

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SORTIS 10 mg apvalkotās tabletes
SORTIS 20 mg apvalkotās tabletes
SORTIS 40 mg apvalkotās tabletes
SORTIS 80 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra SORTIS 10 mg apvalkotā tablete satur 10 mg atorvastatīna (atorvastatinum) kalcija trihidrāta veidā.

Katra SORTIS 20 mg apvalkotā tablete satur 20 mg atorvastatīna (atorvastatinum) kalcija trihidrāta veidā.

Katra SORTIS 40 mg apvalkotā tablete satur 40 mg atorvastatīna (atorvastatinum) kalcija trihidrāta veidā.

Katra SORTIS 80 mg apvalkotā tablete satur 80 mg atorvastatīna (atorvastatinum) kalcija trihidrāta veidā.

Palīgvielas:

Katra SORTIS 10 mg apvalkotā tablete satur 27,25 mg laktozes monohidrāta.

Katra SORTIS 20 mg apvalkotā tablete satur 54,50 mg laktozes monohidrāta.

Katra SORTIS 40 mg apvalkotā tablete satur 109,00 mg laktozes monohidrāta.

Katra SORTIS 80 mg apvalkotā tablete satur 218,00 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

SORTIS 10 mg apvalkotās tabletes - baltas, apaļas, apvalkotas tabletes, to vienā pusē iespiests "10", otrā pusē – "ATV";

SORTIS 20 mg apvalkotās tabletes - baltas, apaļas, apvalkotas tabletes, to vienā pusē iespiests "20", otrā pusē – "ATV";

SORTIS 40 mg apvalkotās tabletes - baltas, apaļas, apvalkotas tabletes, to vienā pusē iespiests "40", otrā pusē – "ATV";

SORTIS 80 mg apvalkotās tabletes - baltas, apaļas, apvalkotas tabletes, to vienā pusē iespiests "80", otrā pusē – "ATV".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hiperholesterinēmija

SORTIS indicēts kā piedeva diētai, lai pazeminātu pārkāptu kopējā holesterīna, ZBL holesterīna, apolipoproteīna B un triglicerīdu līmeni plazmā pieaugušiem, pusaudžiem un bērniem no 10 gadu vecuma 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.

SORTIS indicēts kopējā holesterīna un ZBL holesterīna līmeņa pazemināšanai pieaugušiem ar pārmantotās hiperholesterinēmijas homozigoto formu - vai nu kā papildu līdzekli citai lipīdus pazeminošai terapijai (piem., ZBL aferēzei), vai arī tad, ja šāda veida ārstēšanās metodes nav pieejamas.

Kardiovaskulārās slimības profilakse

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

4.2 Devas un lietošanas veids

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

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

Primārā hiperholesterinēmija un kombinētā (jauktā) hiperlipidēmija

Lielākai daļai pacientu lipīdu kontrolei ir pietiekama SORTIS 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 SORTIS reizi dienā. Devu pielāgo individuāli ik pēc 4 nedēļām līdz dienas devai 40 mg. Pēc tam vai nu devu palielina - maksimāli līdz 80 mg dienā, vai arī 40 mg atorvastatīna devu kombinē ar žultsskābju saistītāju.

Pārmantotās hiperholesterinēmijas homozigotā forma

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

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 SORTIS 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.

Lietošana bērniem

Hiperholesterinēmija:

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

Pacientiem vecumā virs 10 gadiem ieteicamā sākuma deva ir 10 mg dienā, ko var palielināt līdz 20 mg dienā. Devas palielināšana jāveic atbilstoši pediatriko pacientu individuālai atbildes reakcijai un panesamībai. Zāļu drošības informācija pediatrikiem pacientiem, kuri ārstēti ar devām virs 20 mg, kas atbilst 0,5 mg/kg, ir ierobežota.

Lietošanas pieredze bērniem vecumā no 6 līdz 10 gadiem ir ierobežota (skatīt apakšpunktu 5.1). Atorvastatīns nav indicēts lietošanai bērniem līdz 10 gadu vecumam.

Šai populācijai piemērotākas var būt citas zāļu formas/ stiprumi.

