

I. PIELIKUMS

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMA, STIPRUMI, LIETOŠANAS VEIDS, REĢISTRĀCIJAS
APLIECĪBU ĪPAŠNIEKI DALĪBVALSTĪS**

Dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Piešķirtais nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Lietošanas veids
Austrija	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	10mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	20mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	40mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.	Sortis	80mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	Pfizer S.A.	Lipitor	10mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	Pfizer S.A.	Lipitor	20mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	Pfizer S.A.	Lipitor	40mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	Pfizer S.A.	Lipitor	80mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Dānija	Pfizer ApS	Zarator	10mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Dānija	Pfizer ApS	Zarator	20mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Dānija	Pfizer ApS	Zarator	40mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Dānija	Pfizer ApS	Zarator	80mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Somija	Pfizer Oy	Lipitor	10mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Somija	Pfizer Oy	Lipitor	20mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Somija	Pfizer Oy	Lipitor	40mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Somija	Pfizer Oy	Lipitor	80mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	10mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	20mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	40mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	PARKE-DAVIS GmbH	Sortis	80mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Pfizer Hellas AE	Lipitor	10mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Pfizer Hellas AE	Lipitor	20mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai

Dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Piešķirtais nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Lietošanas veids
Grieķija	Pfizer Hellas AE	Lipitor	40mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Pfizer Hellas AE	Lipitor	80mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	10mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	20mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	40mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	PARKE-DAVIS SpA	Xarator	80mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	Pfizer S.A.	Lipitor	10mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	Pfizer S.A.	Lipitor	20mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	Pfizer S.A.	Lipitor	40mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Luksemburga	Pfizer S.A.	Lipitor	80mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Pfizer bv	Lipitor	10mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Pfizer bv	Lipitor	20mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Pfizer bv	Lipitor	40mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Pfizer bv	Lipitor	80mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	10mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	20mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	40mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Laboratórios Pfizer, Lda	Zarator	80mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	10mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	20mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	40mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	PARKE-DAVIS, S.L.	Zarator	80mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai

Dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Piešķirtais nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Lietošanas veids
Zviedrija	Pfizer AB	Lipitor	10mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Pfizer AB	Lipitor	20mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Pfizer AB	Lipitor	40mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	Pfizer AB	Lipitor	80mg	Apvalkotā tablete	Iekšķīgai lietošanai

II PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA IZMAIŅĀM, KO IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AGENTŪRA

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

ATORVASTATĪNA ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJIE SECINĀJUMI (*Sortis* un ar to saistītie nosaukumi - skatīt I pielikumu)

Sortis un ar to saistīto nosaukumu zāles satur atorvastatīnu, labi zināmu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru (statīnu), kas ir reģistrēts ES kopš 1996. g. saskaņā ar Savstarpējās atzīšanas procedūru un nacionālām procedūrām. Pašreiz apstiprinātās atorvastatīna indikācijas ir:

- kā papildu terapijas līdzeklis diētai paaugstināta kopējā holesterīna, ZBL-holesterīna, apolipoproteīna B un triglicerīdu līmeņa pazemināšanai pacientiem ar primāro hiperholesterinēmiju, ietverot ģimenes hiperholesterinēmiju (heterozigotais variants) un kombinēto (jaukto) hiperholesterinēmiju (kas atbilst IIa un IIb tipam pēc Fredriksona klasifikācijas), kad reakcija uz diētu un citiem nefarmakoloģiskiem pasākumiem ir nepietiekama.
- kā papildu terapijas līdzekli citai lipīdu līmeni pazeminošai terapijai (piem., ZBL aferēzei) vai tad, kad šāda terapija nav pieejama.

Pamatinformācija par II tipa izmaiņām savstarpējās atzīšanas procedūras sakarā

Sākotnējā II tipa izmaiņu dokumentu kopums, ko pieteicējs iesniedza savstarpējās atzīšanas procedūras sakarā, tika norādīta šāda indikācija:

“Sirds un asinsvadu slimību novēršana pacientiem ar vairākiem riska faktoriem (piem., 2. tipa diabēta pacienti ar vienu riska faktoru un hipertensīvi pacienti ar 3 riska faktoriem) ar normālu vai paaugstinātu holesterīna līmeni, bet bez klīniski novērojamas koronārās sirds slimības (KSS)”.

Šis formulējums ir balstīts uz 2 randomizētu kontrolētu klīnisko pētījumu rezultātiem, kas tika veikti ar 10 mg atorvastatīna devu primārās kardiovaskulārās slimības (KVS) profilaksei. Pētījumā ASCOT-LLA, kurā novērtēja atorvastatīna ietekmi uz nāvējošu KSS vai KSS, kas nav nāvējoša, bija iesaistīti 10000 pacienti (vecumā no 40 līdz 79 gadiem), kam holesterīna līmenis bija no normāla līdz nedaudz paaugstinātam, bez agrāka miokarda infarkta gadījuma vai stenokardijas ārstēšanas, bet ar hipertensiju un vismaz 3 citiem KV riska faktoriem. Atorvastatīns nozīmīgi samazināja koronāro un KV gadījumu, insultu un revaskularizācijas procesu biežumu visā pētījumā iekļauto ļaužu grupā. Tomēr apakšgrupu analīzēs pēc dzimuma (81 % vīriešu, 19 % sieviešu) atorvastatīna labvēlīgo ietekmi novēroja vīriešiem, bet nevarēja konstatēt sievietēm, bez tam sieviešu dzimuma pacientēm bija skaitliski augstāka (nenozīmīgi) kopējā mirstība un KV mirstība. Pētījumā CARDS bija iesaistīti 2838 pacienti (vecumā no 40 līdz 75 gadiem), kam holesterīna līmenis bija no normāla līdz nedaudz paaugstinātam, ar 2. tipa diabētu un 1 papildu riska faktoru, bet bez klīniski novērojamas KSS. Atorvastatīns nozīmīgi samazināja būtisko KV slimību biežumu, nāvējošu, akūtu miokarda infarktu, kas nav nāvējošs, un nepamanītu miokarda infarktu un insultu biežumu.

Noslēguma novērtējuma ziņojumā (2005. g. 1. novembrī) atsauces dalībvalsts piedāvāja un reģistrācijas apliecības īpašnieks pieņēma šādu indikāciju:

“Kardiovaskulāru slimību profilakse pacientiem ar 2. tipa diabētu un vienu papildu riska faktoru, ar normālu vai nedaudz paaugstinātu holesterīna līmeni, bez klīniski novērojamas koronārās sirds slimības”,

tādā veidā ierobežojot indikāciju ar pacientu grupu, kas ietverta pētījumā CARDS, un, pamatojoties uz pierādītas efektivitātes trūkumu sieviešu apakšgrupā, novirzot ASCOT-LLA pētījuma rezultātus uz zāļu apraksta nodaļu 5.1.

Savstarpējās atzīšanas procedūras noslēgumā bija atšķirības starp dalībvalstīm attiecībā uz piedāvātās indikācijas formulējumu, kas adekvāti atspoguļoja ASCOT-LLA un CARDS pētījumu datus, pēc būtības izslēdzot to pacientu ārstēšanu, kas neslimo ar diabētu, tāpēc Spānija 2005. g. 1. decembrī oficiāli iesniedza CHMP arbitražas pieprasījumu. Decembra plenārsēdē CHMP pieņēma jautājumu sarakstu, kas koncentrēja uzmanību uz šādiem jautājumiem:

1. Kā adekvāti atspoguļot zāļu aprakstā atorvastatīna nozīmīgas ietekmes trūkumu sieviešu apakšgrupā pēc apvienotā primārā beigu kritērija un vairākiem sekundārajiem beigu kritērijiem.
2. Vai izslēgt ASCOT-LLA pētījuma mērķa grupu no piedāvātās indikācijas, tādā veidā nepieļaujot ārstēt pacientus, kas neslimo ar diabētu, un augstu kardiovaskulāro risku.
3. Vai atorvastatīna kardioprotektīvais efekts ir lielāks, ja to lieto kombinācijā ar noteiktām prethipertensijas zālēm, un vai tas būtu jāatspoguļo zāļu aprakstā.
4. Kādā mērā pieteiktā terapeitiskā indikācija būtu attiecināma uz atorvastatīna devām, kas ir atšķirīgas no CARDS un ASCOT-LLA pētījumos pārbaudītajām.
5. Pārskats par atorvastatīnam apstiprinātajām indikācijām, pamatojoties uz ASCOT-LLA un CARDS pētījumiem visā ES.

Klīniskās efektivitātes novērtējums

Galvenais jautājums, ko apsprieda *CHMP*, bija ASCOT-LLA pētījuma rezultāti, visbūtiskākie – nekonstatētais ieguvums un nelabvēlīgās mirstības tendences sieviešu apakšgrupā un, otrkārt, novērotā mijiedarbība starp prethipertensijas zālēm, amlodipīnu un atorvastatīnu, galvenajos pētījumu rezultātos zināmās apakšgrupās. Atorvastatīns nozīmīgi samazināja koronāro un KV slimības riska faktoru, insultu un revaskularizācijas procesu biežumu visā pētījumā iekļauto ļaužu grupā, bet sieviešu apakšgrupā nevarēja konstatēt labvēlīgu efektu, bez tam sieviešu apakšgrupā bija skaitliski augstāka (nenozīmīgi) kopējā mirstība un KV mirstība. Lai aplūkotu ASCOT-LLA pētījuma rezultātus plašākā perspektīvā un tālāk atbalstītu atorvastatīna nekaitīgumu un ieguvumu no atorvastatīna KV gadījumu primārajā profilaksē neatkarīgi no dzimuma, pieteicējs iesniedza: i) īsu datu apskatu par dzimuma ietekmi no citu statīnu klīniskajiem pētījumiem, ii) zinātnisko aprindu pašreizējo attieksmi pret ieteikto KV slimību ārstēšanu sievietēm, iii) būtiskos rezultātus atkarībā no dzimuma ASCOT-LLA un CARDS pētījumos, izceļot līdzīgo šajos pētījumos, un, iv) atsauces uz pašreizējiem regulējošām vadlīnijām un zinātniskajiem ierobežojumiem rezultātu interpretācijā no apakšgrupu analīzēm.

Pieteikuma iesniedzējs bija devis argumentus viedoklim, ka ASCOT-LLA rezultāti sievietēm, kas iegūti no apakšgrupu analīzēm, visticamāk ir nejauši atradumi, un nav uzskatāmi par pietiekami zinātniski pārliecinoši, lai tie varētu veidot pamatu regulējošai rīcībai. Bez tam pieteicējs iesniedza adekvātu un objektīvu pamatojumu pret sieviešu izslēgšanu no piedāvātās indikācijas, ņemot vērā pašreizējās zināšanas par statīnu terapijas labvēlīgo iedarbību kopumā un arī uz sievietēm, ieskaitot pētījumu rezultātus, vadlīnijas un starptautiskos ieteikumus.

Galvenā problēma saistīta ar “KV slimības risku”. Ir acīmredzams, ka absolūtais ieguvums primārajā KV slimību profilaksē sievietēm ir daudz mazāks nekā tāda paša vecuma vīriešiem, jo vienādā vecumā sievietēm ir zemāks KV slimību risks. Lai iegūtu tādu pašu absolūto atorvastatīna efektivitāti abiem dzimumiem, ir nepieciešams ārstēt sievietes ar tādu pašu absolūto risku, kā vīriešus, t.i., sievietes ar vairākiem papildu riska faktoriem, piemēram, lielāku vecumu, menopauzi u.c. Ārstam ir jāpatur prātā, ka lēmums ārstēt sievietes ir jāpamato ne tikai ar klīniskā pētījuma vadlīnijām, bet arī ar absolūtā KV riska noteikšanu, ņemot vērā dzimumu, vecumu, smēķēšanu, asinsspiedienu, holesterīnu, u.c. (piem., izmantojot Skora un Farminghama metodi). Tāpēc *CHMP* piekrīt, ka sieviešu izslēgšana no indikācijas liegtu svarīgai pacientu apakšgrupai ārstēšanu ar atorvastatīnu, ja viņu KV risks attaisnotu šādu ārstēšanu, un uzskata, ka augstāk minētie rezultāti pētījuma ASCOT-LLA sieviešu apakšgrupā ir jāatspoguļo zāļu apraksta 5.1. nodaļā.

Attiecībā uz novēroto mijiedarbību starp atorvastatīnu un amlodipīnu, novērtēto datu apjoms norāda, ka šī mijiedarbība, ja tāda vispār pastāv, ir ar apšaubāmu klīnisku nozīmi, un neattaisno regulējošu rīcību, kas diktētu šo zāļu indicēšanu. Neskatoties uz to, *CHMP* uzskatīja par būtisku atspoguļot šo rezultātu un iekļāva šāda fakta konstatāciju paragrāfā, kurā ir apkopoti ASCOT-LLA pētījuma rezultāti, zāļu apraksta 5.1. nodaļā.

Mazāka apjoma diskusija izvērtās par pētījuma rezultātu attiecināšanu uz cita stipruma atorvastatīnu. *CHMP* piekrīt, ka nav pamata uzskatīt, ka apstiprinātajai indikācijai augstākām devām būtu mazāks efekts nekā 10 mg devai, neatkarīgi no individuālā pacienta holesterīna līmeņa, un potenciāli atšķirīgs nekaitīguma profils pie augstākām devām. Atbilstošā vieta ieteicamajām devām ir zāļu apraksta 4.2. nodaļā, un tur tika pievienoti atbilstoši ieteikumi par devām.

Beidzot daudz tika diskutēts indikācijas formulējums, kas vislabāk atspoguļo izvērtēto pētījumu rezultātus. Neskatoties uz to, ka *CHMP* piekrita pieteicēja lūgumam neizslēgt no indikācijas sievietes un pacientus, kas neslimo ar diabētu, *CHMP* uzskata, ka piedāvātā indikācija, kas atspoguļo ASCOT-LLA un CARDS pacientu populāciju, ir pārāk plaša. Īstenībā daudzi pacienti, sevišķi sievietes pētījumā ASCOT-LLA, bija zema riska grupa. Pētījuma rezultāti liecina, ka, iespējams, dažām pētījumā iekļautām zema riska apakšgrupām, kas atbilst lielām populācijas grupām, ārstēšana pie pašreizējā zināšanu līmeņa nav attaisnota, un šādas indikācijas apstiprināšana izraisītu daudzu pacientu ārstēšanu, kam nebūtu nekāda ieguvuma no lipīdu līmeni pazeminošas terapijas. Tāpēc *CHMP* atbalsta indikācijas ierobežošanu ar pacientiem, kam ir augsts pirmā kardiovaskulārā gadījuma risks, tādā veidā piespiežot ordinētāju, pieņemot lēmumu par ārstēšanu, veikt individuālā riska novērtējumu, nevis sekot algoritmam.

Ņemot vērā iepriekš minēto, *CHMP* secina, ka atorvastatīna indikācija "*Kardiovaskulāru gadījumu profilaksei pacientiem, kam ir augsts pirmā kardiovaskulārā gadījuma riska novērtējums, kā papildu ārstēšanas līdzeklis citu riska faktoru korekcijai*", adekvāti atspoguļo pieejamos datus.

Vispārējie secinājumi par ieguvuma/riska attiecību

2006. g. 20. – 23. marta apspriedē *CHMP* izvērtēja reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos datus par efektivitāti un secināja, ka ir apstiprināts, ka atorvastatīns kā papildu līdzeklis citu riska faktoru korekcijai ir efektīvs KV gadījumu profilaksei pacientiem ar augstu pirmā KV gadījuma novērtējumu.

