

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ATORVASTATIN ACTAVIS 10 mg apvalkotās tabletes

ATORVASTATIN ACTAVIS 20 mg apvalkotās tabletes

ATORVASTATIN ACTAVIS 40 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena apvalkotā tablete satur 10 mg, 20 mg vai 40 mg atorvastatīna (*Atorvastatinum*) atorvastatīna kalcijs sāls veidā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

10 mg: baltas, apaļas, abpusēji izliektas, 7 mm, apvalkotās tabletes.

20 mg baltas, apaļas, abpusēji izliektas, 9 mm, apvalkotās tabletes.

40 mg baltas, ovālas, abpusēji izliektas, 8,2x17 mm, apvalkotās tabletes.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hiperholesterinēmija

Atorvastatin Actavis lieto kā piedevu diētas maiņai, lai pazeminātu pārāk augstu kopējā holesterīna, ZBL holesterīna, apolipoproteīna B vai triglicerīdu līmeni plazmā pacientiem ar primāro hiperholesterinēmiju, pārmantoto hiperholesterinēmiju 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.

Kombinētā terapijā vienlaicīgi ar, piemēram, citiem ZBL holesterīnu samazinošiem līdzekļiem vai arī, ja nav panākts vēlams citu pasākumu efekts, lai samazinātu kopējo holesterīna un ZBL holesterīna līmeni pārmantotās hiperholesterinēmijas homozigotās formas pacientiem.

Kardiovaskulārās slimības profilakse

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

4.2 Devas un lietošanas veids

Pirms Atorvastatin Actavis lietošanas, pacientam jāievēro standarta holesterīna līmeni pazeminošu diētu un šī diēta jāievēro visas Atorvastatin Actavis terapijas laikā. Devu izvēlas individuāli atkarībā no ZBL holesterīna sākuma līmeņa, terapijas mērķa un pacienta atbildes reakcijas uz terapiju.

Parastā sākumdeva ir 10 mg vienu reizi dienā. Devu pielāgošanu veic ar 4 nedēļu vai vēl garākiem intervāliem. Maksimālā deva ir 80 mg vienu reizi dienā. Dienas deva jālieto visa vienā reizē un to var lietot jebkurā dienas laikā, neatkarīgi no ēdienreizēm.

Pacientiem ar sirds koronāro slimību un pacientiem ar paaugstinātu ishēmisko epizožu risku terapijas mērķis ir panākt, ka ZBL holesterīns ir < 3 mmol/l (jeb <115 mg/dl) un kopējais holesterīns < 5 mmol/l (jeb < 190 mg/dl).

Primārā hiperholesterinēmija un kombinētā (jauktā) hiperlipidēmija

Lielākai daļai pacientu lipīdu kontrolei ir pietiekami 10 mg Atorvastatin Actavis reizi dienā.

Ārstnieciskā iedarbība izpaužas 2 nedēļu laikā, un maksimālais terapeitiskais efekts parasti tiek sasniegts 4 nedēļās. Ilgstošas terapijas laikā iedarbība saglabājas.

Pārmantotās hiperholesterinēmijas heterozigotā forma

Terapija jāsāk ar 10 mg Atorvastatin Actavis reizi dienā. Devu pielāgo individuāli ik pēc 4 nedēļām līdz 40 mg dienā. Pēc tam vai nu devu palielina - maksimāli līdz 80 mg dienā, vai arī 40 mg atorvastatīna devu kombinē ar žultsskābes saistītājiem sveķiem.

Pārmantotās hiperholesterinēmijas homozigotā forma

Klīniskajā pētījumā, kurā bija iekļauti 64 pacienti, no kuriem 46 pacientiem bija homozigota pārmantota hiperholesterinēmija, tika lietotas līdz pat 80 mg devas. Šiem 46 pacientiem ZBL holesterīns samazinājās vidēji par apmēram 21 %.

Pacienti ar homozigotu pārmantotu hiperholesterinēmiju saņēma 10 līdz 80 mg atorvastatīna dienā, papildus citai lipīdus pazeminošai terapijai (piemēram, citiem ZBL holesterīnu samazinošiem līdzekļiem), ja citas terapijas rezultātā netika panākts vēlamais rezultāts.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

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

Kardiovaskulārās slimības profilakse

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

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem Atorvastatin Actavis jālieto ievērojot piesardzību (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2). Atorvastatin Actavis ir kontrindicēts pacientiem ar aktīvu aknu slimību (skatīt apakšpunktu 4.3).

Gados vecāki pacienti

Ieteicamo devu iedarbība un lietošanas drošums pacientiem, vecākiem par 70 gadiem, ir tāds pats kā citiem pieaugušajiem.

Bērni un pusaudži

Lietošana bērniem jāveic ārsta uzraudzībā.

