

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TORVACARD 10 mg apvalkotās tabletes
TORVACARD 20 mg apvalkotās tabletes
TORVACARD 40 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

TORVACARD 10 mg apvalkotās tabletes: katra apvalkotā tablete satur 10 mg atorvastatīna (*Atorvastatinum*)(atorvastatīna kalcija sāls veidā).

TORVACARD 20 mg apvalkotās tabletes: katra apvalkotā tablete satur 20 mg atorvastatīna (*Atorvastatinum*)(atorvastatīna kalcija sāls veidā).

TORVACARD 40 mg apvalkotās tabletes: katra apvalkotā tablete satur 40 mg atorvastatīna (*Atorvastatinum*)(atorvastatīna kalcija sāls veidā).

Palīgvielas:

TORVACARD 10 mg apvalkotās tabletes: katra apvalkotā tablete satur 26,30 mg laktozes monohidrāta.

TORVACARD 20 mg apvalkotās tabletes: katra apvalkotā tablete satur 52,60 mg laktozes monohidrāta.

TORVACARD 40 mg apvalkotās tabletes: katra apvalkotā tablete satur 105,20 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

TORVACARD 10 mg apvalkotās tabletes: baltas līdz bālganas, abpusēji izliektas ovālas formas apvalkotās tabletes apmēram 9,0 x 4,5 mm.

TORVACARD 20 mg apvalkotās tabletes: baltas līdz bālganas, abpusēji izliektas ovālas formas apvalkotās tabletes apmēram 12,0 x 6,0 mm.

TORVACARD 40 mg apvalkotās tabletes: baltas līdz bālganas, abpusēji izliektas ovālas formas apvalkotās tabletes apmēram 13,9 x 6,9 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hiperholesterinēmija

TORVACARD indicēts kā piedeva diētai, lai pazeminātu pārāk augstu kopējā holesterīna, ZBL (ZBL - zema blīvuma lipoproteīnu) holesterīna, apolipoproteīna B un triglicerīdu līmeni plazmā pacientiem ar primāro hiperholesterinēmiju, tostarp pārmantoto hiperholesterinēmiju (heterozigoto formu) un kombinēto (jaukto) hiperlipidēmiju (atbilst IIa vai IIb tipam pēc Fredriksona klasifikācijas) tad, ja diēta un citi nemedikamentozās ārstēšanas pasākumi nav pietiekami iedarbīgi.

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

4.2 Devas un lietošanas veids

TORVACARD paraksta pacientiem, kuri jau ievēro standarta diētu holesterīna pazemināšanai, un viņiem šī diēta jāturpina arī visu TORVACARD 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.

Visu atorvastatīna dienas devu ieņem vienā reizē. To var ieņemt jebkurā laikā, gan kopā ar ēdienu, gan starp ēdienreizēm.

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

Pēc “*Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention*”, *Atherosclerosis* 140 (1998.) 199.-270.

Primārā hiperholesterinēmija un kombinētā (jauktā) hiperlipidēmija

Lielākai daļai pacientu lipīdu kontrolei ir pietiekama atorvastatīna 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 atorvastatīna 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 žultsskābes saistītājiem sveķiem.

Pārmantotās hiperholesterinēmijas homozigotā forma

Kombinētās terapijas pētījumā, 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.

Atorvastatīna deva homozigotās pārmantotās hiperholesterinēmijas pacientiem ir no 10 līdz 80 mg dienā. Šiem pacientiem atorvastatīnu ordinē kā papildu līdzekli līdztekus citai lipīdus pazeminošai terapijai (piem., 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.

Dozēšana pacientiem ar nieru mazspēju

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

Gados vecākiem pacientiem

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

Bērniem

Bērnu ārstēšanu drīkst veikt tikai speciālists.

Lietošanas pieredze pediatrijā ir ierobežota, jo aptver nelielu skaitu pacientu (vecumā no 4 līdz 17 gadiem) ar tādām smagām dislipidēmijām kā homozigoti pārmantotā hiperholesterinēmija. Ieteicamā sākumdeva šīs grupas pacientiem ir 10 mg atorvastatīna dienā. Devu var palielināt līdz 80 mg dienā, vadoties pēc reakcijas uz terapiju un preparāta panesības. Lietošanas drošuma pētījumi šai populācijā nav veikti.