CHMP ieteica atļaut II tipa izmaiņas indikācijas paplašināšanai.

PAMATS ZĀĻU APRAKSTA IZMAIŅĀM

Ņemot vērā to, ka

- *CHMP* ir novērtējusi atorvastatīna (*Sortis* un ar to saistīto citu nosaukumu zāļu - skatīt I pielikumu) pārskatīšanu, kas veikta saskaņā ar Komisijas Regulas (EK) Nr. 1084/2003 6.12. pantu,
- Reģistrācijas apliecību īpašnieki iekļāvuši zāļu aprakstā tekstu, ko ieteica *CHMP*:
 - Ir izvirzīts priekšlikums iekļaut 4.1. nodaļā šādu indikāciju:
Kardiovaskulāru gadījumu profilakse pacientiem, kam ir augsts pirmā kardiovaskulārā gadījuma riska novērtējums (skatīt 5.1. nodaļu), kā papildu ārstēšanas līdzeklis citu riska faktoru korekcijai.
 - 4.2. nodaļa par zāļu devām ir pārveidota šādi:
Primārās profilakses pētījumos deva bija 10 mg/dienā. Lai sasniegtu (ZBL-)holesterīna līmeni, kas atbilst pašreizējām vadlīnijām, var būt nepieciešams ordinēt augstākas devas..
 - 5.1. nodaļa ir atjaunināta, iekļaujot rezultātus no pētījumiem ASCOT-LLA un CARDS šādā formā:

Kardiovaskulārās slimības profilakse

Atorvastatīna ietekme uz nāvējošu sirds slimību vai sirds slimību, kas nav nāvējoša, tika novērtēts randomizētā, dubultaklā pētījumā ar placebo kontroli, proti, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Pacienti bija hipertensīvi, vecumā no 40 līdz 79 gadiem, bez iepriekšēja miokarda infarkta vai ārstētas stenokardijas, un ar kopējā holesterīna līmeni $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Visiem pacientiem bija vismaz 3 iepriekš definēti kardiovaskulārā riska faktori: vīrieši, vecums ≥ 55 gadi, smēķētāji, diabētiķi, KSS pirmās pakāpes radnieka slimības vēsturē, kopējā holesterīna: ABL-holesterīna

attiecība >6, perifēro asinsvadu slimība, kreisā priekškambara hipertrofija, agrāks cerebrovaskulārs gadījums, specifiska novirze no normāla EKG, proteīnūrija/albuminūrija. Ne visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem pirmā kardiovaskulārā gadījuma risks bija novērtēts kā augsts. Pacientus ārstēja ar prehipertensijas zālēm (shēma uz amlodipīna vai atenolola pamata) un atorvastatīna devu 10 mg/dienā (n=5168) vai placebo (n=5137). Atorvastatīna efekts uz absolūto un relatīvo riska samazinājumu bija šāds:

Gadījums	Relatīvais riska samazinājums (%)	Gadījumu skaits (Sortis pret placebo)	Absolūtais riska samazinājums ¹ (%)	p-vērtība
Nāvējoša KSS un MI, kas nav nāvējošs	36 %	100 pret 154	1,1 %	0,0005
Kardiovaskulārie gadījumi un revskularizācijas procedūras, kopā	20 % 29 %	389 pret 483 178 pret 247	1,9 % 1,4 %	0,0008 0,0006
Koronārie gadījumi, kopā				

¹Pamatojoties uz papildu apsekojuma mediānā 3,3 gadu periodā novēroto gadījumu neapstrādāto skaitļu starpību.

KSS = koronārā sirds slimība, MI = miokarda infarkts.

Kopējā mirstība un kardiovaskulāro slimību izraisīta mirstība ievērojami samazināta netika (185 pret 212 gadījumiem, $p=0,17$ un 74 pret 82 gadījumiem, $p=0,51$). Analizējot apakšgrupas pēc dzimuma (81 % vīriešu, 19 % sieviešu), atorvastatīna labvēlīgā ietekme tika novērota vīriešiem, bet to nevarēja konstatēt sievietēm. Iespējams, ka tas ir saistīts ar mazo gadījumu skaitu sieviešu apakšgrupā. Kopējā un kardiovaskulārā mirstība sieviešu dzimuma pacientēm bija skaitliski augstāka (38 pret 30 un 17 pret 12), bet tā nebija statistiski nozīmīga. Tika novērota nozīmīga mijiedarbība ar prehipertensijas pamatterapiju. Atorvastatīns nozīmīgi pazemināja primāro gala kritēriju (nāvējoša KSS plus MI, kas nav nāvējošs) pacientiem, kurus ārstēja ar amlodipīnu (riska koeficients 0,47 (0,32-0,69) $p=0,00008$), bet nepazemināja pacientiem, kurus ārstēja ar atenololu (riska koeficients 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Atorvastatīna ietekme uz nāvējošu karsdiovaskulāro slimību un karsdiovaskulāro slimību, kas nav nāvējošs, tika novērtēta arī randomizētā, dubultaklā, multicentriskā pētījumā ar placebo kontroli, proti, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), ar 2. tipa diabēta pacientiem, vecumā no 40 līdz 75 gadiem, bez iepriekšējas kardiovaskulāras saslimšanas slimības vēsturē un ZBL-holesterīna līmeni $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) un kopējā holesterīna līmeni $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Visiem pacientiem bija vismaz 1 no šiem riska faktoriem: hipertensija, aktīva smēķēšana, retinopātija, mikroalbuminūrija vai makroalbuminūrija. Pacientus ārstēja vai nu ar atorvastatīnu 10 mg/dienā (n=1428) vai placebo (n=1410), ar mediāno papildu apsekošanas ilgumu 3,9 gadi.

Atorvastatīna efekts uz absolūto un relatīvo riska samazinājumu bija šāds:

Gadījums	Relatīvais riska samazinājums (%)	Gadījumu skaits (Sortis pret placebo)	Absolūtais riska samazinājums ¹ (%)	p-vērtība
Būtiski kardiovaskulāri gadījumi (nāvējošs AMI un AMI, kas nav nāvējošs, nepamanīts MI, pēkšņa KSS izraisīta nāve, nestabila stenokardija, CABG, PTCA, revaskularizācija, insults)	37 % 42 % 48 %	83 pret 127 38 pret 64 21 pret 39	3,2 % 1,9 % 1,3 %	0,0010 0,0070 0,0163
MI (nāvējošs MI un pēkšņš MI, kas				

nav nāvējošs, nepamanīts MI)

Insulti (nāvējoši un tādi, kas nav nāvējoši)

¹Pamatojoties uz papildu apsekojuma mediānā 3,9 gadu periodā novēroto gadījumu neapstrādāto skaitļu starpību.

AMI = akūts miokarda infarkts, CABG = koronāro artēriju šunts, KSS = koronārā sirds slimība, MI = miokarda infarkts, PTCA = perkutānā transluminālā koronārā angioplastija.

Nebija pierādījumu ārstēšanas efektivitātes atkarībai no pacienta dzimuma, vecuma vai sākotnējā ZBL-holesterīna līmeņa. Tika novērota labvēlīga tendence mirstības rādītājos (82 nāves gadījumi placebo grupā pret 61 nāves gadījumiem atorvastatīna grupā, $p=0,0592$).

Tika novērots relatīvs nāves gadījumu riska samazinājums par 27 % (82 nāves gadījumi placebo grupā pret 61 nāves gadījumiem atorvastatīna grupā) uz statistiskā nozīmīguma robežas ($p=0,0592$).

- nav identificētas nelabvēlīgas novirzes nekaitīgumā, kas saistītas ar indikācijas paplašināšanu.
- tāpēc CHMP, uzskatot, ka ieguvuma/riska attiecība augstāk minētajai indikācijas paplašināšanai ir labvēlīga,

ir ieteikusi izsniegt reģistrācijas apliecības ar izmaiņām zāļu aprakstā, etiķetēs un lietošanas pamācībā, kā tas redzams III pielikumā (*Sortis* un ar to saistīto citu nosaukumu zālēm - skatīt I pielikumu).

III PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1 ZĀĻU NOSAUKUMS

<[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]> *[For referral procedures]*
{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg apvalkotās tabletes

2 KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg atorvastatinum (atorvastatīna kalcija sāli (trihidrātu)).

Palīgvielas:

Katra {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg apvalkotā tablete satur 32,80 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu lūdzu skatīt apakšpunktā 6.1.

3 ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Baltas, garenas, apvalkotas tabletes, to vienā pusē iespiests “10”, otrā pusē – “PD 155”.

4 KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hiperholesterinēmija

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} indicēts kā piedeva 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.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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 aferzei), 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

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} paraksta pacientiem, kuri jau ievēro standarta diētu holesterīna līmeņa pazemināšanai, un viņiem šī diēta jāturpina visu {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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 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).

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 {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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 {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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

Kombinētas 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 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 {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} iedarbību uz lipīdiem, tādēļ devas pielāgošana nav nepieciešama.

Gados vecākiem cilvēkiem

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

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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
- miopātiju
- grūtniecības laikā
- zīdīšanas periodā
- sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto adekvātu kontracepcijas metodi.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ietekme uz aknām

Pirms ārstēšanās 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 {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} devu vai pārtraukt preparāta lietošanu. (skatīt apakšpunktu 4.8).

Piesardzīgi {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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 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
- hipotireoidisms
- 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 muskuļos, 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 reizēm 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, itrakonazols, ketokonazols, nefazodons, niacīns, gemfibrozils, citi fibrīnskābes derivāti un HIV proteāzes inhibitori (skatīt apakšpunktus 4.5 un 4.8).

Šo medikamentu 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 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).

P-glikoproteīnu inhibitori

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

Eritromicīns, klaritromicīns

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

Itrakonazols

Līdztekus 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 {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} lietošanas laikā nav ieteicams dzert daudz greipfrūtu sulas.

Citohroma P450 3A4 inducētāji

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

Cita līdztekus lietota terapija

Gemfibrozils / fibrīnskābes derivāti

Līdztekus lietojot fibrīnskābes derivātus var palielināties atorvastatīna inducētais 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 {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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 {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS}, atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu līmenis plazmā bija zemāks (apmēram par 25%). Tomēr lipīdu līmeni pazeminošais efekts, kombinējot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} ar kolestipolu, bija lielāks nekā tad, ja šos medikamentus lietoja monoterapijas veidā.

Antacīdie līdzekļi

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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

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

Fenazons

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} un fenazons multiplu devu līdztekus lietošana maz ietekmēja vai vispār neietekmēja fenazons klīrensu.

Cimetidīns

Mijiedarbības pētījumā ar cimetidīnu un {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} mijiedarbība netika novērota.

Amlodipīns

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

Citi

Klīniskos pētījumos, kuros {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} ordinēts kopā ar hipotensīviem līdzekļiem vai hipoglikēmiskiem līdzekļiem, netika novērota nekāda klīniski nozīmīga mijiedarbība.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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 embriju 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 mātiņēm 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

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} praktiski neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

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

Mazāk par 2% pacientu izslēgti no klīniskiem pētījumiem sakarā {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} izraisītām blakusparādībām.

Pēc klīnisko pētījumu datiem un plašas preparāta lietošanas rezultātiem pēc tā reģistrācijas izveidots sekojošs {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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 limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk: trombocitopēnija.

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži: alerģiskas reakcijas.
Ļoti reti: anafilaksija.

Endokrīnās sistēmas traucējumi

Retāk: alopēcija, hiperglikēmija, hipoglikēmija, pankreatīts.

Psihiskie traucējumi

Bieži: bezmiegs.
Retāk: amnēzija.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvas sāpes, reibonis, parestēzija, hipoestēzija.
Samērā reti: perifēra neiropātija.

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

Reti: hepatīts, holestatiska 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 ārstējās ar {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS}, 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 {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} ārstēto pacientu. Paaugstināšanās pakāpe bija atkarīga no devas, un transamināžu līmeņa paaugstināšanās bija reversibla visiem pacientiem.

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

4.9 Pārdozēšana

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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, to skaitā holesterīna, priekšteci. 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. Šie rezultāti attiecas uz pacientiem ar pārmantotu heterozigotu hiperholesterinēmiju, hiperholesterinēmijas nepārmantotām formām un jaukto hiperlipidēmiju, tai skaitā pacientiem ar neinsulinējamo cukura diabētu.

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

Mirstību un saslimstību izvērtējoši pētījumi ar atorvastatīnu vēl nav beigušies. Mirstību un saslimstību izvērtējoši pētījumi ar atorvastatīnu 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 pazeminošās terapijas ietekme uz kardiovaskulāriem galapunktiem (piemēram, revaskularizācijas nepieciešamība, nefatāls miokarda infarkts, koronāra nāve).

Atorvastatīna grupā ZBL holesterīna pazeminājums bija vidēji līdz 2,04 mmol/l $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30), pētījumu uzsākot 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 28) un pravastatīna grupā ZBL holesterīns vidēji tika samazināts līdz 2,85 mmol/l $\pm$ 0,7 (110 mg/dl $\pm$ 26), pētījumu uzsākot 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 26) (p=0,0001). Atorvastatīns arī būtiski samazināja kopējā holesterīna daudzumu par 34,1% (pravastatīns: - 18,4%, p<0,0001), vidējo triglicerīdu līmeni par 20% (pravastatīns: - 6,8%, p=0,0009) un vidējo apolipoproteīna B līmeni par 39,1% (pravastatīns: - 22,0%, p<0,0001). Atorvastatīns vidēji palielināja ABL holesterīnu par 2,9% (pravastatīns: + 5,6%, p=nav ticams). Atorvastatīna grupā CRO vidēji samazinājās par 36,4% salīdzinājumā ar 5,2% pravastatīna grupā (p<0,0001).

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

Drošības un panesamības profili abās terapijas grupās bija līdzīgi.

Akūts koronārs sindroms

MIRACL pētījumā novērtēta 80 mg liela atorvastatīna deva 3086 pacientiem (Sortis n=1538; placebo n=1548) ar akūtu koronāro sindromu (MI bez Q zoba vai nestabīlo stenokardiju). 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 ishēmijas 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 ishēmijas 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 4.8 sadaļā aprakstītā ("Nevēlamās blakusparādības").

Kardiovaskulārās slimības profilakse

Atorvastatīna ietekme uz fatālu un nefatālu sirds koronāro slimību (SKS) 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 $\geq$ 55 gadi, smēķēšana, cukura diabēts, SKS pirmās pakāpes radniekam, TG:ABL-H >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 ¹ (%)	p
Fatāla SKS + 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

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

SKS – sirds koronārā slimība, MI – miokarda infarkts.

Būtiski ne samazinājās kopējā un kardiovaskulārā mirstība (185 vs 212 atgadījumi, $p=0,17$ un 74 vs 82 atgadījumi, $p=0,51$). Apakšgrupu analizē pēc dzimuma (81% vīriešu, 19% sieviešu) konstatēts labvēlīgs atorvastatīna efekts vīriešiem, bet ne sievietēm, iespējams, tādēļ, ka sieviešu apakšgrupā novērots neliels 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 galaiznākuma (fatālas SKS + 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 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 ¹ (%)	p
Lielie kardiovaskulārie atgadījumi (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

¹Pēc 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-H 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

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. Atsevišķi 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 AUC). 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 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

Kalcija karbonāts
Mikrokristāliska celuloze
Laktozes monohidrāts
Nātrija kroskarmeloze
Polisorbāts 80
Hidroksipropilceluloze
Magnija stearāts

Apvalkā

Hipromeloze
Polietilēnglikols
Titāna dioksīds (E171)
Talks
Simetikons
Stearāta emulgatori
Sorbītskābe
Kandelilvasks

6.2 Nesaderība

Nav zināma.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīs zāles neprasa īpašus uzglabāšanas nosacījumus.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Blisterplāksnītes kārbīnā, kas satur 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 vai 100 apvalkotās tabletes.
Iepakojums stacionāriem, kas satur 200 (10 x 20) vai 500 apvalkotās tabletes.

