas līdzekļu devas.

Kolestipols

Vienlaikus lietojot kolestipolu un atorvastatīnu, atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu līmenis plazmā bija zemāks (apmēram par 25%). Tomēr lipīdu līmeni pazeminošais efekts, kombinējot SORTIS ar kolestipolu, bija lielāks nekā tad, ja šos medikamentus lietoja monoterapijas veidā.

Antacīdie līdzekļi

Atorvastatīna lietošana līdztekus perorālai antacīdai suspensijai, kas satur magnija un alumīnija hidroksīdu, samazināja atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrāciju plazmā par apmēram 35%, tomēr ZBL holesterīna līmeņa pazeminājumu tas neietekmēja.

Varfarīns

Atorvastatīna un varfarīna vienlaikus lietošana pirmajās ārstēšanās dienās izraisīja nelielu protrombīna laika samazinājumu, kas normalizējās 15 dienu laikā, turpinot atorvastatīna terapiju. Tomēr pacienti, kuri lieto varfarīnu, rūpīgi jākontrolē, ja terapijā tiek pievienots Atoris.

Fenazons

Atorvastatīna un fenazona multiplu devu līdztekus lietošana maz ietekmēja vai vispār neietekmēja fenazona klīrensu.

Cimetidīns

Mijiedarbības pētījumā ar cimetidīnu un atorvastatīnu mijiedarbība netika novērota.

Amlodipīns

Zāļu mijiedarbības pētījumā ar veseliem pacientiem 80 mg atorvastatīna lietošana kopā ar 10 mg amlodipīna pastiprināja atorvastatīna iedarbību par 18%.

Citi

Klīniskos pētījumos, kuros atorvastatīns ordinēts kopā ar hipotensīviem līdzekļiem vai hipoglikēmiskiem līdzekļiem, netika novērota nekāda klīniski nozīmīga mijiedarbība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Atoris ir kontrindicēts grūtniecības un zīdīšanas laikā. Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizmanto piemērotas kontracepcijas metodes. Atorvastatīna lietošanas drošums grūtniecības un zīdīšanas laikā pagaidām nav pierādīts.

Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēts, ka HMG-CoA reduktāzes inhibitori var ietekmēt embrija un augļa attīstību. Žurkām, kas pastāvīgi saņēma atorvastatīnu devā, lielākā par 20 mg/kg dienā (klīniskā sistēmiskā ekspozīcija), dzima mazuļi ar samazinātu postnatālo dzīvotspēju un aizkavējās žurku mazuļu attīstība.

Žurku mātītēm atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija plazmā ir vienāda ar to koncentrāciju pienā. Vai medikaments un tā metabolīti izdalās mātes pienā cilvēkam, nav zināms.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Atoris praktiski neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Visbiežākās blakusparādības galvenokārt ir gastrointestinālas, tai skaitā, aizcietējums, vēdera uzpūšanās, dispepsija, sāpes vēderā, un parasti, turpinot ārstēšanos, tās izzūd.

Mazāk par 2% pacientu izslēgti no klīniskiem pētījumiem sakarā atorvastatīna izraisītām blakusparādībām.

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

Konstatēto blakusparādību biežums sadalīts šādās gradācijās: bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) un ļoti reti ($\leq 1/10\ 000$).

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

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

Retāk: anoreksija, vemšana.

Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi

Retāk: trombocitopēnija.

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži: alerģiskas reakcijas.

Ļoti reti: anafilakse.

Endokrīnās sistēmas traucējumi

Retāk: alopecija, hiperglikēmija, hipoglikēmija, pankreatīts.

Psihiskie traucējumi

Bieži: bezmiegs.

Retāk: amnēzija.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvassāpes, reibonis, parestēzija, hipoestēzija.

Retāk: perifēra neiropātija.

Ļoti reti: disgēzija.

Acu bojājumi

Ļoti reti: redzes traucējumi.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Reti: hepatīts, holestatiska dzelte.

Ļoti reti: aknu mazspēja.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: izsitumi uz ādas, nieze.

Retāk: nātrene.

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

Ausu un labirinta bojājumi

Retāk: troksnis ausīs.

Ļoti reti: dzirdes zudums.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: mialģija, artralģija.

Retāk: miopātija, muskuļu krampji

Reti: miozīts, rabdomiolīze.