4.3 Kontrindikācijas

TORVACARD 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.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ietekme uz aknām

Pirms ārstēšanas sākuma un regulāri tās laikā jāpārbauda aknu funkcionālie testi.

Pacientiem, kam ārstēšanās gaitā parādās aknu bojājuma pazīmes vai simptomi, jāveic aknu funkcionālie testi. Pacienti, kam paaugstinājies transamināžu līmenis, jānovēro līdz šī parādība izzūd. Gadījumos, kad ilgstoši pieturas transamināžu līmenis, kas vairāk nekā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, ieteicams samazināt TORVACARD devu vai pārtraukt preparāta lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.8).

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

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 mioglobinūriju, kura var radīt nieru mazspēju.

Intersticiālas plaušu slimības

Ir atsevišķi ziņojumi par intersticiālu plaušu slimību, saistībā ar dažu statīnu lietošanu, it īpaši ilgstošas terapijas gadījumā (skatīt apakšpunktu 4.8). Raksturīgās pazīmes var būt aizdusa, neproduktīvs klepus un vispārējā veselības stāvokļa pasliktināšanās (nogurums, svara zudums un drudzis). Ja rodas aizdomas, ka pacientam varētu būt attīstījusies intersticiāla plaušu slimība, terapija ar statīniem jāpārtrauc.

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 būtiska daudzuma alkohola patēriņš;
- 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, īpaši tad, ja tas saistās ar savārgumu vai paaugstinātu temperatūru.
- Ja šādi simptomi parādās pacientam lietojot atorvastatīna terapiju, būtu jānosaka KFK līmeni. Ja tas ir būtiski palielināts (> 5 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu), terapija būtu jāpārtrauc.
- Ja muskuļu simptomātika ir stipra un ir cēlonis ikdienas diskomfortam, pat ja KFK līmenis ir palielināts < 5 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu, terapijas pārtraukšana būtu apsverama.
- Ja simptomi pāriet un KFK līmenis normalizējas, varētu būt apsverama atkārtota atorvastatīna vai kāda cita statīna terapija zemākās devās un ar ciešu novērošanu.
- Atorvastatīna lietošana jāpārtrauc, ja rodas klīniski nozīmīgs KFK līmeņa pacēlums (> 10 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu) vai tiek diagnosticēta vai iespējama rabdomiolīze.

Rabdomiolīzes risks ir lielāks tad, ja līdztekus atorvastatīnam tiek lietoti tādi medikamenti kā ciklosporīns, eritromicīns, klaritromicīns, itakonazols, ketokonazols, nefazodons, niacīns, gemfibrozils, citi fibrīnskābes derivāti un HIV proteāzes inhibitori (skatīt apakšpunktus 4.5 un 4.8).

Šis medikaments satur laktozes monohidrātu. To nedrīkst lietot pacienti ar tādām reti sastopamām pārmantotām problēmām kā galaktozes nepanesība, Lappa laktāzes deficīts vai glikozes-galaktozes malabsorbcija.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ja līdztekus HMG CoA reduktāzes inhibitoriem tiek lietots ciklosporīns, fibrīnskābes derivāti, makrolīdu antibiotikas, ieskaitot eritromicīnu, azolgrupas pretsēnīšu līdzekļi vai niacīns, paaugstinās miopātijas risks un novēroti atsevišķi gadījumi, kad šādas terapijas rezultātā iestājusies rabdomiolīze ar nieru disfunkciju mioglobīnūrijas dēļ. Tādēļ rūpīgi jāizsver kombinētas terapijas ieguvums un risks (skatīt apakšpunktu 4.4).

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 pretpretsēnīšu līdzekļiem, tostarp itakonazolu, 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).

P-glikoproteīnu inhibitori

Atorvastatīns un atorvastatīna metabolīti ir P-glikoproteīnu substrāti. P-glikoproteīnu inhibitori (piem., ciklosporīns) var palielināt atorvastatīna biopieejamību.