4.3 Kontrindikācijas

SORTIS kontrindicēts pacientiem:

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

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ietekme uz aknām

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

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

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

Post hoc analizējot insulta apakštipus pacientiem bez KSS, kuri nesen pārcietuši insultu vai TIL, konstatēts, ka pacientiem, kuriem sāka ārstēšana ar 80 mg atorvastatīna dienā, hemorāģisks insults sastopams biežāk nekā placebo saņēmušo pacientu grupā. Paaugstināts hemorāģiskā insulta risks sevišķi raksturīgs pacientiem ar agrāk pārciestu hemorāģisko insultu un lakunāru infarktu pirms pētījuma sākuma. Pacientiem, kuri agrāk pārcietuši hemorāģisku insultu, riska un ieguvuma attiecību, ārstējot viņus ar 80 mg atorvastatīna, nav iespējams droši izsvērt, un, iekams sākt šādu pacientu ārstēšanu, rūpīgi jānovērtē hemorāģiska insulta potenciālais risks (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ietekme uz skeleta muskulatūru

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

Pirms lietošanas

Atorvastatīns piesardzīgi ordinējams pacientiem ar rabdomiolīzi predisponējošiem faktoriem.

Sekojošos gadījumos pirms statīnu terapijas vajadzētu noteikt kreatīna fosfokināzes (KFK) līmeni:

- nieru bojājums;
- hipotireoze;
- iedzimtas muskuļu slimības personīgi vai ģimenē;
- anamnēzē muskuļu toksicitāte lietojot statīnus vai fibrātus;
- anamnēzē aknu slimība un/ vai pārmērīga alkohola lietošana;
- gados vecākiem cilvēkiem (vecumā > 70 gadiem), šāda mērījuma nepieciešamība tiek apsvērta atbilstoši citu rabdomiolīzes predisponējošo faktoru esamībai.

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

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

Kreatīna fosfokināzes mērījums

Kreatīna fosfokināzi (KFK) nevajadzētu noteikt pēc smagas nodarbes vai jebkura ticama alternatīva KFK palielinājuma iemesla esamības, kas padara šo mērījumu interpretāciju sarežģītu. Ja KFK līmenis sākumā ir būtiski paaugstināts (>5 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu), mērījums būtu jāatkārto pēc 5 – 7 dienām, apstiprinot rezultātus.

Terapijas laikā

- Pacienti jālūdz nekavējoties ziņot, ja viņiem rastos muskuļu sāpes, krampji vai vājums muskuļos, īpaši tad, ja tas saistās ar savārgumu vai drudzi.
- Ja šādi simptomi parādās pacientam lietojot atorvastatīna terapiju, būtu jānosaka KFK līmeni. Ja tas ir būtiski paaugstināts (>5 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu), terapija būtu jāpārtrauc.
- Ja muskuļu simptomātika ir ļoti izteikta un rada diskomfortu ikdienā, pat ja KFK līmenis ir palielināts ≤ 5 reizēm pārsniedzot normas augšējo robežu, terapijas pārtraukšana būtu apsverama.
- Ja simptomi pāriet un KFK līmenis normalizējas, var apsvērt atkārtotu atorvastatīna vai kāda cita statīna terapija zemākās devās, pacientam nodrošinot novērošanu.
- Atorvastatīna lietošana jāpārtrauc, ja rodas klīniski nozīmīga KFK līmeņa paaugstināšanās (> 10 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu) vai pastāv aizdomas par rabdomiolīzi vai tā tiek diagnosticēta.

Rabdomiolīzes risks pieaug, ja atorvastatīnu lieto kopā ar zālēm, kas var palielināt atorvastatīna koncentrāciju plazmā, tādām kā ciklosporīns, eritromicīns, klaritromicīns, itrakonazols, ketokonazols, nefazodons, niačīns, gemfibrozils un citi fibrāti vai HIV proteāzes inhibitori. Miopātijas risku var paaugstināt arī ezetimība līdztekus lietošana. Ja iespējams, šo zāļu vietā jāizvēlas alternatīvi (bez mijiedarbības) terapijas līdzekļi. Gadījumos, kad nepieciešama šo zāļu lietošana līdztekus atorvastatīnam, rūpīgi jāapsver ieguvums no šādas kombinētas terapijas un tās potenciālais risks. Pacientiem, kuri lieto zāles, kas paaugstina atorvastatīna koncentrāciju plazmā, ieteicams parakstīt mazāku atorvastatīna sākumdevu. Pacientiem, kuri lieto ciklosporīnu, klaritromicīnu vai itrakonazolu, jāizvēlas mazāka atorvastatīna maksimālā deva, un pacienti rūpīgi jānovēro klīniski (skatīt apakšpunktu 4.5 un 4.8).