Blisterplāksnītes sastāv no poliamīda/alumīnija folijas/polivinilhlorīda pārklājošās plēves un pamata, kas veidots vai nu no papīra/poliestera/alumīnija folijas/ pievalcētā vinila pārklājumā, vai no alumīnija folijas ar pievalcētu vinila pārklājumu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu

Nav īpašu prasību.

7 REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

<[Aizpilda nacionāli]>

<[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]> *[For referral procedures]*

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

8 REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

<[Aizpilda nacionāli]>

9 REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

21.11.1996 / 31.10.2001

10 TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

1 ZĀĻU NOSAUKUMS

<[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]> *[For referral procedures]*
{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg apvalkotās tabletes

2 KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg atorvastatinum (atorvastatīna kalcija sāli (trihidrātu)).

Palīgvielas:

Katra {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg apvalkotā tablete satur 65,61 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu lūdzu skatīt apakšpunktā 6.1.

3 ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Baltas, garenas, apvalkotas tabletes, to vienā pusē iespiests “20”, otrā pusē – “PD 156”.

4 KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hiperholesterinēmija

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} indicēts kā piedeva 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.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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 aferzei), 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

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} paraksta pacientiem, kuri jau ievēro standarta diētu holesterīna līmeņa pazemināšanai, un viņiem šī diēta jāturpina visu {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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 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).

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 {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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 {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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

Kombinētas 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 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 cilvēkiem

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

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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
- miopātiju
- grūtniecības laikā
- zīdīšanas periodā
- sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto adekvātu kontracepcijas metodi.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ietekme uz aknām

Pirms ārstēšanās 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 {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} devu vai pārtraukt preparāta lietošanu. (skatīt apakšpunktu 4.8)

Piesardzīgi {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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 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
- hipotireoidisms
- 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 muskuļos, 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 reizēm 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, itrakonazols, ketokonazols, nefazodons, niacīns, gemfibrozils, citi fibrīnskābes derivāti un HIV proteāzes inhibitori (skatīt apakšpunktus 4.5 un 4.8).

Šo medikamentu 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 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).

P-glikoproteīnu inhibitori

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

Eritromicīns, klaritromicīns

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

Itrakonazols

Līdztekus 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 {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} lietošanas laikā nav ieteicams dzert daudz greipfrūtu sulas.

Citohroma P450 3A4 inducētāji

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

Cita līdztekus lietota terapija

Gemfibrozils / fibrīnskābes derivāti

Līdztekus lietojot fibrīnskābes derivātus var palielināties atorvastatīna inducētais 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 {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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 {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS}, atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu līmenis plazmā bija zemāks (apmēram par 25%). Tomēr lipīdu līmeni pazeminošais efekts, kombinējot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} ar kolestipolu, bija lielāks nekā tad, ja šos medikamentus lietoja monoterapijas veidā.

Antacīdie līdzekļi

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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

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

Fenazons

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} un fenazona multiplu devu līdztekus lietošana maz ietekmēja vai vispār neietekmēja fenazona klīrensu.

Cimetidīns

Mijiedarbības pētījumā ar cimetidīnu un {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} mijiedarbība netika novērota.

Amlodipīns

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

Citi

Klīniskos pētījumos, kuros {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} ordinēts kopā ar hipotensīviem līdzekļiem vai hipoglikēmiskiem līdzekļiem, netika novērota nekāda klīniski nozīmīga mijiedarbība.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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 mātiņēm atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija plazmā ir vienāda ar to koncentrāciju pienā. Vai preparāts un tā metabolīti izdalās mātes pienā cilvēkam, nav zināms.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} praktiski neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

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

Mazāk par 2% pacientu izslēgti no klīniskiem pētījumiem sakarā {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} izraisītām blakusparādībām.

Pēc klīnisko pētījumu datiem un plašas preparāta lietošanas rezultātiem pēc tā reģistrācijas izveidots sekojošs {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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 limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk: trombocitopēnija.

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži: alerģiskas reakcijas.
Ļoti reti: anafilaksija.

Endokrīnās sistēmas traucējumi

Retāk: alopēcija, hiperglikēmija, hipoglikēmija, pankreatīts.

Psihiskie traucējumi

Bieži: bezmiegs.
Retāk: amnēzija.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvas sāpes, reibonis, parestēzija, hipoestēzija.
Samērā reti: perifēra neiropātija.

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

Reti: hepatīts, holestatiska 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 ārstējās ar {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS}, 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 {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} ārstēto pacientu. Paaugstināšanās pakāpe bija atkarīga no devas, un transamināžu līmeņa paaugstināšanās bija reversibla visiem pacientiem.

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

4.9 Pārdozēšana

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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, to skaitā holesterīna, priekšteci. 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. Šie rezultāti attiecas uz pacientiem ar pārmantotu heterozigotu hiperholesterinēmiju, hiperholesterinēmijas nepārmantotām formām un jaukto hiperlipidēmiju, tai skaitā pacientiem ar neinsulinējamo cukura diabētu.

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

Mirstību un saslimstību izvērtējoši pētījumi ar atorvastatīnu vēl nav beigušies. Mirstību un saslimstību izvērtējoši pētījumi ar atorvastatīnu 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 pazeminošās terapijas ietekme uz kardiovaskulāriem galapunktiem (piemēram, revaskularizācijas nepieciešamība, nefatāls miokarda infarkts, koronāra nāve).

Atorvastatīna grupā ZBL holesterīna pazeminājums bija vidēji līdz 2,04 mmol/l $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30), pētījumu uzsākot 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 28) un pravastatīna grupā ZBL holesterīns vidēji tika samazināts līdz 2,85 mmol/l $\pm$ 0,7 (110 mg/dl $\pm$ 26), pētījumu uzsākot 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 26) (p=0,0001). Atorvastatīns arī būtiski samazināja kopējā holesterīna daudzumu par 34,1% (pravastatīns: - 18,4%, p<0,0001), vidējo triglicerīdu līmeni par 20% (pravastatīns: - 6,8%, p=0,0009) un vidējo apolipoproteīna B līmeni par 39,1% (pravastatīns: - 22,0%, p<0,0001). Atorvastatīns vidēji palielināja ABL holesterīnu par 2,9% (pravastatīns: + 5,6%, p=nav ticams). Atorvastatīna grupā CRO vidēji samazinājās par 36,4% salīdzinājumā ar 5,2% pravastatīna grupā (p<0,0001).

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

Drošības un panesamības profili abās terapijas grupās bija līdzīgi.

Akūts koronārs sindroms

MIRACL pētījumā novērtēta 80 mg liela atorvastatīna deva 3086 pacientiem (Sortis n=1538; placebo n=1548) ar akūtu koronāro sindromu (MI bez Q zoba vai nestabīlo stenokardiju). 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 ishēmijas 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 ishēmijas 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 4.8 sadaļā aprakstītā (“Nevēlamās blakusparādības”).

Kardiovaskulārās slimības profilakse

Atorvastatīna ietekme uz fatālu un nefatālu sirds koronāro slimību (SKS) 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 $\geq$ 55 gadi, smēķēšana, cukura diabēts, SKS pirmās pakāpes radniekam, TG:ABL-H >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 ¹ (%)	p
Fatāla SKS + 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

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

SKS – sirds koronārā slimība, MI – miokarda infarkts.

Būtiski ne samazinājās kopējā un kardiovaskulārā mirstība (185 vs 212 atgadījumi, $p=0,17$ un 74 vs 82 atgadījumi, $p=0,51$). Apakšgrupu analizē pēc dzimuma (81% vīriešu, 19% sieviešu) konstatēts labvēlīgs atorvastatīna efekts vīriešiem, bet ne sievietēm, iespējams, tādēļ, ka sieviešu apakšgrupā novērots neliels 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 galaiznākuma (fatālas SKS + 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 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 ¹ (%)	p
Lielie kardiovaskulārie atgadījumi (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

¹Pēc 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-H 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

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. Atsevišķi 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 grupa

- 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 AUC). 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 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

Kalcija karbonāts
Mikrokristāliska celuloze
Laktozes monohidrāts
Nātrija kroskarmeloze
Polisorbāts 80
Hidroksipropilceluloze
Magnija stearāts

Apvalkā

Hipromeloze
Polietilēnglikols
Titāna dioksīds (E171)
Talks
Simetikons
Stearāta emulgatori
Sorbītskābe
Kandelilvasks

6.2 Nesaderība

Nav zināma.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīs zāles neprasa īpašus uzglabāšanas nosacījumus.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Blisterplāksnītes kārbīnā, kas satur 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 vai 100 apvalkotās tabletes.
Iepakojums stacionāriem, kas satur 200 (10 x 20) vai 500 apvalkotās tabletes.

Blisterplāksnītes sastāv no poliamīda/alumīnija folijas/polivinilhlorīda pārklājošās plēves un pamata, kas veidots vai nu no papīra/poliestera/alumīnija folijas/ pievalcētā vinila pārklājumā, vai no alumīnija folijas ar pievalcētu vinila pārklājumu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu

Nav īpašu prasību.

7 REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

<[Aizpilda nacionāli]>

<[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]> *[For referral procedures]*

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

8 REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

<[Aizpilda nacionāli]>

9 REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

21.11.1996 / 31.10.2001

10 TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

1 ZĀĻU NOSAUKUMS

<[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]> *[For referral procedures]*
{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg apvalkotās tabletes

2 KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg atorvastatinum (atorvastatīna kalcija sāli (trihidrātu)).

Palīgvielas:

Katra {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg apvalkotā tablete satur 131,22 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu lūdzu skatīt apakšpunktā 6.1.

3 ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Baltas, garenas, apvalkotas tabletes, to vienā pusē iespiests “40”, otrā pusē – “PD 157”.

4 KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hiperholesterinēmija

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} indicēts kā piedeva 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.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} paraksta pacientiem, kuri jau ievēro standarta diētu holesterīna līmeņa pazemināšanai, un viņiem šī diēta jāturpina visu {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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 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).

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 {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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 {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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

Kombinētas 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 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 cilvēkiem

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

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} kontrindicēts pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai jebkuru šo zāļu no palīgvielu
- ar aktīvu aknu slimību vai nenoskaidrota iemesla dēļ pastāvīgi paaugstinātu seruma transamināžu līmeni, kas vairāk nekā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu
- miopātiju
- grūtniecības laikā
- zīdīšanas periodā
- sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto adekvātu kontracepcijas metodi.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ietekme uz aknām

Pirms ārstēšanās 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 paaugstināties transamināžu līmenis, jānovēro līdz šī parādība izzūd. Gadījumos, kad ilgstoši pieturas transamināžu līmenis, kas vairāk nekā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, ieteicams samazināt {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} devu vai pārtraukt preparāta lietošanu. (skatīt apakšpunktu 4.8).

Piesardzīgi {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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 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
- hipotireoidisms
- 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 jādūdz nekavējoties ziņot, ja viņiem rastos muskuļu sāpes, krampji vai vājums muskuļos, 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 reizēm 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 pārsniedz 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, itrakonazols, ketokonazols, nefazodons, niacīns, gemfibrozils, citi fibrīnskābes derivāti un HIV proteāzes inhibitori (skatīt apakšpunktus 4.5 un 4.8).

Šo medikamentu 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 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).

P-glikoproteīnu inhibitori

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

Eritromicīns, klaritromicīns

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

Itrakonazols

Līdztekus 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 {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} lietošanas laikā nav ieteicams dzert daudz greipfrūtu sulas.

Citohroma P450 3A4 inducētāji

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

Cita līdztekus lietota terapija

Gemfibrozils / fibrīnskābes derivāti

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

Antacīdie līdzekļi

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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

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

Fenazons

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} un fenazona multiplu devu līdztekus lietošana maz ietekmēja vai vispār neietekmēja fenazona klirensu.

Cimetidīns

Mijiedarbības pētījumā ar cimetidīnu un {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} mijiedarbība netika novērota.

Amlodipīns

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

Citi

Klīniskos pētījumos, kuros {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} ordinēts kopā ar hipotensīviem līdzekļiem vai hipoglikēmiskiem līdzekļiem, netika novērota nekāda klīniski nozīmīga mijiedarbība.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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 embriju 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 mātiņēm atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija plazmā ir vienāda ar to koncentrāciju pienā. Vai preparāts un tā metabolīti izdalās mātes pienā cilvēkam, nav zināms.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} praktiski neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

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

Mazāk par 2% pacientu izslēgti no klīniskiem pētījumiem sakarā {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} izraisītām blakusparādībām.

Pēc klīnisko pētījumu datiem un plašas preparāta lietošanas rezultātiem pēc tā reģistrācijas izveidots sekojošs {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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 limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk: trombocitopēnija.

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži: alerģiskas reakcijas.
Ļoti reti: anafilaksija.

Endokrīnās sistēmas traucējumi

Retāk: alopēcija, hiperglikēmija, hipoglikēmija, pankreatīts.

Psihiskie traucējumi

Bieži: bezmiegs.
Retāk: amnēzija.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvas sāpes, reibonis, parestēzija, hipoestēzija.
Samērā reti: perifēra neiropātija.

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

Reti: hepatīts, holestatiska 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 ārstējās ar {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS}, 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 {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} ārstēto pacientu. Paaugstināšanās pakāpe bija atkarīga no devas, un transamināžu līmeņa paaugstināšanās bija reversibla visiem pacientiem. Kreatinīnfosfokināzes (KFK) līmeņa pieaugums serumā, kas vairāk nekā 3 reizes pārsniedza normas augšējo robežu, klīniskajos pētījumos novērots 2,5% ar {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} ārstēto pacientu - tāpat kā lietojot citus HMG-CoA reduktāzes inhibitorus. KFK līmenis, kas vairāk nekā 10 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, novērots 0,4% pacientu, kas saņēma {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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, 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. Šie rezultāti attiecas uz pacientiem ar pārmantotu heterozigotu hiperholesterinēmiju, hiperholesterinēmijas nepārmantotām formām un jaukto hiperlipidēmiju, tai skaitā pacientiem ar neinsulinējamo cukura diabētu.

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

Mirstību un saslimstību izvērtējoši pētījumi ar atorvastatīnu vēl nav beigušies. Mirstību un saslimstību izvērtējoši pētījumi ar atorvastatīnu 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 pazeminošās terapijas ietekme uz kardiovaskulāriem galapunktiem (piemēram, revaskularizācijas nepieciešamība, nefatāls miokarda infarkts, koronāra nāve).