Lietošanas pieredze ar bērniem ir ierobežota, jo aptver nelielu skaitu pacientu (vecumā no 4 līdz 17 gadiem) ar nopietnu hiperlipidēmiju, piemēram, homozigoti pārmantotu hiperholesterinēmiju. Ieteicamā sākumdeva šīs grupas pacientiem ir 10 mg atorvastatīna dienā. Devu var palielināt līdz 80 mg dienā, vadoties pēc atbildes reakcijas un devas panesības. Informācija par drošību attiecībā uz nobriešanu šajā pacientu grupā nav izvērtēta.

4.3 Kontrindikācijas

Atorvastatin Actavis ir kontrindicēts sekojošos gadījumos:

- pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.
- pacientiem ar aknu bojājumiem aktīvā fāzē vai ar neskaidras izcelsmes nepārejošu paaugstinātu transamināžu līmeni serumā, vairāk kā trīs reizes pārsniedzot normas augšējo robežu;
- pacientiem ar miopātiju;
- grūtniecēm un mātēm, kas zīda bērnu ar krūti (skatīt apakšpunktu 4.6);
- sievietēm reproduktīvajā vecumā, kuras nelieto piemērotus kontracepcijas līdzekļus (skatīt apakšpunktu 4.6).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ietekme uz aknām

Pirms ārstēšanas sākuma jāveic aknu pārbaudes, un šie rādītāji regulāri jākontrolē arī terapijas laikā. Pacienti, kam rodas jebkādas aknu bojājuma pazīmes vai simptomi, jāveic aknu funkcionālie testi. Pacienti, kam paaugstinās transamināžu līmenis, jānovēro, līdz to vērtība normalizējas. Ja transamināžu līmenis ir paaugstināts vairāk kā trīs reizes ilgāku laiku, ieteicams samazināt Atorvastatin Actavis devu vai pārtraukt terapiju (skatīt apakšpunktu 4.8.). Pacienti, kas pārmērīgi lieto alkoholu un/vai kam ir aknu bojājumi anamnēzē, ārstēšana ar Atorvastatin Actavis jāveic īpaši piesardzīgi.

Insults anamnēzē

Post hoc analizējot insulta apakštipus pacientiem bez koronārās sirds slimības, kuri nesen pārcietuši insultu vai PIL, konstatēts, ka pacientiem, kuriem sāka ārstēšana ar 80 mg atorvastatīna dienā, hemorāģisks insults sastopams biežāk nekā placebo saņēmušo pacientu grupā. Palielināts hemorāģiskā insulta risks sevišķi raksturīgs pacientiem ar agrāk pārciestu hemorāģisko insultu un lakunāru infarktu pirms pētījuma sākuma. 80 mg atorvastatīna riska/ieguvuma attiecība pacientiem ar hemorāģisks insultu un lakunāru infarktu anamnēzē nav noteikta. Pirms terapijas sākuma rūpīgi jāizvērtē hemorāģiska insulta iespējamais 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), mioglobinēmiju un mioglobinūriju, kura var radīt nieru mazspēju.

Pirms terapijas sākuma

Atorvastatīns piesardzīgi jālieto pacientiem ar rabdomiolīzes riska faktoriem. Pirms tiek sāta statīnu terapija, kreatīna fosfokināzes (KFK) līmenis jānosaka šādos gadījumos:

- nieru darbības traucējumi;
- hipotireoīdisms;
- iedzimtas muskuļu slimības personīgi vai ģimenes anamnēzē;
- statīnu vai fibrātu izraisīta muskuļu toksicitāte anamnēzē;
- aknu darbības traucējumi anamnēzē un/vai pārmērīga alkohola lietošana;
- pacientiem, kas vecāki par 70 gadiem, pārbaudes nepieciešamība jāapsver, vadoties no rabdomiolīzes riska faktoru esamības.

Šajos gadījumos ārstēšanas risks būtu rūpīgi jāapsver attiecībā pret iespējamo ieguvumu un ieteicama rūpīga klīniskā novērošana. Ja KFK līmenis sākumā ir būtiski paaugstināts (vairāk kā 5 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu), terapiju nevajadzētu uzsākt.

Kreatīna fosfokināzes (KFK) mērījumi

KFK vērtības nevajadzētu noteikt pēc smagas nodarbes vai jebkura ticama alternatīva KFK palielinājuma iemesla gadījumā, kas padara šo mērījumu interpretāciju sarežģītu. Ja KFK līmenis sākumā ir būtiski paaugstināts (vairāk kā 5 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu), mērījums būtu jāatkārto pēc 5 – 7 dienām, lai apstiprinātu rezultātus.

Terapijas laikā

- Pacientam jāpaskaidro, ka svarīgi ir nekavējoties ziņot par muskuļu sāpēm, krampjiem vai vājumu, īpaši, ja šos simptomus pavada apātija un drudzis.