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Lietošana bērniem

Ietekme uz drošu bērna attīstību nav noteikta (skatīt apakšpunktu 4.8).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ja līdztekus HMG CoA reduktāzes inhibitoriem tiek lietots ciklosporīns, fibrātu derivāti, makrolīdu antibiotikas, ieskaitot eritromicīnu, azolgrupas pretsēnīšu līdzekļi, HIV proteāzes inhibitori vai nikotīnskābe, paaugstinās miopātijas risks un novēroti atsevišķi gadījumi, kad šādas terapijas rezultātā iestājusies rabdomiolīze ar nieru disfunkciju mioglobīnūrijas dēļ. Gadījumos, kad nepieciešama šo zāļu lietošana līdztekus atorvastatīnam, rūpīgi jāapsver ieguvums no šādas kombinētas terapijas un tās potenciālais risks. Pacientiem, kuri lieto zāles, kas paaugstina atorvastatīna koncentrāciju plazmā, ieteicams parakstīt mazāku atorvastatīna sākumdevu. Pacientiem, kuri lieto ciklosporīnu, klaritromicīnu vai itrakonazolu, jāizvēlas mazāka atorvastatīna maksimālā deva, un pacienti rūpīgi jānovēro klīniski (skatīt apakšpunktu 4.4).

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).

Transportieru inhibitori

Atorvastatīns un atorvastatīna metabolīti ir OATP1B1 transportsistēmas substrāti. Pacientiem, kuri saņēma 10 mg atorvastatīna kopā ar ciklosporīnu pa 5,2 mg/kg/d, 7,7 reizes pieauga atorvastatīna iedarbība. Gadījumos, kad ir nepieciešama atorvastatīna lietošana līdztekus ciklosporīnam, atorvastatīna deva nedrīkst būt lielāka par 10 mg.

Eritromicīns, klaritromicīns

Zināms, ka eritromicīns un klaritromicīns ir citohroma P450 3A4 inhibitori. Vienlaikus lietojot 80 mg atorvastatīna vienreiz dienā un eritromicīnu (500 mg četreiz dienā), par 33% pieauga kopējā atorvastatīna aktivitātes iedarbība. Vienlaikus lietojot 10 mg atorvastatīna vienreiz dienā un klaritromicīnu (500 mg divreiz dienā), 3,4 reizes pieauga atorvastatīna iedarbība. Gadījumos, kad vienlaikus jālieto klaritromicīns un atorvastatīns, jāizvēlas mazākas atorvastatīna balstdevas. Devām pārsniedzot 40 mg, šiem pacientiem nepieciešama regulāra klīniska novērošana.

Itrakonazols

Vienlaikus lietojot 20 līdz 40 mg atorvastatīna un 200 mg itrakonazola dienā, 1,5–2,3 reizes pieauga atorvastatīna iedarbība. Gadījumos, kad vienlaikus jālieto itrakonazols un atorvastatīns, jāizvēlas mazākas atorvastatīna balstdevas. Devām pārsniedzot 40mg, šie pacienti rūpīgi jānovēro klīniski.

Proteāžu inhibitori

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

Diltiazēma hidrohlorīds

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

Ezetimibs

Ezetimiba lietošana pati par sevi ir saistīta ar miopātiju. Tādēļ, lietojot ezetimibu kombinācijā ar atorvastatīnu, miopātijas risks ir lielāks.

Greipfrūtu sula

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

Citohroma P450 3A4 inducētāji

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

Verapamils un amiodarons

Mijiedarbības pētījumi ar verapamilu un amiodaronu nav veikti. Kā verapamils, tā amiodarons inhibē CYP 3A4 aktivitāti, un to lietošana līdztekus atorvastatīnam var pastiprināt atorvastatīna iedarbību.

Cita līdztekus lietota terapija

Gemfibrozils / fibrskābes derivāti

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

Digoksīns

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

Perorālie kontraceptīvi

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

Antacīdie līdzekļi

SORTIS 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

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

Fenazons

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

Cimetidīns

Mijiedarbības pētījumā ar cimetidīnu un SORTIS mijiedarbība netika novērota.