Ļoti reti: cīpslas plīsums.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Retāk: impotence.

Ļoti reti: ginekomastija.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: astēnija, sāpes krūtīs, perifēra tūska.

Retāk: savārgums, pieņemšanās svarā.

Izmeklējumi

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

Kreatinīnfosfokināzes (KFK) līmeņa pieaugums serumā, kas vairāk nekā 3 reizes pārsniedza normas augšējo robežu, klīniskajos pētījumos novērots 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, kuri saņēma Atoris. (skatīt apakšpunktu 4.4).

Saistībā ar dažu statīnu lietošanu ziņots par šādām blakusparādībām:

- miega traucējumi, tostarp bezmiegs un murgi,
- atmiņas zudums,
- seksuāla disfunkcija
- depresija,
- atsevišķi intersticiālas plaušu slimības gadījumi, īpaši, ja statīnu terapija bijusi ilgstoša (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.9. Pārdozēšana

Atoris 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: HMG-CoA reduktāzes inhibitors, 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 – 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).

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, 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 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, vienlaikus vairāk vai mazāk paaugstinot ABL holesterīna un apolipoproteīna A1 līmeni.

Atbildreakcija uz devu pacientiem ar primāru hiperholesterinēmiju

Atorvastatīna deva (mg)	N	Kopējais H (%)	ZBL-H (%)	Apo B (%)	TG (%)	ABL-H (%)
Placebo	12	5	8	6	-1	-2
10	11	-30	-41	-34	-14	4
20	10	-35	-44	-36	-33	12
40	11	-38	-50	-41	-25	-3
80	11	-46	-61	-50	-27	3

Pielāgotās vidējās % izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli

Šie rezultāti nav pretrunā ar tiem, kas iegūti par pacientiem ar heterozigotisku pārmantotu hiperholesterinēmiju, ar nepārmantotām hiperholesterinēmijas formām un jaukta tipa hiperlipidēmiju, tostarp arī par pacientiem ar insulīnneatkarīgu cukura diabētu.

Ir apstiprinājies, ka kopējā H, ZBL-H un B apolipoproteīna koncentrācijas pazemināšanās samazina kardiovaskulāru traucējumu un kardiovaskulāras mirstības risku. Atorvastatīna lietošanas laikā novērojamās mirstības un saslimstības pētījumi vēl nav pabeigti.

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, dubult-aklā, multicentru, kontrolētā klīniskā pētījumā 502 pacientiem IVUS tika veikta pētījumu uzsākot un pēc 18 mēnešiem. Atorvastatīna grupā (n=253) ateroskleroze nebija progresējusi.

Ateromas kopējā tilpuma vidējās izmaiņas procentuāli (primārais pētījuma kritērijs) salīdzinot ar pētījuma sākumu bija – 0,4% (p=0,98) atorvastatīna grupā un + 2,7% (p=0,001) pravastatīna grupā (n=249). Salīdzinot ar pravastatīnu, atorvastatīna efekts bija statistiski ticams (p=0,02).

Šajā pētījumā netika novērtēta intensīvās lipīdus pazeminošas terapijas ietekme uz kardiovaskulāriem raksturlielumiem (piemēram, revaskularizācijas nepieciešamība, nefatāls miokarda infarkts, koronāra nāve).

Atorvastatīna grupā ZBL holesterīna pazeminājums bija vidēji līdz 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl

± 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 zemākām zāļu devām.

Drošības 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.