Atorvastatīna grupā ZBL holesterīna pazeminājums bija vidēji līdz 2,04 mmol/l $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30), pētījumu uzsākot 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 28) un pravastatīna grupā ZBL holesterīns vidēji tika samazināts līdz 2,85 mmol/l $\pm$ 0,7 (110 mg/dl $\pm$ 26), pētījumu uzsākot 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 26) (p=0,0001). Atorvastatīns arī būtiski samazināja kopējā holesterīna daudzumu par 34,1% (pravastatīns: - 18,4%, p<0,0001), vidējo triglicerīdu līmeni par 20% (pravastatīns: - 6,8%, p=0,0009) un vidējo apolipoproteīna B līmeni par 39,1% (pravastatīns: - 22,0%, p<0,0001). Atorvastatīns vidēji palielināja ABL holesterīnu par 2,9% (pravastatīns: + 5,6%, p=nav ticams). Atorvastatīna grupā CRO vidēji samazinājās par 36,4% salīdzinājumā ar 5,2% pravastatīna grupā (p<0,0001).

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

Drošības un panesamības profili abās terapijas grupās bija līdzīgi.

Akūts koronārs sindroms

MIRACL pētījumā novērtēta 80 mg liela atorvastatīna deva 3086 pacientiem (Sortis n=1538; placebo n=1548) ar akūtu koronāro sindromu (MI bez Q zoba vai nestabīlo stenokardiju). 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 ishēmijas 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 ishēmijas 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 4.8 sadaļā aprakstītā (“Nevēlamās blakusparādības”).

Kardiovaskulārās slimības profilakse

Atorvastatīna ietekme uz fatālu un nefatālu sirds koronāro slimību (SKS) 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 $\geq$ 55 gadi, smēķēšana, cukura diabēts, SKS pirmās pakāpes radniekam, TG:ABL-H >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 ¹ (%)	p
Fatāla SKS + 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

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

SKS – sirds koronārā slimība, MI – miokarda infarkts.

Būtiski ne samazinājās kopējā un kardiovaskulārā mirstība (185 vs 212 atgadījumi, $p=0,17$ un 74 vs 82 atgadījumi, $p=0,51$). Apakšgrupu analizē pēc dzimuma (81% vīriešu, 19% sieviešu) konstatēts labvēlīgs atorvastatīna efekts vīriešiem, bet ne sievietēm, iespējams, tādēļ, ka sieviešu apakšgrupā novērots neliels 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 galaiznākuma (fatālas SKS + 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 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 ¹ (%)	p
Lielie kardiovaskulārie atgadījumi (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

¹Pēc 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-H 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

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. Atsevišķi 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 AUC). 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 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

Kalcija karbonāts
Mikrokristāliska celuloze
Laktozes monohidrāts
Nātrija kroskarmeloze
Polisorbāts 80
Hidroksipropilceluloze
Magnija stearāts

Apvalkā

Hipromeloze
Polietilēnglikols
Titāna dioksīds (E171)
Talks
Simetikons
Stearāta emulgatori
Sorbītskābe
Kandelilvasks

6.2 Nesaderība

Nav zināma.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīs zāles neprasa īpašus uzglabāšanas nosacījumus.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Blisterplāksnītes kārbīnā, kas satur 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 vai 100 apvalkotas tabletes.
Iepakojums stacionāriem, kas satur 200 (10 x 20) vai 500 apvalkotas tabletes.

Blisterplāksnītes sastāv no poliamīda/alumīnija folijas/polivinilhlorīda pārklājošās plēves un pamata, kas veidots vai nu no papīra/poliestera/alumīnija folijas/ pievalcētā vinila pārklājumā, vai no alumīnija folijas ar pievalcētu vinila pārklājumu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu

Nav īpašu prasību.

7 REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

<[Aizpilda nacionāli]>

<[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]> *[For referral procedures]*

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

8 REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

<[Aizpilda nacionāli]>

9 REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

21.11.1996 / 31.10.2001

10 TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

1 ZĀĻU NOSAUKUMS

<[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]> *[For referral procedures]*
{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg apvalkotās tabletes

2 KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 80 mg atorvastatinum (atorvastatīna kalcija sāli (trihidrātu)).

Palīgvielas:

Katra {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg apvalkotā tablete satur 262,44 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu lūdzu skatīt apakšpunktā 6.1.

3 ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Baltas, garenas, apvalkotas tabletes, to vienā pusē iespiests “80”, otrā pusē – “PD 158”.

4 KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hiperholesterinēmija

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} indicēts kā piedeva 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.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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 aferzei), 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

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

Devu izvēlas individuāli atkarībā no ZBL holesterīna sākumskaitļa, terapijas mērķa un pacienta reakcijas uz terapiju. Individuālai ārstēšanai ar atorvastatīnu, bez Sortis 80 mg ir pieejami arī mazāki zāļu stiprumi.

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 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).

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 {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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 {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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

Kombinētas 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 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 cilvēkiem

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

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} kontrindicēts pacientiem:

- ar paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu vai 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
- miopātiju
- grūtniecības laikā
- zīdīšanas periodā
- sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto adekvātu kontracepcijas metodi.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ietekme uz aknām

Pirms ārstēšanās 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 paaugstināties transamināžu līmenis, jānovēro līdz šī parādība izzūd. Gadījumos, kad ilgstoši pieturas transamināžu līmenis, kas vairāk nekā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, ieteicams samazināt {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} devu vai pārtraukt preparāta lietošanu. (skatīt apakšpunktu 4.8).

Piesardzīgi {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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 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
- hipotireoidisms
- 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 jādūdz nekavējoties ziņot, ja viņiem rastos muskuļu sāpes, krampji vai vājums muskuļos, 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 pārsniedz 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, itrakonazols, ketokonazols, nefazodons, niacīns, gemfibrozils, citi fibrīnskābes derivāti un HIV proteāzes inhibitori (skatīt apakšpunktus 4.5 un 4.8).

Šo medikamentu 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 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).

P-glikoproteīnu inhibitori

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

Eritromicīns, klaritromicīns

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

Itrakonazols

Līdztekus 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 {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} lietošanas laikā nav ieteicams dzert daudz greipfrūtu sulas.

Citohroma P450 3A4 inducētāji

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

Cita līdztekus lietota terapija

Gemfibrozils / fibrīnskābes derivāti

Līdztekus lietojot fibrīnskābes derivātus var palielināties atorvastatīna inducētais 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 {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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 {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS}, atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu līmenis plazmā bija zemāks (apmēram par 25%). Tomēr lipīdu līmeni pazeminošais efekts, kombinējot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} ar kolestipolu, bija lielāks nekā tad, ja šos medikamentus lietoja monoterapijas veidā.

Antacīdie līdzekļi

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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

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

Fenazons

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} un fenazons multiplu devu līdztekus lietošana maz ietekmēja vai vispār neietekmēja fenazons klīrensu.

Cimetidīns

Mijiedarbības pētījumā ar cimetidīnu un {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} mijiedarbība netika novērota.

Amlodipīns

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

Citi

Klīniskos pētījumos, kuros {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} ordinēts kopā ar hipotensīviem līdzekļiem vai hipoglikēmiskiem līdzekļiem, netika novērota nekāda klīniski nozīmīga mijiedarbība.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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 embriju 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 mātiņēm atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija plazmā ir vienāda ar to koncentrāciju pienā. Vai preparāts un tā metabolīti izdalās mātes pienā cilvēkam, nav zināms.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} praktiski neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

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

Mazāk par 2% pacientu izslēgti no klīniskiem pētījumiem sakarā {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} izraisītām blakusparādībām.

Pēc klīnisko pētījumu datiem un plašas preparāta lietošanas rezultātiem pēc tā reģistrācijas izveidots sekojošs {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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 limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk: trombocitopēnija.

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži: alerģiskas reakcijas.
Ļoti reti: anafilaksija.

Endokrīnās sistēmas traucējumi

Retāk: alopēcija, hiperglikēmija, hipoglikēmija, pankreatīts.

Psihiskie traucējumi

Bieži: bezmiegs.
Retāk: amnēzija.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvas sāpes, reibonis, parestēzija, hipoestēzija.
Samērā reti: perifēra neiropātija.

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

Reti: hepatīts, holestatiska 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 ārstējās ar {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS}, 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 {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} ārstēto pacientu. Paaugstināšanās pakāpe bija atkarīga no devas, un transamināžu līmeņa paaugstināšanās bija reversibla visiem pacientiem.

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

4.9 Pārdozēšana

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 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, to skaitā holesterīna, priekšteci. 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. Šie rezultāti attiecas uz pacientiem ar pārmantotu heterozigotu hiperholesterinēmiju, hiperholesterinēmijas nepārmantotām formām un jaukto hiperlipidēmiju, tai skaitā pacientiem ar neinsulinējamo cukura diabētu.

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

Mirstību un saslimstību izvērtējoši pētījumi ar atorvastatīnu vēl nav beigušies. Mirstību un saslimstību izvērtējoši pētījumi ar atorvastatīnu 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 pazeminošās terapijas ietekme uz kardiovaskulāriem galapunktiem (piemēram, revaskularizācijas nepieciešamība, nefatāls miokarda infarkts, koronāra nāve).

Atorvastatīna grupā ZBL holesterīna pazeminājums bija vidēji līdz 2,04 mmol/l $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dl $\pm$ 30), pētījumu uzsākot 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 28) un pravastatīna grupā ZBL holesterīns vidēji tika samazināts līdz 2,85 mmol/l $\pm$ 0,7 (110 mg/dl $\pm$ 26), pētījumu uzsākot 3,89 mmol/l $\pm$ 0,7 (150 mg/dl $\pm$ 26) (p=0,0001). Atorvastatīns arī būtiski samazināja kopējā holesterīna daudzumu par 34,1% (pravastatīns: - 18,4%, p<0,0001), vidējo triglicerīdu līmeni par 20% (pravastatīns: - 6,8%, p=0,0009) un vidējo apolipoproteīna B līmeni par 39,1% (pravastatīns: - 22,0%, p<0,0001). Atorvastatīns vidēji palielināja ABL holesterīnu par 2,9% (pravastatīns: + 5,6%, p=nav ticams). Atorvastatīna grupā CRO vidēji samazinājās par 36,4% salīdzinājumā ar 5,2% pravastatīna grupā (p<0,0001).

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

Drošības un panesamības profili abās terapijas grupās bija līdzīgi.

Akūts koronārs sindroms

MIRACL pētījumā novērtēta 80 mg liela atorvastatīna deva 3086 pacientiem (Sortis n=1538; placebo n=1548) ar akūtu koronāro sindromu (MI bez Q zoba vai nestabīlo stenokardiju). 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 ishēmijas 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 ishēmijas 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 4.8 sadaļā aprakstītā (“Nevēlamās blakusparādības”).

Kardiovaskulārās slimības profilakse

Atorvastatīna ietekme uz fatālu un nefatālu sirds koronāro slimību (SKS) 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 $\geq$ 55 gadi, smēķēšana, cukura diabēts, SKS pirmās pakāpes radniekam, TG:ABL-H >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 ¹ (%)	p
Fatāla SKS + 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

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

SKS – sirds koronārā slimība, MI – miokarda infarkts.

Būtiski ne samazinājās kopējā un kardiovaskulārā mirstība (185 vs 212 atgadījumi, p=0,17 un 74 vs 82 atgadījumi, p=0,51). Apakšgrupu analizē pēc dzimuma (81% vīriešu, 19% sieviešu) konstatēts labvēlīgs atorvastatīna efekts vīriešiem, bet ne sievietēm, iespējams, tādēļ, ka sieviešu apakšgrupā novērots neliels 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 galaiznākuma (fatālas SKS + 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 ≤4,14 mmol/l (160 mg/dl) un TG ≤6,78 mmol/l (600 mg/dl). Visiem pacientiem bija vismaz 1 no šādiem riska faktoriem: hipertensija, smēķēšanas turpināšana, retinopātija, mikroalbuminūrija vai makroalbuminūrija.

Pacienti vidēji 3,9 gadus lietoja vai nu atorvastatīnu pa 10 mg dienā (n=1428), vai placebo (n=1410).

Absolūtā un relatīvā riska samazinājums atorvastatīna ietekmē bija šāds:

Atgadījums	Relatīvā riska samazinājums (%)	Atgadījumu skaits (Atorvastatīns vs placebo)	Absolūtā riska samazinājums ¹ (%)	p
Lielie kardiovaskulārie atgadījumi (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

¹Pēc 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-H 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

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. Atsevišķi 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 AUC). 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 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

Kalcija karbonāts
Mikrokristāliska celuloze
Laktozes monohidrāts
Nātrija kroskarmeloze
Polisorbāts 80
Hidroksipropilceluloze
Magnija stearāts

Apvalkā

Hipromeloze
Polietilēnglikols
Titāna dioksīds (E171)
Talks
Simetikons
Stearāta emulgatori
Sorbītskābe

6.2 Nesaderība

Nav zināma.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīs zāles neprasa īpašus uzglabāšanas nosacījumus.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Blisterplāksnītes kārbīnā, kas satur 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 vai 100 apvalkotās tabletes.
Iepakojums stacionāriem, kas satur 200 (10 x 20) vai 500 apvalkotās tabletes.

Blisterplāksnītes sastāv no poliamīda/alumīnija folijas/polivinilhlorīda pārklājošās plēves un pamata, kas veidots vai nu no papīra/poliestera/alumīnija folijas/ pievalcētā vinila pārklājumā, vai no alumīnija folijas ar pievalcētu vinila pārklājumu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu

Nav īpašu prasību.

7 REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

<[Aizpilda nacionāli]>

<[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]> *[For referral procedures]*

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

8 REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

<[Aizpilda nacionāli]>

9 REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

08.08.2001

10 TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

PIELIKUMS III
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE AR BLISTERPLĀKSNĪTĒM (blisterplāksnītes satur 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletes)

IEPAKOJUMS STACIONĀRIEM (blisterplāksnītes ar 200 un 500 tabletēm)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg APVALKOTĀS TABLETES
Atorvastatin calcium

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 apvalkotā tablete satur 10 mg atorvastatīna (atorvastatīna kalcija sāli (trihidrātu)).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes.

4 tabletes
7 tabletes
10 tabletes
14 tabletes
20 tabletes
28 tabletes
30 tabletes
50 tabletes
56 tabletes
84 tabletes
98 tabletes
100 tabletes
200 tabletes
500 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tabletes iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
Lietot kā noteicis ārsts.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Iepakots Jūsu drošībai.
Nelietot, ja iepakojums ir bijis atvērts.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.ter.:

Sērija/ Der.ter.: skatīt uz katra iepakojuma (uz iepakojuma stacionāriem-uzlīme).

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪAPŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

<[Aizpilda nacionāli]>

<[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]> *[For referral procedures]*

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

<[Aizpilda nacionāli]>

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

Sērija/ Der.ter.: skatīt uz katra iepakojuma (uz iepakojuma stacionāriem-uzlīme).

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

<[Aizpilda nacionāli]>

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg

MINIMĀLĀ IZVIETOJAMĀ INFORMĀCIJA UZ BLISTERA

BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg APVALKOTĀS TABLETES
Atorvastatin calcium

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

<[Aizpilda nacionāli]>
{Nosaukums}

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.ter.:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITA

{uz blisteriem ar 7 tabletēm – uz katras tabletes folijas var tikt drukātas nedēļas dienas saīsinājums –
t.i., Pr, Ot, Tr, Ce, Pk, Se, Sv}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE AR BLISTERPLĀKSNĪTĒM (blisterplāksnītes satur 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletes)

IEPAKOJUMS STACIONĀRIEM (blisterplāksnītes ar 200 un 500 tabletēm)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg APVALKOTĀS TABLETES
Atorvastatin calcium

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 apvalkotā tablete satur 20 mg atorvastatīna (atorvastatīna kalcija sāli (trihidrātu)).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes.