Eritromicīns, klaritromicīns

Lietojot atorvastatīnu pa 10 mg reizi dienā vienlaikus ar eritromicīnu (500 mg 4 reizes dienā) vai klaritromicīnu (500 mg 2 reizes dienā), kuri ir P450 3A4 inhibitori, tika novērotas augstākas atorvastatīna koncentrācijas plazmā. Klaritromicīns paaugstināja atorvastatīna C_{max} par 56% un zemlīknes laukumu (AUC) - par 80%.

Itrakonazols

Vienlaikus lietojot atorvastatīnu pa 40 mg dienā un itrakonazolu pa 200 mg dienā, trīskārtīgi palielinājās atorvastatīna AUC.

Proteāžu inhibitori

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

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 AUC 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

Citohroma P450 3A4 inducētāju (piem., rifampicīna, fenitoīna) ietekme uz atorvastatīnu nav zināma. Vai iespējama mijiedarbība ar citiem šī izoenzīma substrātiem, nav skaidrs, taču ar to jārēķinās, līdztekus lietojot medikamentus ar šauru terapeitisko indeksu, piemēram, III klases antiaritmiskos līdzekļus, kā amiodaronu.

Citas vienlaikus lietotas zāles

Gemfibrozils/fibrīnskābes atvasinājumi

Līdztekus lietojot fibrīnskābes derivātus, var palielināties atorvastatīna inducētas miopātijas risks. Saskaņā ar *in vitro* pētījumu rezultātiem, gemfibrozils inhibē atorvastatīna metabolisma ceļu caur glikuronidāciju. Tas iespējams var radīt atorvastatīna plazmas līmeņa pieaugumu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Digoksīns

Kad pastāvīgi līdztekus tika lietots digoksīns un 10 mg atorvastatīna dienā, digoksīna līmenis vienmērīgas koncentrācijas apstākļos plazmā saglabājās nemainīgs. Turpretim tad, kad līdztekus digoksīnam tika lietoti 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 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 atorvastatīnu un kolestipolu, atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu līmenis plazmā bija zemāks (apmēram par 25%). Tomēr lipīdu līmeni pazeminošais efekts, kombinējot atorvastatīnu 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 atorvastatīns.

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

80 mg atorvastatīna un 10 mg amlodipīna dienā ilgstoša vienlaicīga lietošana neietekmēja atorvastatīna farmakokinētiku.

Citi

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

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

TORVACARD 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. Nav zināms, vai preparāts un tā metabolīti izdalās mātes pienā cilvēkam.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Atorvastatīns praktiski neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Visbiežākās blakusparādības ir galvenokārt gastrointestinālas, tostarp aizcietējums, vēdera uzpūšanās, dispepsija, sāpes vēderā, un parasti, turpinot ārstēšanos, tās izzūd. Mazāk par 2% pacientu izslēgti no klīniskiem pētījumiem sakarā ar atorvastatīna izraisītām blakusparādībām.

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

Konstatēto blakusparādību biežums sadalīts šādās gradācijās: bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) un ļoti reti ($\leq 1/10000$).

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

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

Retāk: anoreksija, vemšana.

Asins un limfātiskās 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: galvas sāpes, reibonis, parestēzija, hipoestēzija.

Retāk: perifēra neiropātija.

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

Reti: hepatīts, holestātiska dzelte.

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: tinnīts

Skeleta - muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: mialģija, artralģija.

Retāk: miopātija.

Reti: miozīts, rabdomiolīze.

Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības

Retāk: impotence.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: astēnija, sāpes krūtīs, muguras sāpes, perifēra tūska.

Retāk: savārgums, pieņemšanās svarā.

Izmeklējumi

Tāpat kā citu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru lietošanas laikā pacientiem, kuri ārstējas ar atorvastatīnu, novērota transamināžu līmeņa paaugstināšanās serumā. Šīs 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 atorvastatīnu ārstēto pacientu. Šī paaugstināšanās bija atkarīga no devas un atgriezeniska visiem pacientiem.