- Ja šādi simptomi rodas atorvastatīna lietošanas laikā, pacientam jānosaka KFK līmenis un, ja tas ir būtiski paaugstināts (vairāk kā 5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu), ārstēšana jāpārtrauc.
- Ja muskuļu simptomi ir smagi un rada diskomfortu, jāapsver terapijas pārtraukums arī tad, ja KFK līmenis pārsniedz normas augšējo robežu mazāk kā piecas reizes.
- Ja simptomi izzūd un KFK atgriežas normas robežās, var apsvērt tālāku atorvastatīna vai cita statīna lietošanu ar minimālo devu un uzmanīgi novērojot pacienta stāvokli.
- Ja būtiski paaugstinās KFK līmenis (vairāk kā 10 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu) vai ir aizdomas par rabdomiolīzi vai arī tā tiek diagnosticēta, atorvastatīna lietošana jāpārtrauc.

Rabdomiolīzes risks, lietojot atorvastatīnu, ir augstāks, ja vienlaikus tiek lietoti šādi līdzekļi: ciklosporīns, eritromicīns, klaritromicīns, itrakonazols, ketokonazols, nefazodons, niacīns, gemfibrozils, citi fibrāti un HIV proteāzes inhibitori. Miopātijas risku var palielināt arī vienlaicīga atorvastatīna un ezetimība lietošana. Ja iespējams, šo zāļu vietā jāizvēlas alternatīvi (bez mijiedarbības) terapijas līdzekļi. Gadījumos, kad nepieciešama šo zāļu lietošana vienlaicīgi ar atorvastatīnu, rūpīgi jāapsver ieguvums no šādas kombinētas terapijas un tās iespējamais risks. Pacientiem, kuri lieto zāles, kas paaugstina atorvastatīna koncentrāciju plazmā, ieteicams nozīmēt mazāku atorvastatīna sākuma devu. Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto ciklosporīnu, klaritromicīnu un itrakonazolu, jāizvēlas mazāka atorvastatīna maksimālā deva (skatīt apakšpunktu 4.5).

Intersticiāla plaušu slimība

Saistībā ar dažiem statīniem, it īpaši ilgstošas lietošanas gadījumā, ziņots par atsevišķiem intersticiālas plaušu slimības gadījumiem (skatīt apakšpunktu 4.8). Iespējamie simptomi ir elpas trūkums, neproduktīvs klepus un vispārējā veselības stāvokļa pasliktināšanās (nogurums, ķermeņa masas samazināšanās un drudzis). Ja pastāv aizdomas, ka pacientiem ir intersticiāla plaušu slimība, jāpārtrauc terapija ar statīniem.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ja vienlaicīgi HMG CoA reduktāzes inhibitoriem tiek lietots ciklosporīns, fibrāti, makrolīdu antibiotikas, ieskaitot eritromicīnu, azolu grupas pretsēnīšu līdzekļi, HIV proteāzes inhibitori vai niacīns, paaugstinās miopātijas risks un ļoti retos gadījumos, tas novedis pie rabdomiolīzes ar nieru mazspēju mioglobinūrijas dēļ. Gadījumos, kad nepieciešama šo zāļu lietošana vienlaicīgi ar atorvastatīnu, rūpīgi jāapsver ieguvums no šādas kombinētas terapijas un tās potenciālais risks. Pacientiem, kuri lieto zāles, kas palielina atorvastatīna koncentrāciju plazmā, ieteicama mazāka atorvastatīna sākuma deva. Ciklosporīna, klaritromicīna vai itrakonazola lietošanas gadījumā, ieteicama mazāka atorvastatīna maksimālā deva un šie pacienti atbilstoši klīniski jānovēro (skatīt apakšpunktu 4.4).

Transportieru inhibitori: Atorvastatīns un tā metabolīti ir OATP1B1 transportieru substrāti. Vienlaicīga 10 mg atorvastatīna lietošana ar 5,2 mg/kg/d ciklosporīnu, 7,7 reizes palielināja atorvastatīna iedarbību. Gadījumos, kad ir nepieciešama atorvastatīna lietošana vienlaicīgi ar ciklosporīnu, atorvastatīna deva nedrīkst būt lielāka par 10 mg.

Citohroma P450 3A4 inhibitori: Atorvastatīnu metabolizē citohroms P450 3A4. Ja atorvastatīnu 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 līdzekļiem var izraisīt atorvastatīna koncentrācijas pieaugumu plazmā, tādēļ jābūt īpaši piesardzīgiem, ja atorvastatīnu lieto kopā ar šādiem zāļu līdzekļiem (skatīt apakšpunktu 4.4).