Amlodipīns

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

Citi

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

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušiem. Mijiedarbību apjoms pediatriskā populācijā nav zināms. Iepriekš minētā zāļu mijiedarbība pieaugušiem un apakšpunktā 4.4 minētie brīdinājumi jāņem vērā arī pediatriskai populācijai.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

SORTIS ir kontrindicēts grūtniecības un zīdīšanas laikā. Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizmanto piemērotas kontracepcijas metodes. Atorvastatīna lietošanas drošums grūtniecības un zīdīšanas laikā pagaidām nav pierādīts (skatīt apakšpunktu 4.3).

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 mazuli ar samazinātu postnatālo dzīvotspēju un aizkavējās žurku mazuļu attīstība.

Žurku mātītēm atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija plazmā ir vienāda ar to koncentrāciju pienā. Vai medikaments un tā metabolīti izdalās mātes pienā cilvēkam, nav zināms (skatīt apakšpunktu 5.3).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

SORTIS praktiski neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

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

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

Pēc klīnisko pētījumu datiem un plašas zāļu lietošanas rezultātiem pēcreģistrācijas uzraudzības laikā izveidots sekojošs SORTIS 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: anafilakse.

Endokrīnās sistēmas traucējumi

Retāk: alopēcija, hiperglikēmija, hipoglikēmija, pankreatīts.

Psihiskie traucējumi

Bieži: bezmiegs.

Retāk: amnēzija.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvassāpes, reibonis, parestēzija, hipoestēzija.

Retāk: perifēra neiropātija.

Ļoti reti: disgēzija (garšas uztveres traucējumi).

Acu slimības

Ļoti reti: redzes traucējumi.

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

Reti: hepatīts, holestatiska dzelte.

Ļoti reti: aknu mazspēja.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: izsitumi uz ādas, nieze.

Retāk: nātrene.

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

Ausu un labirinta bojājumi

Retāk: tinnīts (troksnis ausīs).

Ļoti reti: dzirdes zudums.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: mialģija, artralģija.
Retāk: miopātija.
Reti: miozīts, rabdmiolīze, muskuļu krampji.
Ļoti reti: cīpslas plīsums.

Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības

Retāk: impotence.
Ļoti reti: ginekomastija.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži: astēnija, sāpes krūtīs, muguras sāpes, perifēra tūska, nogurums.
Retāk: savārgums, pieņemšanās svarā.

Izmeklējumi

Tāpat kā citu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru lietošanas laikā pacientiem, kuri ārstējās ar SORTIS, 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 SORTIS ārstēto pacientu. Paaugstināšanās pakāpe bija atkarīga no devas, un transamināžu līmeņa paaugstināšanās bija atgriezeniska visiem pacientiem.

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

Pediatriskā populācija

Klīnisko pētījumu datubāze satur drošības datus par 249 pediatriskiem pacientiem, kuri saņēma atorvastatīnu. Starp tiem 7 pacienti bija vecumā līdz 6 gadiem, 14 pacienti bija vecumā no 6 līdz 9 gadiem, un 228 pacienti bija vecumā no 10 līdz 17 gadiem.

Nervu sistēmas traucējumi
Bieži: galvassāpes

Kuņģa- zarnu trakta traucējumi
Bieži: sāpes vēderā

Izmeklējumi
Bieži: alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās, kreatinīna fosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs.

Balstoties uz pieejamiem datiem, paredzamais blakusparādību biežums, veids un nopietnība bērniem ir tāds pats kā pieaugušiem. Pašlaik ir ierobežota pieredze par zāļu drošību ilgtermiņa lietošanā pediatriskā populācijā.

4.9 Pārdozēšana

SORTIS 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, ATK kods: C10AA05

Atorvastatīns ir selektīvs, konkurējošs HMG-CoA reduktāzes inhibitors. HMG-CoA reduktāze ir enzīms, no kura atkarīga 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzīma A pārvēršanās mevalonātā – t.i. sterolu, to skaitā holesterīna, 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.

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 pazeminošās 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 raksturlielumiem (piemēram, revaskularizācijas nepieciešamība, nefatāls miokarda infarkts, koronāra nāve).

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

Atorvastatīns vidēji palielināja ABL holesterīnu par 2,9% (pravastatīns: + 5,6%, p =nav ticams). Atorvastatīna grupā CRO vidēji samazinājās par 36,4% salīdzinājumā ar 5,2% pravastatīna grupā ($p<0,0001$).

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

Drošības un panesamības profili abās terapijas grupās bija līdzīgi.