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

Šādas blakusparādības ziņotas saistībā ar dažu statīnu lietošanu:

- Miega traucējumi, tostarp bezmiegs un murgi,
- Atmiņas zudums,
- Seksuāla disfunkcija,
- Depresija,
- Atsevišķi intersticiālu plaušu slimību gadījumi, īpaši ilgstošas terapijas gadījumā (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: 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 - sterolu, tostarp 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 palielina 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. Šie rezultāti attiecas uz pacientiem ar pārmantotu heterozigotu hiperholesterinēmiju, nepārmantotām hiperholesterinēmijas formām un jaukto hiperlipidēmiju, tostarp pacientiem ar neinsulinējamo cukura diabētu.

Pierādīts, ka kopējā holesterīna, ZBL holesterīna un apolipoproteīna B līmeņa krišanās samazina kardiovaskulāru epizožu un kardiovaskulārās mirstības risku. Pētījumi par atorvastatīna ietekmi uz sasilstību un mirstību vēl nav beigušies.

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 galarezultātiem (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 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) un pravastatīna grupā ZBL holesterīns vidēji tika samazināts līdz 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26), 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 vidēji palielināja ABL holesterīnu par 2,9% (pravastatīns: + 5,6%, p=nav ticams). Atorvastatīna grupā CRO vidēji samazinājās par 36,4% salīdzinājumā ar 5,2% pravastatīna grupā (p<0,0001).

Pētījuma rezultāti tika iegūti lietojot 80 mg lielu devu. Tādēļ tos nevar attiecināt uz zemākām zāļu devām. Drošības un panesamības profili abās terapijas grupās bija līdzīgi.

Akūts koronārs sindroms

MIRACL pētījumā novērtēta 80 mg liela atorvastatīna deva 3086 pacientiem (atorvastatīns n=1538; placebo n=1548) ar akūtu koronāro sindromu (MI bez Q zoba vai nestabilo stenokardiju). Terapija tika uzsākta akūtā 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 galarezultātiem nebija statistiski nozīmīgas (kopumā: placebo - 22,2%, atorvastatīns - 22,4%).

Atorvastatīna drošuma profils MIRACL pētījumā neatšķīrās no apakšpunktā 4.8 aprakstītā.

Kardiovaskulārās slimības profilakse

Atorvastatīna ietekme uz fatālu un nefatālu sirds koronāro 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 ne mazāk kā 3 iepriekš definēti riska faktori: vīrieša dzimums, vecums ≥ 55 gadi, smēķēšana, cukura diabēts, KSS pirmās pakāpes radniekam, TG:ABL holesterīns >6 , perifēro asinsvadu slimība, kreisā ventrikula hipertrofija, pārciests cerebrovaskulārs atgadījums, 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:

Atgadījums	Relatīvā riska samazinājums (%)	Atgadījumu skaits (Atorvastatīns vs placebo)	Absolūtā riska samazinājums (%)*	p
Fatāla KSS + nefatāls MI	36%	100 vs 154	1,1%	0,0005
Kardiovaskulāro atgadījumu un revaskularizācijas procedūru kopskaits	20%	389 vs 483	1,9%	0,0008
Koronāro atgadījumu kopskaits	29%	178 vs 247	1,4%	0,0006

*Pēc atgadījumu aptuvenā skaita starpības vidēji 3,3 gadus ilgā novērošanas periodā. KSS – sirds koronārā slimība, MI – miokarda infarkts.

Būtiski nesamazinājās kopējā un kardiovaskulārā mirstība (185 vs 212 atgadījumi, $p=0,17$ un 74 vs 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 atgadījumu skaits. Vispārējā un kardiovaskulārā mirstība bija lielāka sievietēm (38 vs 30 un 17 vs 12), tomēr šī atrade nebija statistiski nozīmīga. Novērota būtiska sakarība ar hipotensīvo pamatterapiju. Atorvastatīns ievērojami samazināja primārā gala iznākuma (fatālas KSS + nefatāla MI) iestāšanos ar amlodipīnu ārstētiem pacientiem (HR 0,47 (0,32–0,69) $p=0,00008$), turpretim ar atenololu ārstēto pacientu grupā tas nenotika (HR 0,83 (0,59–1,17), $p=0,287$).