Eritromicīns, klaritromicīns: Zināms, ka eritromicīns un klaritromicīns ir citohroma P450 3A4 inhibitori. Vienlaicīgi lietojot 80 mg atorvastatīna vienu reizi dienā un eritromicīnu (500 mg četras reizes dienā), par 33 % palielinājās kopējā atorvastatīna aktivitāte. Vienlaicīgi lietojot 10 mg atorvastatīna vienu reizi dienā un klaritromicīnu (500 mg divas reizes dienā), 3,4 reizes palielinājās atorvastatīna iedarbība. Gadījumos, kad vienlaicīgi jālieto klaritromicīns un atorvastatīns, jāizvēlas mazākas atorvastatīna balstdevas. Devām pārsniedzot 40 mg, šiem pacientiem nepieciešama regulāra klīniska novērošana.

Itrakonazols: Vienlaicīgi lietojot 20 -40 mg atorvastatīna un 200 mg itrakonazola dienā, atorvastatīna iedarbība palielinājās 1,5 – 2,3 reizes. Gadījumos, kad ir nepieciešama atorvastatīna lietošana vienlaicīgi ar itrakonazolu, ieteicams lietot mazākas atorvastatīna balstdevas. Devām pārsniedzot 40 mg, šiem pacientiem nepieciešama regulāra klīniska novērošana.

Proteāzes inhibitori: Līdztekus lietojot atorvastatīnu un proteāzes inhibitorus, kas ir zināmi P450 3A4 inhibitori, novērota atorvastatīna koncentrācijas paaugstināšanās plazmā.

Diltiazēma hidrohlorīds: Vienlaicīgi lietojot 40 mg atorvastatīna un 240 mg diltiazēma, par 51 % palielināja atorvastatīna iedarbību. Diltiazēma terapijas sākumā vai arī mainot devu šie pacienti klīniski rūpīgi jānovēro.

Ezetimibs: Ezetimiba lietošana monoterapijā ir saistīta ar miopātiju. Tādēļ, lietojot ezetimibu kombinācijā ar atorvastatīnu, miopātijas risks var būt lielāks.

Greipfrūtu sula: Satur vienu vai vairākus CYP3A4 inhibitorus, un tas var paaugstināt P450 3A4 metabolizēto zāļu līdzekļu līmeni plazmā. Pēc 240 ml greipfrūtu sulas izdzeršanas par 37 % pieauga atorvastatīna AUC un par 20,4 % samazinājās tā aktīvā ortohidroksimetabolīta AUC. 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. Atorvastatin Actavis lietošanas laikā nav ieteicams dzert daudz greipfrūtu sulas.

Citohroma P450 3A4 inducētāji: Vienlaicīga atorvastatīna lietošana ar P450 3A4 inducētājiem (piemēram, efavirenzu, rifampicīnu, asinszāli (*Hypericum perforatum*)) var izraisīt dažādu atorvastatīna plazmas koncentrācijas samazinājumu. Sakarā ar rifampicīna divējādo mijiedarbības mehānismu (citohroma P450 3A4 indukcija un hepatocītu piesaistes transportsistēmas OATP1B1 inhibīcija) ieteicams atorvastatīnu lietot vienlaicīgi ar rifampicīnu, jo novērots, ka lietojot atorvastatīnu vēlāk – pēc rifampicīna lietošanas – atorvastatīna koncentrācija plazmā ir ievērojami mazāka.

Verapamils un amiodarons: Mijiedarbības pētījumi ar atorvastatīnu un verapamilu vai amiodaronu nav veikti. Kā verapamils, tā arī amiodarons inhibē CYP 3A4 aktivitāti, un to lietošana vienlaicīgi ar atorvastatīnu var pastiprināt atorvastatīna iedarbību.

Vienlaicīga citu zāļu lietošana

Gemfibrozils/fibrāti: Fibrātu lietošana monoterapijā ir saistīta ar miopātiju. Atorvastatīna inducētas miopātijas risku var palielināt vienlaicīga fibrātu lietošana. Vienlaicīgi lietojot 600 mg gemfibrozila divas reizes dienā, atorvastatīna iedarbība palielinājās par 24 %.

Digoksīns: Ilgstošas un vienlaicīgas digoksīna un 10 mg (dienā) atorvastatīna lietošana neietekmē digoksīna koncentrāciju plazmā līdzsvara stāvoklī. Turpretim, lietojot vienlaicīgi

digoksīnu un 80 mg atorvastatīna dienā, digoksīna koncentrācija plazmā pieauga par aptuveni 20 %. Šīs mijiedarbības pamatā var būt membrānas transportproteīna P glikoproteīna inhibīcija. Pacienti, kuri lieto digoksīnu, rūpīgi jānovēro.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi: Vienlaicīga atorvastatīna un perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošana izraisa noretisterona un etinilestradiola koncentrācijas palielināšanos plazmā. Šī koncentrācijas palielināšanās jāņem vērā, izvēloties perorālo kontracepcijas līdzekļu devas.