Heterozigotiska pārmantota hiperholesterinēmija bērnu vecuma pacientiem

Dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā, kam sekoja atklāta fāze, 187 zēni un meitenes, kurām bija sākušās menstruācijas (vecumā no 10 līdz 17 gadiem, vidējais vecums – $14,1$ gadi) ar heterozigotisku pārmantotu hiperholesterinēmiju vai smagu hiperholesterinēmiju tika randomizēti iedalīti 26 nedēļas ilgai atorvastatīna ($n = 140$) vai placebo lietošanai ($n = 47$) un pēc tam visi šie bērni 26 nedēļas saņēma atorvastatīnu. Šī pētījuma iekļaušanas kritēriji bija 1) ZBL-H koncentrācija pētījuma sākumā $\geq 4,91 \text{ mmol/l}$ vai 2) ZBL-H koncentrācija pētījuma sākumā $\geq 4,14 \text{ mmol/l}$ un pozitīva ģimenes anamnēze attiecībā uz pārmantotu hiperholesterinēmiju vai dokumentēta agrīna kardiovaskulāra slimība pirmās vai otrās pakāpes radniekam. Pētījuma sākumā vidējā ZBL-H koncentrācija bija $5,65 \text{ mmol/l}$ (robežās no $3,58$ līdz $9,96 \text{ mmol/l}$) atorvastatīna grupā, salīdzinot ar $5,95 \text{ mmol/l}$ (robežās no $4,14$ līdz $8,39 \text{ mmol/l}$) placebo grupā. Pirmo 4 nedēļu laikā atorvastatīna deva bija 10 mg vienu reizi dienā un, ja ZBL-H koncentrācija bija augstāka par $3,36 \text{ mmol/l}$, tā tika pakāpeniski palielināta līdz 20 mg . Ar atorvastatīnu ārstēto pacientu, kuriem pēc dubultmaskētās fāzes $4.$ nedēļas deva bija pakāpeniski jāpalielina līdz 20 mg , skaits bija 80 ($57,1\%$).

Dubultmaskētās fāzes $26.$ nedēļas laikā atorvastatīns ievērojami pazemināja kopējā H, ZBL-H, triglicerīdu un B apolipoproteīna koncentrāciju plazmā (skatīt 2. tabulu).

2. TABULA. Atorvastatīna lipīdu koncentrāciju pazeminošā iedarbība pusaugu zēniem un meitenēm ar heterozigotisku pārmantotu hiperholesterinēmiju (vidējās procentuālās izmaiņas ārstēt paredzētajā populācijā, salīdzinot stāvokli pētījuma sākumā un beigās)						
DEVA	N	Kopējais H	ZBL-H	ABL-H	TG	Apo B
Placebo	47	-1,5	-0,4	-1,9	1,0	0,7
Atorvastatīns	140	-31,4	-39,6	2,8	-12,0	-34,0

26 nedēļas ilgās dubultmaskētās fāzes laikā vidējā sasniegtā ZBL-H koncentrācija bija $3,38 \text{ mmol/l}$ (robežās no $1,81$ līdz $6,26 \text{ mmol/l}$) atorvastatīna grupā, salīdzinot ar $5,91 \text{ mmol/l}$ (robežās no $3,93$ līdz $9,96 \text{ mmol/l}$) placebo grupā.

Šī ierobežotā kontrolētā pētījuma laikā netika konstatēta ietekme uz zēnu augšanu un dzimumnobriešanu, kā arī uz menstruāciju ilgumu meitenēm. Atorvastatīns nav pētīts, kontrolētos klīniskos pētījumos iekļaujot pacientus pirmspubertātes vecumā vai pacientus, kuri

jaunāki par 10 gadiem. Kontrolētos pētījumos ar bērniem par 20 mg lielāku devu efektivitāte un lietošanas drošība nav pētīta. Bērnībā veiktas atorvastatīna terapijas ilgtermiņa efektivitāte, lai samazinātu pieaugušo mirstību un saslimstību, nav noteikta.

Kardiovaskulārās slimības profilakse

Atorvastatīna ietekme uz fatālu un nefatālu koronāro sirds slimību (KSS) vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, 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 $TG \leq 6.5$ mmol/l (251 mg/dl). Visiem pacientiem bija vismaz 3 iepriekš definēti riska faktori: vīrieša dzimums, vecums ≥ 55 gadi, smēķēšana, cukura diabēts, SKS pirmās pakāpes radniekam, $TG: ABL-H > 6$, perifēro asinsvadu slimība, kreisā ventrikula hipertrofija, pārciests cerebrovaskulārs gadījums, specifiskas EKG pārmaiņas, proteinūrija/ albuminūrija. Ne visiem pacientiem bija augsts pirmreizēja kardiovaskulāra atgadījuma risks.