4 tabletes
7 tabletes
10 tabletes
14 tabletes
20 tabletes
28 tabletes
30 tabletes
50 tabletes
56 tabletes
84 tabletes
98 tabletes
100 tabletes
200 tabletes
500 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tabletes iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
Lietot kā noteicis ārsts.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Iepakots Jūsu drošībai.
Nelietot, ja iepakojums ir bijis atvērts.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.ter.:

Sērija/ Der.ter.: skatīt uz katra iepakojuma (uz iepakojuma stacionāriem-uzlīme).

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪAPŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

<[Aizpilda nacionāli]>

<[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]> *[For referral procedures]*

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

<[Aizpilda nacionāli]>

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

Sērija/ Der.ter.: skatīt uz katra iepakojuma (uz iepakojuma stacionāriem-uzlīme).

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

<[Aizpilda nacionāli]>

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg

MINIMĀLĀ IZVIETOJAMĀ INFORMĀCIJA UZ BLISTERA

BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg APVALKOTĀS TABLETES
Atorvastatin calcium

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

<[Aizpilda nacionāli]>
{Nosaukums}

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.ter.:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITA

{uz blisteriem ar 7 tabletēm – uz katras tabletes folijas var tikt drukātas nedēļas dienas saīsinājums –
t.i., Pr, Ot, Tr, Ce, Pk, Se, Sv}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE AR BLISTERPLĀKSNĪTĒM (blisterplāksnītes satur 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletes)

IEPAKOJUMS STACIONĀRIEM (blisterplāksnītes ar 200 un 500 tabletēm)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg APVALKOTĀS TABLETES
Atorvastatin calcium

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 apvalkotā tablete satur 40 mg atorvastatīna (atorvastatīna kalcija sāli (trihidrātu)).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes.

4 tabletes
7 tabletes
10 tabletes
14 tabletes
20 tabletes
28 tabletes
30 tabletes
50 tabletes
56 tabletes
84 tabletes
98 tabletes
100 tabletes
200 tabletes
500 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tabletes iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
Lietot kā noteicis ārsts.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Iepakots Jūsu drošībai.
Nelietot, ja iepakojums ir bijis atvērts.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.ter.:

Sērija/ Der.ter.: skatīt uz katra iepakojuma (uz iepakojuma stacionāriem-uzlīme).

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪAPŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

<[Aizpilda nacionāli]>

<[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]> *[For referral procedures]*

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

<[Aizpilda nacionāli]>

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

Sērija/ Der.ter.: skatīt uz katra iepakojuma (uz iepakojuma stacionāriem-uzlīme).

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

<[Aizpilda nacionāli]>

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg

MINIMĀLĀ IZVIETOJAMĀ INFORMĀCIJA UZ BLISTERA

BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg APVALKOTĀS TABLETES
Atorvastatin calcium

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

<[Aizpilda nacionāli]>
{Nosaukums}

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.ter.:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITA

{uz blisteriem ar 7 tabletēm – uz katras tabletes folijas var tikt drukātas nedēļas dienas saīsinājums –
t.i., Pr, Ot, Tr, Ce, Pk, Se, Sv}

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE AR BLISTERPLĀKSNĪTĒM (blisterplāksnītes satur 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98, 100 tabletes)

IEPAKOJUMS STACIONĀRIEM (blisterplāksnītes ar 200 un 500 tabletēm)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg APVALKOTĀS TABLETES
Atorvastatin calcium

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

1 apvalkotā tablete satur 80 mg atorvastatīna (atorvastatīna kalcija sāļi (trihidrātu)).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes.

4 tabletes
7 tabletes
10 tabletes
14 tabletes
20 tabletes
28 tabletes
30 tabletes
50 tabletes
56 tabletes
84 tabletes
98 tabletes
100 tabletes
200 tabletes
500 tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Tabletes iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
Lietot kā noteicis ārsts.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Iepakots Jūsu drošībai.
Nelietot, ja iepakojums ir bijis atvērts.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.ter.:

Sērija/ Der.ter.: skatīt uz katra iepakojuma (uz iepakojuma stacionāriem-uzlīme).

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪAPŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

<[Aizpilda nacionāli]>

<[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]> *[For referral procedures]*

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

<[Aizpilda nacionāli]>

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

Sērija/ Der.ter.: skatīt uz katra iepakojuma (uz iepakojuma stacionāriem-uzlīme).

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

<[Aizpilda nacionāli]>

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg

MINIMĀLĀ IZVIETOJAMĀ INFORMĀCIJA UZ BLISTERA

BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg APVALKOTĀS TABLETES
Atorvastatin calcium

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

<[Aizpilda nacionāli]>
{Nosaukums}

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der.ter.:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

5. CITA

{uz blisteriem ar 7 tabletēm – uz katras tabletes folijas var tikt drukātas nedēļas dienas saīsinājums –
t.i., Pr, Ot, Tr, Ce, Pk, Se, Sv}

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg apvalkotās tabletes

Atorvastatin calcium

<[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]> [For referral procedures]

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja jums rodas vēl kādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tieši Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas nav minētas šajā instrukcijā, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā var uzzināt:

1. Kas ir {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg lietošanas
3. Kā lietot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg pieder pie medikamentu grupas, ko sauc par statīniem, kas ir lipīdu (tauku) līmeni regulējoši līdzekļi.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg lieto, lai pazeminātu lipīdu, proti, holesterīna un triglicerīdu līmeni asinīs, ja tas nav izdevies ar maztauku diētu un dzīvesveida maiņu. Ja Jums ir paaugstināts sirds slimības risks, {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg var izmantot šī riska mazināšanai arī tad, ja holesterīna līmenis ir normāls. Ārstēšanās laikā jāturpina holesterīnu pazeminošā diēta.

Holesterīns ir viela, kas dabiski veidojas organismā un ir nepieciešama normālam augšanas procesam. Tomēr tad, ja asinīs ir pārāk daudz holesterīna, tas var izgulsnēties asinsvadu sienās un ar laiku tos aizsprostot. Tas ir visbiežākais sirds slimības cēlonis. Vispāratzīts, ka paaugstināts holesterīna līmenis palielina sirds slimības risku. Pārējie faktori, kas palielina sirds slimības risku, ir paaugstināts asins spiediens, cukura diabēts, lieks ķermeņa svars, nepietiekama fiziskā slodze, smēķēšana un sirds slimība ģimenē.

2. PIRMS {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg LIETOŠANAS

Nelietojiet {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg šādos gadījumos:

- ja Jums ir paaugstināta jutība (alerģija) pret {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg vai līdzīgām zālēm, kuras izmanto lipīdu līmeņa pazemināšanai asinīs vai pret kādu no {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg palīgvielām – skatīt 5.sadaļu
- ja Jums ir vai kādreiz bijusi kāda aknu slimība
- ja Jums ir kādreiz bijušas izmaiņas un grūti izskaidrojamas ar aknu funkcijām saistītas asinsanalīzes
- ja Jums ir muskulatūras traucējumi, kurus sauc par miopātijām (atkārtotas vai neizskaidrojamas muskuļu sāpes vai smeldze)
- ja Jūs esat grūtniece, vēlaties palikt stāvoklī vai barojat bērnu ar krūti
- ja Jūs esat sieviete reproduktīvā vecumā, kura nelieto adekvātu kontracepcijas metodi.

Īpaša piesardzība, lietojot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg var nebūt jums piemērots šādos gadījumos:

- ja jums ir nieru slimība
- ja jums ir nepietiekami aktīvs vairogdziedzeris (hipotireoze)
- ja jums mēdz būt atkārtotas vai nesaprotamas sāpes vai smelgšana muskuļos, vai arī jums vai jūsu ģimenē bijušas problēmas ar muskuļiem
- ja jums bijušas problēmas ar muskuļiem, lietojot citus holesterīnu pazeminošus līdzekļus (piemēram, citu statīnu vai fibrātu)
- ja jūs regulāri lielā daudzumā lietojat alkoholu
- ja jums bijusi aknu slimība
- ja esat vecāki par 70 gadiem
- ja jūsu ārsts sacījis, ka jūs nepanesat dažus cukurus, tad, pirms sākt lietot šīs zāles, jums jākonsultējas ar savu ārstu

Ja kāds no šiem punktiem attiecas uz jums, ārstam vajadzēs veikt asins analīzi pirms ārstēšanās ar {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg un varbūt arī tās laikā, lai laikus pamanītu risku rasties ar muskuļiem saistītām blakusparādībām.

Citu zāļu lietošana

Dažas zāles var mijiedarboties ar {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg. Tās ir:

- zāles, kas maina imūnsistēmas darbību, piemēram, ciklosporīns
- dažas antibiotikas un pretsēnīšu preparāti, piemēram, eritromicīns, klaritromicīns, ketokonazols, itraconazols, rifampicīns
- citi lipīdu līmeni pazeminoši līdzekļi, piemēram, gemfibrozils, citi fibrāti, nikotīnskābes atvasinājumi, kolestipols
- daži kalcija kanālu blokatori, ko lieto stenokardijas vai paaugstināta asins spiediena ārstēšanai, piemēram, nifedipīns; zāles sirds aritmijas ārstēšanai, piemēram, digoksīns
- daži benzodiazepīni, ko lieto trauksmes un līdzīgu stāvokļu novēršanai, piemēram, nefazodons
- proteāžu inhibitori, ko izmanto HIV ārstēšanai, piemēram, nelfinavīrs
- citi medikamenti, kas mijiedarbojas ar {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg: varfarīns (kavē asins sarecēšanu), pretapaugļošanās tabletes, fenitoīns (pretkrampju līdzeklis epilepsijas gadījumā) un antacīdi līdzekļi (alumīniju un magniju saturošie līdzekļi gremošanas traucējumu novēršanai)

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kādas patlaban lietojat vai pēdējā laikā esat lietojuši, arī par tām, ko izsniedz bez receptes, jo tās var izraisīt mijiedarbību.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem

Greipfrūtu sula

Nedzeriet vairāk par vienu vai divām nelielām glāzēm greipfrūtu sulas dienā, jo liels daudzums greipfrūtu sulas var mainīt {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg iedarbību.

Alkohols

Nelietojiet pārāk daudz alkohola, ārstējoties ar šo medikamentu. Skatīt 2.sadaļā „Īpaša piesardzība, lietojot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg“.

Grūtniecība

Nelietot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg grūtniecības laikā, kā arī tad, ja Jūs domājat, ka esat stāvoklī vai centieties palikt stāvoklī. un zīdīšanas laikā. Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizmanto piemērotas kontracepcijas metodes.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Zīdīšana

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg nedrīkst lietot zīdīšanas laikā.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļa vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja zāles pavājina jūsu spēju vadīt transportlīdzekli, nedariet to. Nelietojiet darbarīkus vai iekārtas, ja zāļu ietekmē ir apgrūtināta rīkošanās ar tām.

3. KĀ LIETOT {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg

Parastā {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} sākumdeva ir 10 mg reizi dienā. Ārsts devu par palielināt līdz tiek sasniegta Jums piemērotā deva. Devu pielāgošanu veic ar 4 nedēļu vai vēl garākiem intervāliem. Maksimālā {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} deva ir 80 mg reizi dienā.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} tabletes jānorij veselas uzdzerot ūdeni. Tās var ieņemt jebkurā laikā, gan kopā ar ēdienu, gan starp ēdienreizēm. Tomēr mēģiniet ieņemt tableti vienā un tai pašā laikā.

Vienmēr lietojiet {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Pirms terapijas uzsākšanas, ārsts Jums nozīmēs diētu ar zemu holesterīna līmeni, kura Jums jāievēro visu {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg lietošanas laiku.

Cik ilgi jāārstējas ar {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg, noteiks jūsu ārsts.

Ja jums liekas, ka SOPRTIS 10 mg iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar savu ārstu.

Ja esat lietojis {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg vairāk nekā noteikts

Ja netīšām esat ieņēmis par daudz {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg tablešu (vairāk nekā Jums noteiktā dienas deva), prasiet padomu savam ārstam vai griezieties tuvākajā slimnīcā.

Ja esat aizmirsis lietot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg

Ja esat aizmirsis ieņemt devu, nākamo devu ieņemiet parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto.

Ja Jūs pārtraucat lietot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiel savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg tāpat kā visas zāles var izraisīt blakusparādības, tomēr tās nerodas visiem. Ja kāda no blakusparādībām kļūst izteikta vai jums rodas kāda sāļa instrukcijā neminēta blakusparādība, lūdzu, tūlīt pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam.

Tālāk norādītās blakusparādības ir nopietnas, un, ja tādas rastos, nepieciešama tūlītēja rīcība:

- Angioneirotiskā tūska (sejas, mēles un elpvada pietūkums, kas var ievērojami apgrūtināt elpošanu). Tā ir ļoti reta reakcija, bet, ja rodas, var būt bīstama. Ja tas notiek, jums nekavējoties par to jāziņo ārstam.
- Dažkārt pacientiem novērots muskuļu zudums vai iekaisums, un ļoti retos gadījumos tas progresējis līdz smagam, dzīvībai draudīgam stāvoklim (ko sauc par rabdomiolīzi). Ja jums rodas muskuļu vājums, jutīgums vai sāpīgums, it īpaši tad, ja vienlaikus ir sagurums vai paaugstināta temperatūra, pārtrauciet lietot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} un nekavējoties pasakiet to savam ārstam.

Ļoti retas blakusparādības rodas mazāk nekā 1 no 10 000 pacientiem, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} (tas nozīmē, ka no katriem 10 000 pacientiem, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 9 999 nav sagaidāma šo blakusparādību rašanās).

- Ja jums bez iemesla rodas asiņošana vai parādās zilumi, tas var liecināt par aknu bojājumu. Jums pēc iespējas ātrāk jākonsultējas ar savu ārstu.

Pārējās iespējamās {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} blakusparādības

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} tāpat kā jebkuras zāles daļai cilvēku var izraisīt blakusparādības. Biežās blakusparādības izpaužas ne mazāk kā 100 no 10 000 pacientu, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} (tas nozīmē, ka no katriem 10 000 pacientiem līdz 9 900 nav sagaidāma šo blakusparādību rašanās).

Šādas blakusparādības ir:

- Slikta dūša, sāpes vēderā, aizcietējums, vēdera uzpūšanās, gremošanas traucējumi, muskuļu sāpes, vājums, caureja, bezmiegs, galvas reibšana, sāpes krūtīs, alerģiskas reakcijas, notirpums, locītavu un muguras sāpes, nespēks, perifēra tūska, nieze.

Citas, retākas blakusparādības novērotas daļai pacientu, kas lietojuši {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} vai citus šāda veida preparātus. Ne visas no šīm blakusparādībām ir noteikti saistītas ar minēto zāļu lietošanu. Retākas blakusparādības izpaužas mazāk nekā 100 no 10 000 pacientu, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} (tas nozīmē, ka no katriem 10 000 pacientiem ne mazāk kā 9 900 nav sagaidāma šo blakusparādību rašanās). Šādas blakusparādības ir:

- Anoreksija (ēstgribas zudums), roku un kāju pirkstu nejutība vai tirpšana, vemšana, nieze, izsitumi, krampji muskuļos, piepeša asiņošana vai zilumu veidošanās, dzīkstoņa ausīs un/vai galvā, pieņemšanās svarā, atmiņas pasliktināšanās, nātrene, savārgums, impotence, matu izkrišana, pankreatīts (aizkuņģa dziedzera iekaisums, kura dēļ rodas sāpes vēderā).