Kolestipols: Vienlaicīgi lietojot kolestipolu un atorvastatīnu, atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu līmenis plazmā bija zemāks (apmēram par 25 %). Tomēr lipīdu līmeni pazeminošais efekts, vienlaicīgas kolestipola un atorvastatīna lietošanas gadījumā, bija lielāks nekā tad, ja šos līdzekļus lietoja atsevišķi.

Antacīdi: Vienlaicīga atorvastatīna un perorālo antacīdu šķidrās formas, 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: Vienlaicīga atorvastatīna un varfarīna lietošana pirmajās terapijas dienās izraisīja nelielu protrombīna laika samazinājumu, kas normalizējās 15 dienu laikā. Tomēr pacienti, kuri lieto varfarīnu, rūpīgi jākontrolē, ja terapijā tiek pievienots atorvastatīns.

Fenazons: Vienlaicīga atorvastatīna un fenazona lietošana nedaudz ietekmēja vai vispār neietekmēja fenazona klīrensu.

Cimetidīns: Vienā mijiedarbības pētījumā ar cimetidīnu un atorvastatīnu mijiedarbība netika novērota.

Amlodipīns: Zāļu mijiedarbības pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem 80 mg atorvastatīna lietošana vienlaicīgi ar 10 mg amlodipīna pastiprināja atorvastatīna iedarbību par 18 %.

Citi: Klīniskos pētījumos, kuros atorvastatīns tika lietots kopā ar hipotensīviem līdzekļiem vai hipoglikēmiskiem līdzekļiem, netika novērota nekāda klīniski nozīmīga mijiedarbība.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Atorvastatīns kontrindicēts grūtniecības un zīdīšanas laikā (skatīt apakšpunktu 4.3). Sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīvi kontraceptīvie līdzekļi.

Atorvastatīna lietošanas drošums grūtniecības un zīdīšanas laikā līdz šim nav pierādīts (skatīt apakšpunktu 4.3).

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka HMG CoA reduktāzes inhibitori var ietekmēt embrija vai augļa attīstību. Lietojot šo līdzekli žurku mātiņēm devā, kas pārsniedza 20 mg/kg dienā (klīnisku sistēmisku devu veidā), tika kavēta mazuļu attīstība un pasliktinājās postnatālie izdzīvošanas rādītāji.

Žurkām tika konstatēta praktiski vienāda atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija pienā un plazmā. Nav zināms, vai atorvastatīns un tā aktīvie metabolīti izdalās mātes pienā cilvēkiem (skatīt apakšpunktu 5.3).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Atorvastatīnam piemīt niecīga ietekme uz spējām vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Biežākās sagaidāmās blakusparādības ir gremošanas traucējumi, tai skaitā, aizcietējums, meteorisms, dispepsija, sāpes vēderā, galvassāpes, kas turpinot ārstēšanu, mazinājās.

No klīniskajiem pētījumiem nevēlamo blakusparādību dēļ, kas saistītas ar atorvastatīna lietošanu, izslēgti mazāk kā 2 % pacientu.

Pēc klīnisko pētījumu datiem un pēcreģistrācijas ziņojumiem izveidots sekojošs blakusparādību uzskaitījums.

Konstatēto blakusparādību biežums ir sekojošs: ļoti bieži ($>1/10$), bieži ($\geq 1/100$, $<1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ $<1/100$), reti ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), ļoti reti ($<1/10\ 000$).

Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi

Retāk: trombocitopēnija.

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži: paaugstināta jutība.

Ļoti reti: anafilakse.

Endokrīnās sistēmas traucējumi

Retāk: alopēcija, hiper- vai hipoglikēmija, pankreatīts.

Psihiskie traucējumi

Bieži: bezmiegs.

Retāk: amnēzija.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvassāpes, reibonis, parestēzija, hipostēzija.

Retāk: perifēra neiropātija.

Ļoti reti: garšas sajūtu traucējumi.

Acu bojājumi

Ļoti reti: redzes traucējumi.

Ausu un labirinta bojājumi

Retāk: tinnīts (troksnis ausīs).

Ļoti reti: dzirdes zudums.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Reti: hepatīts, holestātiska dzelte.

Ļoti reti: aknu mazspēja.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

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

Retāk: anoreksija, vemšana.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: izsitumi, nieze.

Retāk: nātrene.

Ļoti reti: angioneirotiskā tūska, bulloza ekzantēma (tostarp *Erythema multiforme*, Stīvensa-

Džonsona sindroms un toksiskā epidermālā nekrolīze).

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: mialģija, artralģija.

Retāk: miopātija.

Reti: miozīts, rabdomiolīze, muskuļu krampji.

Ļoti reti: cīpslas plīsums.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Retāk: impotence.