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

Absolūtā un relatīvā riska samazinājums atorvastatīna ietekmē bija šāds:

Notikums	Relatīvā riska samazinājums (%)	Notikumu skaits (atorvastatīns vs. placebo)	Absolūtā riska samazinājums ms^{-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 galaiznākuma (fatālas KSS + nefatāla MI) iestāšanos ar amlodipīnu ārstētiem pacientiem (HR 0,47 (0,32–0,69) $p=0,00008$), turpretim ar atenololu ārstēto pacientu grupā tas nenotika (HR 0,83 (0,59–1,17), $p=0,287$). Atorvastatīna ietekme uz fatālu un nefatālu kardiovaskulāro slimību vērtēta arī randomizētā, dubultmaskētā, 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, kam $ZBL-H \leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) un $TG \leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Visiem

pacienti 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 vs placebo)	Absolūtā riska samazinājums ₁ (%)	p
Nozīmīgi kardiovaskulārie notikumi (fatāli un nefatāli AMI, latentī MI, akūta koronāra nāve, nestabilā stenokardija, koronāro artēriju šuntēšana, perkutānā transluminālā koronārā angioplastija, revaskularizācijas, insulti)	37	83 vs. 127	3.2	0.001
MI (fatāli un nefatāli, latentī MI)	42	38 vs. 64	1.9	0.007
Insulti (fatāli un nefatāli)	48	21 vs. 39	1.3	0.0163

¹Pēc 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 koronāra 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 80mg atorvastatīna vai placebo efekts 4731 pacientam bez koronārās sirds slimības anamnēzē, kuri pēdējo 6 mēnešu laikā pārcietuši insultu vai pārejošu 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 133mg/dl (3,4mmol/l). Vidējais ZBL-C, saņemot atorvastatīnu, bija 73mg/dl (1,9mmol/l), bet lietojot placebo – 129mg/dl (3,3mmol/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 80mg 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, kas 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), vienlaikus 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, kas 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).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Atorvastatīns pēc perorālas ievadīšanas 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.

Izplatība

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

Metabolisms

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.

Izdalīšanās

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.

Īpašas pacientu grupas

- Gados vecāki cilvēki: Veseliem, 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.
- Bērni: Par atorvastatīna farmakokinētiku bērniem nav datu.
- 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 mazspēja: Nieru slimība neietekmē ne atorvastatīna koncentrāciju plazmā, ne atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu iedarbību uz lipīdiem.
- Aknu mazspēja: 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).

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Atorvastatīns žurkām nebija kancerogēns. Maksimālā pārbaudītā deva 63 reizes pārsniedza augstāko devu cilvēkam (80 mg dienā), rēķinot pēc mg/kg ķermeņa svara, un 8-16 reizes, ja rēķina pēc $AUC_{(0-24)}$, kas noteikts kopējai inhibējošai aktivitātei. 2 gadus ilgā pētījumā pelēm novērots, ka maksimālā deva izraisa hepatocelulārās adenomas biežuma pieaugumu tēviņiem un hepatocelulārās karcinomas biežuma pieaugumu mātītēm; maksimālā testētā deva, rēķinot mg/kg ķermeņa svara, 250 reizes pārsniedza maksimālo devu cilvēkam. Sistēmiskā ekspozīcija, salīdzinot pēc $AUC_{(0-24)}$, bija no 6 līdz 11 reizēm lielāka. 4 *in vitro* pārbaudēs gan ar, gan bez metaboliskas aktivācijas un 1 *in vivo* pārbaudē atorvastatīnam neizpauzās ne mutagēns, ne klastogēns potenciāls. Pētījumos ar dzīvniekiem atorvastatīns, ievadīts līdz 175 mg/kg dienā tēviņiem un līdz 225 mg/kg dienā mātītēm, dzīvnieku auglīgumu neietekmēja un nebija teratogēns.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Atoris 10 mg, Atoris 20 mg:

Povidons, nātrijs laurilsulfāts, kalcija karbonāts, mikrokristāliska celuloze, laktozes monohidrāts, kroskarmelozes nātrijs sāls, magnija stearāts, polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), makrogols 3000, talks.

Atoris 40 mg:

Povidons, nātrijs laurilsulfāts, kalcija karbonāts, mikrokristāliska celuloze, laktozes monohidrāts, kroskarmelozes nātrijs sāls, krospovidons, magnija stearāts, hidroksipropilmetilceluloze, titāna dioksīds (E171), makrogols 400.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas apstākļi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteri (OPA/AL/PVH- Al folija): 30 apvalkotās tabletes kastītē.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Īpašu prasību nav.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

10 mg: 03-0362

20 mg: 03-0363

40 mg: 05-0169

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10 mg, 20 mg: 24.10.2003./23.10.2008.

40 mg: 07.06.2005./06.06.2010.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2010. gada maijā