Retas blakusparādības izpaužas mazāk nekā 10 no 10 000 pacientu, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} (tas nozīmē, ka no katriem 10 000 pacientiem, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS}), ne mazāk kā 9 990 nav sagaidāma šo blakusparādību rašanās).

Šādas blakusparādības ir:

- Ādas nejutīgums pret vieglu pieskārienu vai sāpēm, izsitumi ar pūšļu veidošanos, perifēra tūska (piem., potīšu pietūkums), hepatīts (aknu iekaisums), dzelte (ādas un acābolu dzeltenīgums), rabdomiolīze (izteiktas muskuļu sāpes un vājums, ko nereti pavada drudzis).

Ļoti retas blakusparādības skar mazāk nekā 1 no 10 000 pacientu, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} (tas nozīmē, ka no katriem 10 000 pacientiem, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS}), ne mazāk kā 9 999 nav sagaidāma šo blakusparādību rašanās).

Šādas blakusparādības ir:

- Angioneirotiskā tūska (sejas, mēles un elpvada pietūkums, kas var ievērojami apgrūtināt elpošanu), Stīvensa-Džonsona sindroms (smags ādas bojājums ar pūšļu veidošanos uz ādas, mutes dobumā, acīs un uz dzimumorgāniem), multiformā eritēma (sārti plankumi uz ādas). Iespējama arī cukura līmeņa paaugstināšanās vai pazemināšanās asinīs (ja jums ir diabēts, rūpīgi jāseko cukura līmenim asinīs).

Ja jums rodas blakusparādības, lūdzu, informējiet savu ārstu. Viņš/viņa izlems, kas darāms.

Ja kāda no blakusparādībām kļūst ļoti traucējoša vai novērojat blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, lūdzam par tām ziņot ārstam.

5. KĀ UZGLABĀT {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Šīs zāles neprasa īpašus uzglabāšanas apstākļus.

Nelietojiet {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg, ja beidzies uz iepakojuma norādītais derīguma termiņš. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nelietot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg, ja pamanāt kādu redzamu bojājumu.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg satur

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} aktīvā viela ir atorvastatīns. Katra tablete satur 10 mg atorvastatīna (atorvastatīna kalcija trihidrāta formā).

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} tabletes satur arī neaktīvas palīgvielas. Tablešu sastāvā ir kalcija karbonāts, mikrokristāliska celuloze, laktoze, nātrija kroskarmeloze, polisorbāts 80, hidroksipropilceluloze un magnija stearāts.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} tablešu apvalkā ietilpst hipromeloze, makrogols 8000, titāna dioksīds (E171), talks, simetikons, makrogola stearāts, sorbītskābe un kandelilvasks.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg ārējais izskats un iepakojums:

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} apvalkotās tabletes ir baltas, ovālas formas tablets. Tām vienā pusē iespiests 10 un otrā pusē – PD155.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg pieejams blisterpacīnās, kas satur 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 vai 100 apvalkotās tabletes, un slimnīcu iepakojumos, kas satur 200 (10 x 20) vai 500 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

<[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]> [For referral procedures]

Šīs zāles reģistrētas ES dalībvalstīs ar šādiem nosaukumiem:

Austrija	Sortis
Beļģija	Lipitor
Dānija	Zarator
Grieķija	Lipitor
Itālija	Xarator
Luksemburga	Lipitor
Nīderlande	Lipitor
Portugāle	Zarator
Somija	Lipitor
Spānija	Zarator
Vācija	Sortis
Zviedrija	Lipitor

Šī lietošanas instrukcija akceptēta {MM/GGGG}

<[Aizpilda nacionāli]>

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg apvalkotās tabletes

Atorvastatin calcium

<[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]> [For referral procedures]

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja jums rodas vēl kādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tieši Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas nav minētas šajā instrukcijā, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdz, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā var uzzināt:

1. Kas ir {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg lietošanas
3. Kā lietot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg pieder pie medikamentu grupas, ko sauc par statīniem, kas ir lipīdu (tauku) līmeni regulējoši līdzekļi.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg lieto, lai pazeminātu lipīdu, proti, holesterīna un triglicerīdu līmeni asinīs, ja tas nav izdevies ar maztauku diētu un dzīvesveida maiņu. Ja Jums ir paaugstināts sirds slimības risks, {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg var izmantot šī riska mazināšanai arī tad, ja holesterīna līmenis ir normāls. Ārstēšanās laikā jāturpina holesterīnu pazeminošā diēta.

Holesterīns ir viela, kas dabiski veidojas organismā un ir nepieciešama normālam augšanas procesam. Tomēr tad, ja asinīs ir pārāk daudz holesterīna, tas var izgulsnēties asinsvadu sienās un ar laiku tos aizsprostot. Tas ir visbiežākais sirds slimības cēlonis. Vispāratzīts, ka paaugstināts holesterīna līmenis palielina sirds slimības risku. Pārējie faktori, kas palielina sirds slimības risku, ir paaugstināts asins spiediens, cukura diabēts, lieks ķermeņa svars, nepietiekama fiziskā slodze, smēķēšana un sirds slimība ģimenē.

2. PIRMS {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg LIETOŠANAS

Nelietojiet {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg šādos gadījumos:

- ja Jums ir paaugstināta jutība (alerģija) pret {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg vai līdzīgām zālēm, kuras izmanto lipīdu līmeņa pazemināšanai asinīs vai pret kādu no {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg palīgvielām – skatīt 5.sadaļu
- ja Jums ir vai kādreiz bijusi kāda aknu slimība
- ja Jums ir kādreiz bijušas izmaiņas un grūti izskaidrojamas ar aknu funkcijām saistītas asinsanalīzes
- ja Jums ir muskulatūras traucējumi, kurus sauc par miopātijām (atkārtotas vai neizskaidrojamas muskuļu sāpes vai smeldze)
- ja Jūs esat grūtniece, vēlaties palikt stāvoklī vai barojat bērnu ar krūti
- ja Jūs esat sieviete reproduktīvā vecumā, kura nelieto adekvātu kontracepcijas metodi.

Īpaša piesardzība, lietojot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg var nebūt jums piemērots šādos gadījumos:

- ja jums ir nieru slimība
- ja jums ir nepietiekami aktīvs vairogdziedzeris (hipotireoze)
- ja jums mēdz būt atkārtotas vai nesaprotamas sāpes vai smelgšana muskuļos, vai arī jums vai jūsu ģimenē bijušas problēmas ar muskuļiem
- ja jums bijušas problēmas ar muskuļiem, lietojot citus holesterīnu pazeminošus līdzekļus (piemēram, citu statīnu vai fibrātu)
- ja jūs regulāri lielā daudzumā lietojat alkoholu
- ja jums bijusi aknu slimība
- ja esat vecāki par 70 gadiem
- ja jūsu ārsts sacījis, ka jūs nepanesat dažus cukurus, tad, pirms sākt lietot šīs zāles, jums jākonsultējas ar savu ārstu

Ja kāds no šiem punktiem attiecas uz jums, ārstam vajadzēs veikt asins analīzi pirms ārstēšanās ar {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg un varbūt arī tās laikā, lai laikus pamanītu risku rasties ar muskuļiem saistītām blakusparādībām.

Citu zāļu lietošana

Dažas zāles var mijiedarboties ar {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg. Tās ir:

- zāles, kas maina imūnsistēmas darbību, piemēram, ciklosporīns
- dažas antibiotikas un pretsēnīšu preparāti, piemēram, eritromicīns, klaritromicīns, ketokonazols, itraconazols, rifampicīns
- citi lipīdu līmeni pazeminoši līdzekļi, piemēram, gemfibrozils, citi fibrāti, nikotīnskābes atvasinājumi, kolestipols
- daži kalcija kanālu blokatori, ko lieto stenokardijas vai paaugstināta asins spiediena ārstēšanai, piemēram, nifedipīns; zāles sirds aritmijas ārstēšanai, piemēram, digoksīns
- daži benzodiazepīni, ko lieto trauksmes un līdzīgu stāvokļu novēršanai, piemēram, nefazodons
- proteāžu inhibitori, ko izmanto HIV ārstēšanai, piemēram, nelfinavīrs
- citi medikamenti, kas mijiedarbojas ar {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg: varfarīns (kavē asins sarecēšanu), pretapaugļošanās tabletes, fenitoīns (pretkrampju līdzeklis epilepsijas gadījumā) un antacīdi līdzekļi (alumīniju un magniju saturošie līdzekļi gremošanas traucējumu novēršanai)

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kādas patlaban lietojat vai pēdējā laikā esat lietojuši, arī par tām, ko izsniedz bez receptes, jo tās var izraisīt mijiedarbību.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem

Greipfrūtu sula

Nedzeriet vairāk par vienu vai divām nelielām glāzēm greipfrūtu sulas dienā, jo liels daudzums greipfrūtu sulas var mainīt {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg iedarbību.

Alkohols

Nelietojiet pārāk daudz alkohola, ārstējoties ar šo medikamentu. Skatīt 2.sadaļā „Īpaša piesardzība, lietojot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg“.

Grūtniecība

Nelietot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg grūtniecības laikā, kā arī tad, ja Jūs domājat, ka esat stāvoklī vai centieties palikt stāvoklī. un zīdīšanas laikā. Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizmanto piemērotas kontracepcijas metodes.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Zīdīšana

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg nedrīkst lietot zīdīšanas laikā.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļa vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja zāles pavājina jūsu spēju vadīt transportlīdzekli, nedariet to. Nelietojiet darbarīkus vai iekārtas, ja zāļu ietekmē ir apgrūtināta rīkošanās ar tām.

3. KĀ LIETOT {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg

Parastā {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} sākumdeva ir 10 mg reizi dienā. Ārsts devu par palielināt līdz tiek sasniegta Jums piemērotā deva. Devu pielāgošanu veic ar 4 nedēļu vai vēl garākiem intervāliem. Maksimālā {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} deva ir 80 mg reizi dienā.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} tabletes jānorij veselas uzdzerot ūdeni. Tās var ieņemt jebkurā laikā, gan kopā ar ēdienu, gan starp ēdienreizēm. Tomēr mēģiniet ieņemt tableti vienā un tai pašā laikā.

Vienmēr lietojiet {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Pirms terapijas uzsākšanas, ārsts Jums nozīmēs diētu ar zemu holesterīna līmeni, kura Jums jāievēro visu {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg lietošanas laiku.

Cik ilgi jāārstējas ar {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg, noteiks jūsu ārsts.

Ja jums liekas, ka SOPRTIS 20 mg iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar savu ārstu.

Ja esat lietojis {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg vairāk nekā noteikts

Ja netīšām esat ieņēmis par daudz {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg tablešu (vairāk nekā Jums noteiktā dienas deva), prasiet padomu savam ārstam vai griezieties tuvākajā slimnīcā.

Ja esat aizmirsis lietot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg

Ja esat aizmirsis ieņemt devu, nākamo devu ieņemiet parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto.

Ja Jūs pārtraucat lietot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiel savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg tāpat kā visas zāles var izraisīt blakusparādības, tomēr tās nerodas visiem. Ja kāda no blakusparādībām kļūst izteikta vai jums rodas kāda sāļa instrukcijā neminēta blakusparādība, lūdzu, tūlīt pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam.

Tālāk norādītās blakusparādības ir nopietnas, un, ja tādas rastos, nepieciešama tūlītēja rīcība:

- Angioneirotiskā tūska (sejas, mēles un elpvada pietūkums, kas var ievērojami apgrūtināt elpošanu). Tā ir ļoti reta reakcija, bet, ja rodas, var būt bīstama. Ja tas notiek, jums nekavējoties par to jāziņo ārstam.
- Dažkārt pacientiem novērots muskuļu zudums vai iekaisums, un ļoti retos gadījumos tas progresējis līdz smagam, dzīvībai draudīgam stāvoklim (ko sauc par rabdomiolīzi). Ja jums rodas muskuļu vājums, jutīgums vai sāpīgums, it īpaši tad, ja vienlaikus ir sagurums vai paaugstināta temperatūra, pārtrauciet lietot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} un nekavējoties pasakiet to savam ārstam.

Ļoti retas blakusparādības rodas mazāk nekā 1 no 10 000 pacientiem, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} (tas nozīmē, ka no katriem 10 000 pacientiem, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 9 999 nav sagaidāma šo blakusparādību rašanās).

- Ja jums bez iemesla rodas asiņošana vai parādās zilumi, tas var liecināt par aknu bojājumu. Jums pēc iespējas ātrāk jākonsultējas ar savu ārstu.

Pārējās iespējamās {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} blakusparādības

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} tāpat kā jebkuras zāles daļai cilvēku var izraisīt blakusparādības. Biežās blakusparādības izpaužas ne mazāk kā 100 no 10 000 pacientu, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} (tas nozīmē, ka no katriem 10 000 pacientiem līdz 9 900 nav sagaidāma šo blakusparādību rašanās).

Šādas blakusparādības ir:

- Slikta dūša, sāpes vēderā, aizcietējums, vēdera uzpūšanās, gremošanas traucējumi, muskuļu sāpes, vājums, caureja, bezmiegs, galvas reibšana, sāpes krūtīs, alerģiskas reakcijas, notirpums, locītavu un muguras sāpes, nespēks, perifēra tūska, nieze.

Citas, retākas blakusparādības novērotas daļai pacientu, kas lietojuši {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} vai citus šāda veida preparātus. Ne visas no šīm blakusparādībām ir noteikti saistītas ar minēto zāļu lietošanu. Retākas blakusparādības izpaužas mazāk nekā 100 no 10 000 pacientu, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} (tas nozīmē, ka no katriem 10 000 pacientiem ne mazāk kā 9 900 nav sagaidāma šo blakusparādību rašanās). Šādas blakusparādības ir:

- Anoreksija (ēstgribas zudums), roku un kāju pirkstu nejutība vai tirpšana, vemšana, nieze, izsitumi, krampji muskuļos, piepeša asiņošana vai zilumu veidošanās, dzīnkstoņa ausis un/vai galvā, pieņemšanās svarā, atmiņas pasliktināšanās, nātrene, savārgums, impotence, matu izkrišana, pankreatīts (aizkuņģa dziedzera iekaisums, kura dēļ rodas sāpes vēderā).

Retas blakusparādības izpaužas mazāk nekā 10 no 10 000 pacientu, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} (tas nozīmē, ka no katriem 10 000 pacientiem, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS}), ne mazāk kā 9 990 nav sagaidāma šo blakusparādību rašanās).

Šādas blakusparādības ir:

- Ādas nejutīgums pret vieglu pieskārienu vai sāpēm, izsitumi ar pūšļu veidošanos, perifēra tūska (piem., potīšu pietūkums), hepatīts (aknu iekaisums), dzelte (ādas un acābolu dzeltenīgums), rabdomiolīze (izteiktas muskuļu sāpes un vājums, ko nereti pavada drudzis).

Ļoti retas blakusparādības skar mazāk nekā 1 no 10 000 pacientu, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} (tas nozīmē, ka no katriem 10 000 pacientiem, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS}), ne mazāk kā 9 999 nav sagaidāma šo blakusparādību rašanās).

Šādas blakusparādības ir:

- Angioneirotiskā tūska (sejas, mēles un elpvada pietūkums, kas var ievērojami apgrūtināt elpošanu), Stīvensa-Džonsona sindroms (smags ādas bojājums ar pūšļu veidošanos uz ādas, mutes dobumā, acīs un uz dzimumorgāniem), multiformā eritēma (sārti plankumi uz ādas). Iespējama arī cukura līmeņa paaugstināšanās vai pazemināšanās asinīs (ja jums ir diabēts, rūpīgi jāseko cukura līmenim asinīs).