Ļoti reti: ginekomastija.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: Nogurums, sāpes krūškurvī, muguras sāpes, perifēra tūska, astēnija.

Retāk: savārgums, pieņemšanās svarā.

Izmeklējumi

Tāpat kā lietojot citus HMG CoA reduktāzes inhibitorus, ar atorvastatīnu ārstētiem pacientiem konstatēts paaugstināts transamināžu līmenis serumā. Šīs izmaiņas parasti bija viegli izteiktas un pārejošas, un neradīja vajadzību pārtraukt ārstēšanu. Klīniski būtiska seruma transamināžu līmeņa paaugstināšanās (vairāk nekā 3 reizes pārsniedza normas augšējo robežu) tika novērota 0,8 % pacientu, kas tika ārstēti ar atorvastatīnu. Šī paaugstināšanās bija atkarīga no devas un atgriezeniska visiem pacientiem.

Klīniskajos pētījumos ar atorvastatīnu paaugstinātu seruma kreatīna fosfokināzes (KFK) līmeni (vairāk nekā 3 reizes pārsniedza normas augšējo robežu) novēroja 2,5 % pacientu, kas ir līdzīgi, kā citiem HMG CoA reduktāzes inhibitoriem. Vērtības, kas vairāk kā desmit reizes pārsniedza normas robežu, novēroja 0,4 % pacientu, kas lietoja atorvastatīnu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Saistībā ar dažu statīnu lietošanu ziņots par sekojošām blakusparādībām:

- miega traucējumi, tai skaitā nakts murgi;
- atmiņas zudums;
- seksuāla disfunkcija;
- depresija;
- atsevišķi intersticiālas plaušu slimības gadījumi, it īpaši ilgstošas terapijas gadījumā (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Atorvastatīna pārdozēšanas gadījumā nav specifiskas terapijas. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jāveic simptomātiska ārstēšana un, ja nepieciešams, jāizmanto papildu terapija. Jānovēro aknu darbība un jākontrolē KFK līmenis serumā. Nav sagaidāms, ka hemodialīze palīdzēs ātrāk izvadīt atorvastatīnu, jo tas ievērojami saistās ar plazmas olbaltumvielām.

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, to skaitā holesterīna, priekštecī. Aknās triglicerīdi un holesterīns tiek

iekļauti L₁ZBL (ļoti zema blīvuma lipoproteīnu) struktūrā, kuri nonāk asinīs un tiek transportēti uz perifērajiem audiem. No L₁ZBL veidojas ZBL zema (blīvuma lipoproteīni), kas tiek katabolizēti galvenokārt ar receptoru starpniecību, kuriem piemīt augsta afinitāte pret ZBL receptoriem.

Atorvastatīns pazemina holesterīna līmeni plazmā un lipoproteīnu līmeni serumā, inhibējot HMG-CoA reduktāzi un holesterīna sintēzi aknās. Atorvastatīns palielina aknu ZBL receptoru skaitu uz šūnu virsmas aknās, 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 ievērojami samazina ZBL holesterīna daudzumu arī homozigotās pārmantotās hiperholesterinēmijas pacientiem, kas līdz šim nav reaģējuši uz lipīdus samazinošu terapiju.

Devas efektivitātes pētījums liecina, ka atorvastatīns samazina kopējo holesterīna daudzumu (par 30 - 46 %), ZBL holesterīna daudzumu (par 41 – 60 %), apolipoproteīna B daudzumu (par 34 – 50 %) un triglicerīdu daudzumu (par 14 – 33 %), vienlaikus mainīgā apmērā paaugstinot ABL holesterīna un apolipoproteīna A1 līmeni. Šie rezultāti attiecināmi arī uz pacientiem ar pārmantotu heterozigotu hiperholesterinēmiju, nepārmantotām hiperholesterinēmijas formām un jauktu hiperlipidēmiju, tostarp pacientiem ar neinsulinējamu cukura diabētu.

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

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, dubultklā, 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 kardiovaskulārajiem galapunktiem (piemēram, revaskularizācijas nepieciešamība, neletāls miokarda infarkts, koronāra nāve).

Atorvastatīna grupā ZBL holesterīna pazeminājums bija vidēji līdz 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) salīdzinot ar rādītājiem pētījumu uzsākot - 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28). Pravastatīna grupā ZBL holesterīns vidēji tika samazināts līdz 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) salīdzinot ar rādītājiem pētījumu uzsākot - 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 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 ABL holesterīna līmeni palielināja vidēji par 2,9 % (pravastatīns: + 5,6 %, p=nav ticams). Atorvastatīna grupā c-reaktīvās olbaltumvielas (CRO) vidēji samazinājās par 36,4 % salīdzinājumā ar 5,2 % pravastatīna grupā (p<0,0001).