Atorvastatīna ietekme uz fatālu un nefatālu kardiovaskulāro slimību vērtēta arī randomizētā, dubultmaskētā, multicentru, 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 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:

Atgadījums	Relatīvā riska samazinājums (%)	Atgadījumu skaits (Atorvastatīns vs placebo)	Absolūtā riska samazinājums (%)*	p
Nozīmīgi kardiovaskulārie gadījumi (fatāli un nefatāli AMI, “mēmi” MI, akūta koronāra nāve, nestabilā stenokardija, koronāro artēriju šuntēšana, perkutānā transluminālā koronārā angioplastija, revaskularizācijas, insulti)	37%	83 vs 127	3,2%	0,0010
MI (fatāli un nefatāli, “mēmi” MI)	42%	38 vs 64	1,9%	0,0070
Insulti (fatāli un nefatāli)	48%	21 vs 39	1,3%	0,0163

*Pēc atgadījumu aptuvenā skaita starpības vidēji 3,9 gadus ilgā novērošanas periodā. AMI – akūts miokarda infarkts; MI – miokarda infarkts.

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; $p=0,0592$).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Pēc perorālas lietošanas atorvastatīns strauji uzsūcas; maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta pēc 1-2 stundām. Absorbētais apjoms palielinās proporcionāli atorvastatīna devai. Atorvastatīna apvalkoto tablešu biopieejamība, salīdzinot ar perorālo šķīdumu, 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

Atorvastatīna vidējais izplatīšanās tilpums ir aptuveni 38 litri. 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. Atsevišķi no citiem ceļiem šie produkti tālāk metabolizējas caur glikuronidāciju. *In vitro* ortohidroksilēto un parahidroksilēto 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 enterohepātiska recirkulācija, acīm redzot, nenotiek. Atorvastatīna vidējais eliminācijas pusperiods

no plazmas cilvēkam ir ap 14 stundām. HMG-CoA reduktāzi inhibējošās aktivitātes pusperiods ir apmēram 20-30 stundas, jo tās realizācijā piedalās aktīvie metabolīti.

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 populācijā.
- *Bērni*: Nav datu par atorvastatīna farmakokinētiku bērniem.
- *Dzimums*: Atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija sievietēm atšķiras no koncentrācijas vīriešiem (sievietēm C_{max} ir aptuveni par 20% augstāks, savukārt zemlīknes laukums (AUC) ir par 10% mazāks). Šai atšķirībai nebija klīniskas nozīmes, jo tā neradīja nekādas klīniski nozīmīgas lipīdu līmeņa atšķirības vīriešiem un sievietēm.
- *Nieru mazspēja*: Nieru slimība neietekmē atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrāciju plazmā vai iedarbību uz lipīdiem.
- *Aknu mazspēja*: Pacientiem ar alkohola izraisītu hronisku 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 6-11 reizes lielāka. 4 *in vitro* pārbaudēs gan ar, gan bez metaboliskas aktivācijas un 1 *in vivo* pārbaudē atorvastatīnam neizpaudās 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

Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Smagais magnija oksīds
Laktozes monohidrāts
Nātrija kroskarmeloze
Mazaizvietota hidroksipropilceluloze
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds
Magnija stearāts
Hipromeloze (E464)
Makrogols 6000
Titāna dioksīds (E171)
Talks.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

4 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Al/Al blisteriepakojums, salokāma papīra kārbīņa.

Iepakojuma lielums:

TORVACARD 10 mg apvalkotās tabletes: 30 un 90 tabletes.

TORVACARD 20 mg apvalkotās tabletes: 30 un 90 tabletes.

TORVACARD 40 mg apvalkotās tabletes: 30 un 90 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu

Nav īpašu norādījumu.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Prague 10, Čehijas Republika

8. REGISTRĀCIJAS NUMURS(I)

TORVACARD 10 mg apvalkotās tabletes: 05-0329

TORVACARD 20 mg apvalkotās tabletes: 05-0330

TORVACARD 40 mg apvalkotās tabletes: 05-0331

9. REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

01.08.2005

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2010.gada janvāris