Ja jums rodas blakusparādības, lūdzu, informējiet savu ārstu. Viņš/viņa izlems, kas darāms.

Ja kāda no blakusparādībām kļūst ļoti traucējoša vai novērojat blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, lūdzam par tām ziņot ārstam.

5. KĀ UZGLABĀT {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Šīs zāles neprasa īpašus uzglabāšanas apstākļus.

Nelietojiet {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg, ja beidzies uz iepakojuma norādītais derīguma termiņš. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nelietot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg, ja pamanāt kādu redzamu bojājumu.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg satur

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} aktīvā viela ir atorvastatīns. Katra tablete satur 20 mg atorvastatīna (atorvastatīna kalcija trihidrāta formā).

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} tabletes satur arī neaktīvas palīgvielas. Tablešu sastāvā ir kalcija karbonāts, mikrokristāliska celuloze, laktoze, nātrija kroskarmeloze, polisorbāts 80, hidroksipropilceluloze un magnija stearāts.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} tablešu apvalkā ietilpst hipromeloze, makrogols 8000, titāna dioksīds (E171), talks, simetikons, makrogola stearāts, sorbītskābe un kandelilvasks.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg ārējais izskats un iepakojums:

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} apvalkotās tabletes ir baltas, ovālas formas tablets. Tām vienā pusē iespiests 20 un otrā pusē – PD156.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 20 mg pieejams blisterpacīnās, kas satur 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 vai 100 apvalkotās tabletes, un slimnīcu iepakojumos, kas satur 200 (10 x 20) vai 500 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

<[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]> [For referral procedures]

Šīs zāles reģistrētas ES dalībvalstīs ar šādiem nosaukumiem:

Austrija	Sortis
Beļģija	Lipitor
Dānija	Zarator
Grieķija	Lipitor
Itālija	Xarator
Luksemburga	Lipitor
Nīderlande	Lipitor
Portugāle	Zarator
Somija	Lipitor
Spānija	Zarator
Vācija	Sortis
Zviedrija	Lipitor

Šī lietošanas instrukcija akceptēta {MM/GGGG}

<[Aizpilda nacionāli]>

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg apvalkotās tabletes

Atorvastatin calcium

<[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]> [For referral procedures]

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja jums rodas vēl kādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tieši Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas nav minētas šajā instrukcijā, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdz, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā var uzzināt:

1. Kas ir {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg lietošanas
3. Kā lietot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg pieder pie medikamentu grupas, ko sauc par statīniem, kas ir lipīdu (tauku) līmeni regulējoši līdzekļi.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg lieto, lai pazeminātu lipīdu, proti, holesterīna un triglicerīdu līmeni asinīs, ja tas nav izdevies ar maztauku diētu un dzīvesveida maiņu. Ja Jums ir paaugstināts sirds slimības risks, {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg var izmantot šī riska mazināšanai arī tad, ja holesterīna līmenis ir normāls. Ārstēšanās laikā jāturpina holesterīnu pazeminošā diēta.

Holesterīns ir viela, kas dabiski veidojas organismā un ir nepieciešama normālam augšanas procesam. Tomēr tad, ja asinīs ir pārāk daudz holesterīna, tas var izgulsnēties asinsvadu sienās un ar laiku tos aizsprostot. Tas ir visbiežākais sirds slimības cēlonis. Vispāratzīts, ka paaugstināts holesterīna līmenis palielina sirds slimības risku. Pārējie faktori, kas palielina sirds slimības risku, ir paaugstināts asins spiediens, cukura diabēts, lieks ķermeņa svars, nepietiekama fiziskā slodze, smēķēšana un sirds slimība ģimenē.

2. PIRMS {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg LIETOŠANAS

Nelietojiet {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg šādos gadījumos:

- ja Jums ir paaugstināta jutība (alerģija) pret {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg vai līdzīgām zālēm, kuras izmanto lipīdu līmeņa pazemināšanai asinīs vai pret kādu no {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg palīgvielām – skatīt 5.sadaļu
- ja Jums ir vai kādreiz bijusi kāda aknu slimība
- ja Jums ir kādreiz bijušas izmaiņas un grūti izskaidrojamas ar aknu funkcijām saistītas asinsanalīzes
- ja Jums ir muskulatūras traucējumi, kurus sauc par miopātijām (atkārtotas vai neizskaidrojamas muskuļu sāpes vai smeldze)
- ja Jūs esat grūtniece, vēlaties palikt stāvoklī vai barojat bērnu ar krūti
- ja Jūs esat sieviete reproduktīvā vecumā, kura nelieto adekvātu kontracepcijas metodi.

Īpaša piesardzība, lietojot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg var nebūt jums piemērots šādos gadījumos:

- ja jums ir nieru slimība
- ja jums ir nepietiekami aktīvs vairogdziedzeris (hipotireoze)
- ja jums mēdz būt atkārtotas vai nesaprotamas sāpes vai smelgšana muskuļos, vai arī jums vai jūsu ģimenē bijušas problēmas ar muskuļiem
- ja jums bijušas problēmas ar muskuļiem, lietojot citus holesterīnu pazeminošus līdzekļus (piemēram, citu statīnu vai fibrātu)
- ja jūs regulāri lielā daudzumā lietojat alkoholu
- ja jums bijusi aknu slimība
- ja esat vecāki par 70 gadiem
- ja jūsu ārsts sacījis, ka jūs nepanesat dažus cukurus, tad, pirms sākt lietot šīs zāles, jums jākonsultējas ar savu ārstu

Ja kāds no šiem punktiem attiecas uz jums, ārstam vajadzēs veikt asins analīzi pirms ārstēšanās ar {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg un varbūt arī tās laikā, lai laikus pamanītu risku rasties ar muskuļiem saistītām blakusparādībām.

Citu zāļu lietošana

Dažas zāles var mijiedarboties ar {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg. Tās ir:

- zāles, kas maina imūnsistēmas darbību, piemēram, ciklosporīns
- dažas antibiotikas un pretsēnīšu preparāti, piemēram, eritromicīns, klaritromicīns, ketokonazols, itraconazols, rifampicīns
- citi lipīdu līmeni pazeminoši līdzekļi, piemēram, gemfibrozils, citi fibrāti, nikotīnskābes atvasinājumi, kolestipols
- daži kalcija kanālu blokatori, ko lieto stenokardijas vai paaugstināta asins spiediena ārstēšanai, piemēram, nifedipīns; zāles sirds aritmijas ārstēšanai, piemēram, digoksīns
- daži benzodiazepīni, ko lieto trauksmes un līdzīgu stāvokļu novēršanai, piemēram, nefazodons
- proteāžu inhibitori, ko izmanto HIV ārstēšanai, piemēram, nelfinavīrs
- citi medikamenti, kas mijiedarbojas ar {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg: varfarīns (kavē asins sarecēšanu), pretapaugļošanās tabletes, fenitoīns (pretkrampju līdzeklis epilepsijas gadījumā) un antacīdi līdzekļi (alumīniju un magniju saturošie līdzekļi gremošanas traucējumu novēršanai)

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kādas patlaban lietojat vai pēdējā laikā esat lietojuši, arī par tām, ko izsniedz bez receptes, jo tās var izraisīt mijiedarbību.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem

Greipfrūtu sula

Nedzeriet vairāk par vienu vai divām nelielām glāzēm greipfrūtu sulas dienā, jo liels daudzums greipfrūtu sulas var mainīt {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg iedarbību.

Alkohols

Nelietojiet pārāk daudz alkohola, ārstējoties ar šo medikamentu. Skatīt 2.sadaļā „Īpaša piesardzība, lietojot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg”.

Grūtniecība

Nelietot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg grūtniecības laikā, kā arī tad, ja Jūs domājat, ka esat stāvoklī vai centieties palikt stāvoklī. un zīdīšanas laikā. Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizmanto piemērotas kontracepcijas metodes.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Zīdīšana

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg nedrīkst lietot zīdīšanas laikā.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļa vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja zāles pavājina jūsu spēju vadīt transportlīdzekli, nedariet to. Nelietojiet darbarīkus vai iekārtas, ja zāļu ietekmē ir apgrūtināta rīkošanās ar tām.

3. KĀ LIETOT {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg

Parastā {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} sākumdeva ir 10 mg reizi dienā. Ārsts devu par palielināt līdz tiek sasniegta Jums piemērotā deva. Devu pielāgošanu veic ar 4 nedēļu vai vēl garākiem intervāliem. Maksimālā {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} deva ir 80 mg reizi dienā.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} tabletes jānorij veselas uzdzerot ūdeni. Tās var ieņemt jebkurā laikā, gan kopā ar ēdienu, gan starp ēdienreizēm. Tomēr mēģiniet ieņemt tableti vienā un tai pašā laikā.

Vienmēr lietojiet {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Pirms terapijas uzsākšanas, ārsts Jums nozīmēs diētu ar zemu holesterīna līmeni, kura Jums jāievēro visu {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg lietošanas laiku.

Cik ilgi jāārstējas ar {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg, noteiks jūsu ārsts.

Ja jums liekas, ka SOPRTIS 40 mg iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar savu ārstu.

Ja esat lietojis {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg vairāk nekā noteikts

Ja netīšām esat ieņēmis par daudz {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg tablešu (vairāk nekā Jums noteiktā dienas deva), prasiet padomu savam ārstam vai griezieties tuvākajā slimnīcā.

Ja esat aizmirsis lietot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg

Ja esat aizmirsis ieņemt devu, nākamo devu ieņemiet parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto.

Ja Jūs pārtraucat lietot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiel savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg tāpat kā visas zāles var izraisīt blakusparādības, tomēr tās nerodas visiem. Ja kāda no blakusparādībām kļūst izteikta vai jums rodas kāda sāļa instrukcijā neminēta blakusparādība, lūdzu, tūlīt pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam.

Tālāk norādītās blakusparādības ir nopietnas, un, ja tādas rastos, nepieciešama tūlītēja rīcība:

- Angioneirotiskā tūska (sejas, mēles un elpvada pietūkums, kas var ievērojami apgrūtināt elpošanu). Tā ir ļoti reta reakcija, bet, ja rodas, var būt bīstama. Ja tas notiek, jums nekavējoties par to jāziņo ārstam.
- Dažkārt pacientiem novērots muskuļu zudums vai iekaisums, un ļoti retos gadījumos tas progresējis līdz smagam, dzīvībai draudīgam stāvoklim (ko sauc par rabdomiolīzi). Ja jums rodas muskuļu vājums, jutīgums vai sāpīgums, it īpaši tad, ja vienlaikus ir sagurums vai paaugstināta temperatūra, pārtrauciet lietot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} un nekavējoties pasakiet to savam ārstam.

Ļoti retas blakusparādības rodas mazāk nekā 1 no 10 000 pacientiem, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} (tas nozīmē, ka no katriem 10 000 pacientiem, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 9 999 nav sagaidāma šo blakusparādību rašanās).

- Ja jums bez iemesla rodas asiņošana vai parādās zilumi, tas var liecināt par aknu bojājumu. Jums pēc iespējas ātrāk jākonsultējas ar savu ārstu.

Pārējās iespējamās {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} blakusparādības

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} tāpat kā jebkuras zāles daļai cilvēku var izraisīt blakusparādības. Biežās blakusparādības izpaužas ne mazāk kā 100 no 10 000 pacientu, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} (tas nozīmē, ka no katriem 10 000 pacientiem līdz 9 900 nav sagaidāma šo blakusparādību rašanās).

Šādas blakusparādības ir:

- Slikta dūša, sāpes vēderā, aizcietējums, vēdera uzpūšanās, gremošanas traucējumi, muskuļu sāpes, vājums, caureja, bezmiegs, galvas reibšana, sāpes krūtīs, alerģiskas reakcijas, notirpums, locītavu un muguras sāpes, nespēks, perifēra tūska, nieze.

Citas, retākas blakusparādības novērotas daļai pacientu, kas lietojuši {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} vai citus šāda veida preparātus. Ne visas no šīm blakusparādībām ir noteikti saistītas ar minēto zāļu lietošanu. Retākas blakusparādības izpaužas mazāk nekā 100 no 10 000 pacientu, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} (tas nozīmē, ka no katriem 10 000 pacientiem ne mazāk kā 9 900 nav sagaidāma šo blakusparādību rašanās). Šādas blakusparādības ir:

- Anoreksija (ēstgribas zudums), roku un kāju pirkstu nejutība vai tirpšana, vemšana, nieze, izsitumi, krampji muskuļos, piepeša asiņošana vai zilumu veidošanās, dzīnkstoņa ausīs un/vai galvā, pieņemšanās svarā, atmiņas pasliktināšanās, nātrene, savārgums, impotence, matu izkrišana, pankreatīts (aizkuņģa dziedzera iekaisums, kura dēļ rodas sāpes vēderā).

Retas blakusparādības izpaužas mazāk nekā 10 no 10 000 pacientu, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} (tas nozīmē, ka no katriem 10 000 pacientiem, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS}), ne mazāk kā 9 990 nav sagaidāma šo blakusparādību rašanās).

Šādas blakusparādības ir:

- Ādas nejutīgums pret vieglu pieskārienu vai sāpēm, izsitumi ar pūšļu veidošanos, perifēra tūska (piem., potīšu pietūkums), hepatīts (aknu iekaisums), dzelte (ādas un acābolu dzeltenīgums), rabdomiolīze (izteiktas muskuļu sāpes un vājums, ko nereti pavada drudzis).

Ļoti retas blakusparādības skar mazāk nekā 1 no 10 000 pacientu, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} (tas nozīmē, ka no katriem 10 000 pacientiem, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS}), ne mazāk kā 9 999 nav sagaidāma šo blakusparādību rašanās).

Šādas blakusparādības ir:

- Angioneirotiskā tūska (sejas, mēles un elpvada pietūkums, kas var ievērojami apgrūtināt elpošanu), Stīvensa-Džonsona sindroms (smags ādas bojājums ar pūšļu veidošanos uz ādas, mutes dobumā, acīs un uz dzimumorgāniem), multiformā eritēma (sārti plankumi uz ādas). Iespējama arī cukura līmeņa paaugstināšanās vai pazemināšanās asinīs (ja jums ir diabēts, rūpīgi jāseko cukura līmenim asinīs).

Ja jums rodas blakusparādības, lūdzu, informējiet savu ārstu. Viņš/viņa izlems, kas darāms.

Ja kāda no blakusparādībām kļūst ļoti traucējoša vai novērojat blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, lūdzam par tām ziņot ārstam.

5. KĀ UZGLABĀT {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Šīs zāles neprasa īpašus uzglabāšanas apstākļus.

Nelietojiet {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg, ja beidzies uz iepakojuma norādītais derīguma termiņš. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nelietot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg, ja pamanāt kādu redzamu bojājumu.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg satur

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} aktīvā viela ir atorvastatīns. Katra tablete satur 40 mg atorvastatīna (atorvastatīna kalcija trihidrāta formā).