Pētījuma rezultāti tika iegūti lietojot 80 mg lielu atorvastatīna devu. Tādēļ, tos nevar attiecināt uz mazākām zāļu devām.

Drošības un panesamības profili abās terapijas grupās bija salīdzināmi.

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 gadījumu profilaksi nav zināma.

Akūts koronārā slimība

MIRACL (*Early Recurrent Ischaemic Events in Acute coronary Syndromes*) pētījumā izvērtēta 80 mg liela atorvastatīna deva 3086 pacientiem (atorvastatīns n=1538; placebo n=1548) ar akūtu koronāro slimību, tai skaitā nestabilu stenokardiju vai akūts miokarda infarkts bez Q zoba). Terapija tika uzsākta akūtajā fāzē pēc hospitalizācijas un tā tika turpināta 16 nedēļas ilgi. Terapija ar 80 mg atorvastatīnu dienā samazināja kombinētā primārā galarezultāta risku par 16 %, kurš definēts kā jebkura cēloņa izraisīta nāve, neletāls akūts miokarda infarkts, atdzīvināšana pēc sirds apstāšanās vai atgriezeniska simptomātiska miokarda išēmija ar objektīvām pazīmēm, kad bija nepieciešama neatliekama hospitalizācija. To veidoja galvenokārt atkārtotas neatliekamas hospitalizācijas gadījumu skaita samazināšanās par 26 % simptomātiskas išēmijas ar objektīvām pazīmēm dēļ (p=0,018). Atšķirības pēc citiem, sekundāriem galarezultātiem nebija statistiski nozīmīgas starp atorvastatīna un placebo grupām (kopumā: placebo – 22,2%, atorvastatīns – 22,4%).

Atorvastatīna drošības profils MIRACL pētījumā neatšķīrās no apakšpunktā 4.8 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 (TG) 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Visiem pacientiem bija ne mazāk kā 3 iepriekš definēti kardiovaskulārā riska faktori: vīrieša dzimums, vecums ≥ 55 gadi, smēķēšana, diabēts, SKS pirmās pakāpes radniekam, TG:ABL-H > 6 , perifēro asinsvadu slimība, kreisā sirds vārstuļa hipertrofija, pārciests cerebrovaskulārs atgadījums, specifiskas EKG pārmaiņas, proteinūrija/albuminūrija. Ne visiem šiem pacientiem bija liels pirmreizēja kardiovaskulāra atgadījuma risks.

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

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
Letāls SKS un 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 atgadījumu aptuvenā skaita starpības vidēji 3,3 gadus ilgā novērošanas periodā. SKS – sirds koronārā slimība, MI – miokarda infarkts.				

Būtiski nesamazinājās kopējā un kardiovaskulārā mirstība (185 pret 212 atgadījumiem, $p=0,17$ un 74 pret 82 atgadījumiem, $p=0,51$). Apakšgrupu analīzē pēc dzimuma (81 % vīriešu, 19 % sievietes) konstatēts labvēlīga atorvastatīna iedarbība vīriešiem, bet ne sievietēm, iespējams, tādēļ, ka sieviešu apakšgrupā novērots neliels atgadījumu skaits. Vispārējā un kardiovaskulārā mirstība skaitliski 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 SKS un neletāls miokarda infarkts) 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 diabēta pacientiem (CARDS – *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) – kurā bija ietverti pacienti ar 2.tipa diabētu vecumā no 54 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 pacientiem bija vismaz 1 no šādiem riska faktoriem: hipertensija, smēķēšanas turpināšana, retinopātija, mikroalbuminūrija vai makroalbuminūrija.

Pacienti vidēji 3,9 gadus lietoja vai nu 10 mg atorvastatīnu 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 izraisīta nāve, nestabila stenokardija, KAŠ, PTKA, revaskularizācijas, insulti)	37 %	83 pret 127	3,2 %	0,001
MI (letāli un neletāli, AMI, 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-holesterīna 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*) izvērtēts 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 vecumā no 21 – 92 gadiem (vidējais vecums – 63 gadi), un ZBL līmenis pētījuma sākumā vidēji bija 3,4mmol/l (133 mg/dl). Vidējais ZBL-holesterīna līmenis, saņemot atorvastatīnu, bija 1,9 mmol/l (73 mg/dl), 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 (jebkāda cēloņa izraisīta) atorvastatīna grupā bija 9,1 % (216/2365), bet placebo grupā – 8,9 % (211/2366).

Post hoc analīzē konstatēts, ka 80 mg atorvastatīna, salīdzinot ar placebo, samazina išēmiskā insulta 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 – 9,57), 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, ir palielināts insulta kopējais risks.

Pacientu apakšgrupā ar agrāk pārciestu hemorāģisko insultu kopējā mirstība (jebkāda cēloņa izraisīta) 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

Absorbciija: Pēc iekšķīgas lietošanas atorvastatīns ātri uzsūcas; maksimālā koncentrācija (C_{max}) plazmā tiek sasniegta pēc 1 - 2 stundām. Absorbcijas apjoms pieaug proporcionāli atorvastatīna devai. Atorvastatīna apvalkoto tablešu biopieejamība, salīdzinot ar šķīdumu, ir 95 – 99 %. Absolūtā biopieejamība ir aptuveni 12 %, un HMG-CoA reduktāzi inhibējošā aktivitāte ir aptuveni 30 %. Zemo sistēmisko pieejamību parasta saista ar presistēmisko klīrensu kuņģa – zarnu trakta gļotādā un/vai tā dēvēto pirmā loka metabolismu aknās.

Izplatība: Atorvastatīna vidējais izplatības tilpums ir aptuveni 38 litri. Ar plazmas olbaltumvielām saistās ≥ 98 % atorvastatīna.

Metabolisms: Atorvastatīns citohroma P450 3A4 ietekmē metabolizējas par orto- un parahidroksilētajiem metabolītiem un dažādiem beta oksidācijas produktiem. Šie savienojumi pēc tam metabolizējas ar glikuronidācijas starpniecību. *In vitro* HMG-CoA reduktāzi

inhibējošā iedarbība orto- un parahidroksilētiem metabolītiem ir tāda pati kā atorvastatīnam. Aptuveni 70 % no kavējošās iedarbības uz HMG-CoA reduktāzi nosaka aktīvie metabolīti.

Izdalīšanās: Atorvastatīns pārsvarā izdalās ar žulti pēc metabolisma aknās un/vai ārpus tām. Neraugoties uz to, zāļu nenotiek ievērojama enterohepātiskā recirkulācija. Cilvēka organismā atorvastatīna vidējais eliminācijas pusperiods plazmā ir aptuveni 14 stundas. Pateicoties aktīvo metabolītu klātbūtnei, HMG-CoA reduktāzi inhibējošās aktivitātes pusperiods ir aptuveni 20-30 stundas.

Īpašas pacientu grupas

Vecāka gadagājuma pacienti: Atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija plazmā veseliem vecāka gadagājuma indivīdiem ir augstāka kā jauniem cilvēkiem; bet asins lipīdus reducējošā darbība abās grupās ir līdzīga.

Bērni: Nav datu par zāļu farmakokinētiskajām īpašībām bērniem.

Dzimums: Atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija sievietēm ir atšķirīga no tās, kāda novērojama vīriešiem (maksimālā koncentrācija plazmā ir aptuveni par 20 % augstāka AUC ir par 10 % mazāks). Šīs atšķirības nav klīniski nozīmīgas un nav saistītas ar klīniski nozīmīgām atšķirībām ietekmē uz lipīdiem starp vīriešiem un sievietēm.

Nieru darbības traucējumi: Nieru bojājumi neietekmē atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrāciju plazmā vai tā iedarbību uz lipīdiem.

Aknu darbības traucējumi: Pacientiem ar alkohola izraisītu hronisku aknu slimību (*Child-Pugh B*) atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija plazmā ir ievērojami palielināta (C_{max} un AUC ir attiecīgi 16 un 11 reizi lielāks).

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. Iedarbība pelēm salīdzinot pēc AUC (0-24), bija no 6 līdz 11 reizēm lielāka. 4 *in vitro* pētījumos un 1 *in vivo* pētījumā atorvastatīnam neizpaudās ne mutagēnitāte, ne reproduktīvo orgānu izkropļojumi. Pētījumos ar dzīvniekiem atorvastatīns, ievadīts līdz 175 mg/kg dienā tēviņiem un līdz 225 mg/kg dienā mātītēm, dzīvnieku auglību neietekmēja un neizraisīja izkropļojumus.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols: mannīts, mikrokristāliskā celuloze, kalcija karbonāts, povidons (K-30 tips), kroskarmelozes nātrijs sāls, nātrijs laurilsulfāts, bezūdens koloidālais silīcijs dioksīds, magnija stearāts.

Tabletes apvalks: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), makrogols 6000.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Blisteri (alumīnija/alumīnija) pa 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100, 200 (10x20) un 500 tabletēm visām devām.

Trauki (ABPE) ar aizspiežamu vāciņu (ZBPE) pa 10, 20, 30, 50, 100 un 200 tabletēm visām devām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Actavis Group hf, Reykjavíkurvegi 76-78, 220 Hafnarfjörður, Īslande

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

ATORVASTATIN ACTAVIS 10 mg apvalkotās tabletes (07-0112);

ATORVASTATIN ACTAVIS 20 mg apvalkotās tabletes (07-0113);

ATORVASTATIN ACTAVIS 40 mg apvalkotās tabletes (07-0114).

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2007.gada 24.aprīlis.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2010.gada augusts.