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} tabletes satur arī neaktīvas palīgvielas. Tablešu sastāvā ir kalcija karbonāts, mikrokristāliska celuloze, laktoze, nātrija kroskarmeloze, polisorbāts 80, hidroksipropilceluloze un magnija stearāts.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} tablešu apvalkā ietilpst hipromeloze, makrogols 8000, titāna dioksīds (E171), talks, simetikons, makrogola stearāts, sorbītskābe un kandelilvasks.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg ārējais izskats un iepakojums:

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} apvalkotās tabletes ir baltas, ovālas formas tabletes. Tām vienā pusē iespiests 40 un otrā pusē – PD157.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 40 mg pieejams blisterpaciņās, kas satur 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 vai 100 apvalkotās tabletes, un slimnīcu iepakojumos, kas satur 200 (10 x 20) vai 500 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

<[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]> [For referral procedures]

Šīs zāles reģistrētas ES dalībvalstīs ar šādiem nosaukumiem:

Austrija	Sortis
Beļģija	Lipitor
Dānija	Zarator
Grieķija	Lipitor
Itālija	Xarator
Luksemburga	Lipitor
Nīderlande	Lipitor
Portugāle	Zarator
Somija	Lipitor
Spānija	Zarator
Vācija	Sortis
Zviedrija	Lipitor

Šī lietošanas instrukcija akceptēta {MM/GGGG}

<[Aizpilda nacionāli]>

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg apvalkotās tabletes

Atorvastatin calcium

<[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]> [For referral procedures]

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja jums rodas vēl kādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tieši Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas nav minētas šajā instrukcijā, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā var uzzināt:

1. Kas ir {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg lietošanas
3. Kā lietot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg pieder pie medikamentu grupas, ko sauc par statīniem, kas ir lipīdu (tauku) līmeni regulējoši līdzekļi.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg lieto, lai pazeminātu lipīdu, proti, holesterīna un triglicerīdu līmeni asinīs, ja tas nav izdevies ar maztauku diētu un dzīvesveida maiņu. Ja Jums ir paaugstināts sirds slimības risks, {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg var izmantot šī riska mazināšanai arī tad, ja holesterīna līmenis ir normāls. Ārstēšanās laikā jāturpina holesterīnu pazeminošā diēta.

Holesterīns ir viela, kas dabiski veidojas organismā un ir nepieciešama normālam augšanas procesam. Tomēr tad, ja asinīs ir pārāk daudz holesterīna, tas var izgulsnēties asinsvadu sienās un ar laiku tos aizsprostot. Tas ir visbiežākais sirds slimības cēlonis. Vispāratzīts, ka paaugstināts holesterīna līmenis palielina sirds slimības risku. Pārējie faktori, kas palielina sirds slimības risku, ir paaugstināts asins spiediens, cukura diabēts, lieks ķermeņa svars, nepietiekama fiziskā slodze, smēķēšana un sirds slimība ģimenē.

2. PIRMS {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg LIETOŠANAS

Nelietojiet {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg šādos gadījumos:

- ja Jums ir paaugstināta jutība (alerģija) pret {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg vai līdzīgām zālēm, kuras izmanto lipīdu līmeņa pazemināšanai asinīs vai pret kādu no {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg palīgvielām – skatīt 5.sadaļu
- ja Jums ir vai kādreiz bijusi kāda aknu slimība
- ja Jums ir kādreiz bijušas izmaiņas un grūti izskaidrojamas ar aknu funkcijām saistītas asinsanalīzes
- ja Jums ir muskulatūras traucējumi, kurus sauc par miopātijām (atkārtotas vai neizskaidrojamas muskuļu sāpes vai smeldze)
- ja Jūs esat grūtniece, vēlaties palikt stāvoklī vai barojat bērnu ar krūti
- ja Jūs esat sieviete reproduktīvā vecumā, kura nelieto adekvātu kontracepcijas metodi.

Īpaša piesardzība, lietojot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg var nebūt jums piemērots šādos gadījumos:

- ja jums ir nieru slimība
- ja jums ir nepietiekami aktīvs vairogdziedzeris (hipotireoze)
- ja jums mēdz būt atkārtotas vai nesaprotamas sāpes vai smelgšana muskuļos, vai arī jums vai jūsu ģimenē bijušas problēmas ar muskuļiem
- ja jums bijušas problēmas ar muskuļiem, lietojot citus holesterīnu pazeminošus līdzekļus (piemēram, citu statīnu vai fibrātu)
- ja jūs regulāri lielā daudzumā lietojat alkoholu
- ja jums bijusi aknu slimība
- ja esat vecāki par 70 gadiem
- ja jūsu ārsts sacījis, ka jūs nepanesat dažus cukurus, tad, pirms sākt lietot šīs zāles, jums jākonsultējas ar savu ārstu

Ja kāds no šiem punktiem attiecas uz jums, ārstam vajadzēs veikt asins analīzi pirms ārstēšanās ar {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg un varbūt arī tās laikā, lai laikus pamanītu risku rasties ar muskuļiem saistītām blakusparādībām.

Citu zāļu lietošana

Dažas zāles var mijiedarboties ar {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg. Tās ir:

- zāles, kas maina imūnsistēmas darbību, piemēram, ciklosporīns
- dažas antibiotikas un pretsēnīšu preparāti, piemēram, eritromicīns, klaritromicīns, ketokonazols, itraconazols, rifampicīns
- citi lipīdu līmeni pazeminoši līdzekļi, piemēram, gemfibrozils, citi fibrāti, nikotīnskābes atvasinājumi, kolestipols
- daži kalcija kanālu blokatori, ko lieto stenokardijas vai paaugstināta asins spiediena ārstēšanai, piemēram, nifedipīns; zāles sirds aritmijas ārstēšanai, piemēram, digoksīns
- daži benzodiazepīni, ko lieto trauksmes un līdzīgu stāvokļu novēršanai, piemēram, nefazodons
- proteāžu inhibitori, ko izmanto HIV ārstēšanai, piemēram, nelfinavīrs
- citi medikamenti, kas mijiedarbojas ar {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg: varfarīns (kavē asins sarecēšanu), pretapaugļošanās tabletes, fenitoīns (pretkrampju līdzeklis epilepsijas gadījumā) un antacīdi līdzekļi (alumīniju un magniju saturošie līdzekļi gremošanas traucējumu novēršanai)

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kādas patlaban lietojat vai pēdējā laikā esat lietojuši, arī par tām, ko izsniedz bez receptes, jo tās var izraisīt mijiedarbību.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem

Greipfrūtu sula

Nedzeriet vairāk par vienu vai divām nelielām glāzēm greipfrūtu sulas dienā, jo liels daudzums greipfrūtu sulas var mainīt {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg iedarbību.

Alkohols

Nelietojiet pārāk daudz alkohola, ārstējoties ar šo medikamentu. Skatīt 2.sadaļā „Īpaša piesardzība, lietojot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg“.

Grūtniecība

Nelietot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg grūtniecības laikā, kā arī tad, ja Jūs domājat, ka esat stāvoklī vai centieties palikt stāvoklī. un zīdīšanas laikā. Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizmanto piemērotas kontracepcijas metodes.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Zīdīšana

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg nedrīkst lietot zīdīšanas laikā.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļa vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja zāles pavājina jūsu spēju vadīt transportlīdzekli, nedariet to. Nelietojiet darbarīkus vai iekārtas, ja zāļu ietekmē ir apgrūtināta rīkošanās ar tām.

3. KĀ LIETOT {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg

Parastā {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} sākumdeva ir 10 mg reizi dienā. Ārsts devu par palielināt līdz tiek sasniegta Jums piemērotā deva. Devu pielāgošanu veic ar 4 nedēļu vai vēl garākiem intervāliem. Maksimālā {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} deva ir 80 mg reizi dienā.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} tabletes jānorij veselas uzdzerot ūdeni. Tās var ieņemt jebkurā laikā, gan kopā ar ēdienu, gan starp ēdienreizēm. Tomēr mēģiniet ieņemt tableti vienā un tai pašā laikā.

Vienmēr lietojiet {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Pirms terapijas uzsākšanas, ārsts Jums nozīmēs diētu ar zemu holesterīna līmeni, kura Jums jāievēro visu {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg lietošanas laiku.

Cik ilgi jāārstējas ar {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg, noteiks jūsu ārsts.

Ja jums liekas, ka SOPRTIS 80 mg iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar savu ārstu.

Ja esat lietojis {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg vairāk nekā noteikts

Ja netīšām esat ieņēmis par daudz {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 10 mg tablešu (vairāk nekā Jums noteiktā dienas deva), prasiet padomu savam ārstam vai griezieties tuvākajā slimnīcā.

Ja esat aizmirsis lietot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg

Ja esat aizmirsis ieņemt devu, nākamo devu ieņemiet parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto.

Ja Jūs pārtraucat lietot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiel savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg tāpat kā visas zāles var izraisīt blakusparādības, tomēr tās nerodas visiem. Ja kāda no blakusparādībām kļūst izteikta vai jums rodas kāda sāpīga instrukcijā neminēta blakusparādība, lūdzu, tūlīt pastāstiet par to savam ārstam vai farmaceitam.

Tālāk norādītās blakusparādības ir nopietnas, un, ja tādas rastos, nepieciešama tūlītēja rīcība:

- Angioneirotiskā tūska (sejas, mēles un elpvada pietūkums, kas var ievērojami apgrūtināt elpošanu). Tā ir ļoti reta reakcija, bet, ja rodas, var būt bīstama. Ja tas notiek, jums nekavējoties par to jāziņo ārstam.
- Dažkārt pacientiem novērots muskuļu zudums vai iekaisums, un ļoti retos gadījumos tas progresējis līdz smagam, dzīvībai draudīgam stāvoklim (ko sauc par rabdomiolīzi). Ja jums rodas muskuļu vājums, jutīgums vai sāpīgums, it īpaši tad, ja vienlaikus ir sagurums vai paaugstināta temperatūra, pārtrauciet lietot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} un nekavējoties pasakiet to savam ārstam.

Ļoti retas blakusparādības rodas mazāk nekā 1 no 10 000 pacientiem, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} (tas nozīmē, ka no katriem 10 000 pacientiem, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 9 999 nav sagaidāma šo blakusparādību rašanās).

- Ja jums bez iemesla rodas asiņošana vai parādās zilumi, tas var liecināt par aknu bojājumu. Jums pēc iespējas ātrāk jākonsultējas ar savu ārstu.

Pārējās iespējamās {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} blakusparādības

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} tāpat kā jebkuras zāles daļai cilvēku var izraisīt blakusparādības. Biežās blakusparādības izpaužas ne mazāk kā 100 no 10 000 pacientu, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} (tas nozīmē, ka no katriem 10 000 pacientiem līdz 9 900 nav sagaidāma šo blakusparādību rašanās).

Šādas blakusparādības ir:

- Slikta dūša, sāpes vēderā, aizcietējums, vēdera uzpūšanās, gremošanas traucējumi, muskuļu sāpes, vājums, caureja, bezmiegs, galvas reibšana, sāpes krūtīs, alerģiskas reakcijas, notirpums, locītavu un muguras sāpes, nespēks, perifēra tūska, nieze.

Citas, retākas blakusparādības novērotas daļai pacientu, kas lietojuši {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} vai citus šāda veida preparātus. Ne visas no šīm blakusparādībām ir noteikti saistītas ar minēto zāļu lietošanu. Retākas blakusparādības izpaužas mazāk nekā 100 no 10 000 pacientu, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} (tas nozīmē, ka no katriem 10 000 pacientiem ne mazāk kā 9 900 nav sagaidāma šo blakusparādību rašanās). Šādas blakusparādības ir:

- Anoreksija (ēstgribas zudums), roku un kāju pirkstu nejutība vai tirpšana, vemšana, nieze, izsitumi, krampji muskuļos, piepeša asiņošana vai zilumu veidošanās, dzīkstoņa ausīs un/vai galvā, pieņemšanās svarā, atmiņas pasliktināšanās, nātrene, savārgums, impotence, matu izkrišana, pankreatīts (aizkuņģa dziedzera iekaisums, kura dēļ rodas sāpes vēderā).

Retas blakusparādības izpaužas mazāk nekā 10 no 10 000 pacientu, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} (tas nozīmē, ka no katriem 10 000 pacientiem, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS}), ne mazāk kā 9 990 nav sagaidāma šo blakusparādību rašanās).

Šādas blakusparādības ir:

- Ādas nejutīgums pret vieglu pieskārienu vai sāpēm, izsitumi ar pūšļu veidošanos, perifēra tūska (piem., potīšu pietūkums), hepatīts (aknu iekaisums), dzelte (ādas un acābolu dzeltenīgums), rabdomiolīze (izteiktas muskuļu sāpes un vājums, ko nereti pavada drudzis).

Ļoti retas blakusparādības skar mazāk nekā 1 no 10 000 pacientu, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} (tas nozīmē, ka no katriem 10 000 pacientiem, kas lieto {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS}), ne mazāk kā 9 999 nav sagaidāma šo blakusparādību rašanās).

Šādas blakusparādības ir:

- Angioneirotiskā tūska (sejas, mēles un elpvada pietūkums, kas var ievērojami apgrūtināt elpošanu), Stīvensa-Džonsona sindroms (smags ādas bojājums ar pūšļu veidošanos uz ādas, mutes dobūmā, acīs un uz dzimumorgāniem), multiformā eritēma (sārti plankumi uz ādas). Iespējama arī cukura līmeņa paaugstināšanās vai pazemināšanās asinīs (ja jums ir diabēts, rūpīgi jāseko cukura līmenim asinīs).

Ja jums rodas blakusparādības, lūdzu, informējiet savu ārstu. Viņš/viņa izlems, kas darāms.

Ja kāda no blakusparādībām kļūst ļoti traucējoša vai novērojat blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, lūdzam par tām ziņot ārstam.

5. KĀ UZGLABĀT {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Šīs zāles neprasa īpašus uzglabāšanas apstākļus.

Nelietojiet {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg, ja beidzies uz iepakojuma norādītais derīguma termiņš. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nelietot {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg, ja pamanāt kādu redzamu bojājumu.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko {PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg satur

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} aktīvā viela ir atorvastatīns. Katra tablete satur 80 mg atorvastatīna (atorvastatīna kalcija trihidrāta formā).

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} tabletes satur arī neaktīvas palīgvielas. Tablešu sastāvā ir kalcija karbonāts, mikrokristāliska celuloze, laktoze, nātrija kroskarmeloze, polisorbāts 80, hidroksipropilceluloze un magnija stearāts.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} tablešu apvalkā ietilpst hipromeloze, makrogols 8000, titāna dioksīds (E171), talks, simetikons, makrogola stearāts, sorbītskābe un kandelilvasks.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg izskats un iepakojums

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} apvalkotās tabletes ir baltas, ovālas formas tablets. Tām vienā pusē iespiests 80 un otrā pusē – PD158.

{PIEŠĶIRTAIS NOSAUKUMS} 80 mg pieejams blisterpacīnās, kas satur 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 98 vai 100 apvalkotās tabletes, un slimnīcu iepakojumos, kas satur 200 (10 x 20) vai 500 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

{Nosaukums un adrese}

<{tel}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

<[Skatīt pielikumu I – aizpilda nacionāli]> [For referral procedures]

Šīs zāles reģistrētas ES dalībvalstīs ar šādiem nosaukumiem:

Austrija	Sortis
Beļģija	Lipitor
Dānija	Zarator
Grieķija	Lipitor
Itālija	Xarator
Luksemburga	Lipitor
Nīderlande	Lipitor
Portugāle	Zarator
Somija	Lipitor
Spānija	Zarator
Vācija	Sortis
Zviedrija	Lipitor

Šī lietošanas instrukcija akceptēta {MM/GGGG}

<[Aizpilda nacionāli]>