Akūts koronārs sindroms

MIRACL pētījumā novērtēta 80 mg liela atorvastatīna deva 3086 pacientiem (Sortis $n=1538$; placebo $n=1548$) ar akūtu koronāro sindromu (MI bez Q zoba vai nestabilo stenokardiju). Terapija tika uzsākta akūtā periodā uzreiz pēc stacionēšanas un turpinājās 16 nedēļas. Terapija ar atorvastatīnu 80 mg/dienā pagarināja laiku līdz kombinētajam primārajam galarezultātam, kurš definēts kā jebkura cēloņa izraisīta nāve, nefatāls MI, atdzīvināšana pēc sirds apstāšanās vai stenokardija ar miokarda išēmijas pazīmēm, kādēļ nepieciešama hospitalizācija, liecinot par riska samazinājumu par 16% ($p=0,048$). To veidoja galvenokārt atkārtotas hospitalizācijas gadījumu skaita samazināšanās par 26% stenokardijas un miokarda išēmijas dēļ ($p=0,018$). Atšķirības pēc citiem, sekundāriem raksturlielumiem 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 koronāro sirds slimību (KSS) vērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā – angļu-skandināvu kardiālo rezultātu pētījuma lipīdu līmeņa pazemināšanas atzarā (ASCOT-LLA – *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*). Pētījumā iekļautie pacienti bija hipertensīvi, 40–79 gadus veci, bez miokarda infarkta vai stenokardijas ārstēšanas anamnēzes, ar triglicerīdu līmeni $TG \leq 6.5$ mmol/l (251 mg/dl). Visiem pacientiem bija ne mazāk kā 3 iepriekš definēti riska faktori: vīrieša dzimums, vecums ≥ 55 gadi, smēķēšana, cukura diabēts, SKS pirmās pakāpes radniekam, $TG:ABL-H > 6$, perifēro asinsvadu slimība, kreisā ventrikula hipertrofija, pārciests cerebrovaskulārs gadījums, specifiskas EKG pārmaiņas, proteinūrija/ albuminūrija. Ne visiem pacientiem bija augsts pirmreizēja kardiovaskulāra atgadījuma risks.

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

Absolūtā un relatīvā riska samazinājums atorvastatīna ietekmē bija šāds:

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

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

KSS – koronārā sirds slimība, MI – miokarda infarkts.

Būtiski nesamazinājās kopējā un kardiovaskulārā mirstība (185, salīdzinot ar 212 atgadījumi, $p=0,17$ un 74, salīdzinot ar 82 atgadījumi, $p=0,51$). Apakšgrupu analīzē pēc dzimuma (81% vīriešu, 19% sieviešu) konstatēts labvēlīgs atorvastatīna efekts vīriešiem, bet ne sievietēm, iespējams, tādēļ, ka sieviešu apakšgrupā novērots neliels notikumu skaits. Vispārējā un kardiovaskulārā mirstība bija

lielāka sievietēm(38, salīdzinot ar 30 un 17, salīdzinot ar 12), tomēr šī atrade nebija statistiski nozīmīga. Novērota būtiska sakarība ar hipotensīvo pamatterapiju. Atorvastatīns ievērojami samazināja primārā galaiznākuma (fatālas KSS + nefatāla MI) iestāšanos ar amlodipīnu ārstētiem pacientiem (HR 0,47 (0,32–0,69) $p=0,00008$), turpretim ar atenololu ārstēto pacientu grupā tas nenotika (HR 0,83 (0,59–1,17), $p=0,287$).

Atorvastatīna ietekme uz fatālu un nefatālu kardiovaskulāro slimību vērtēta arī randomizētā, dubultmaskētā, daudzos centros veiktā, placebo kontrolētā pētījumā – Atorvastatīna kolaboratīvā pētījumā diabēta pacientiem (CARDS – *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) – kurā bija ietverti pacienti ar 2.tipa cukura diabētu vecumā no 40–75 gadiem, bez kardiovaskulāras slimības anamnēzē, kam ZBL-H $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) un TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Visiem pacientiem bija vismaz 1 no šādiem riska faktoriem: hipertensija, smēķēšanas turpināšana, retinopātija, mikroalbuminūrija vai makroalbuminūrija.

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

Absolūtā un relatīvā riska samazinājums atorvastatīna ietekmē bija šāds:

Notikums	Relatīvā riska samazinājums (%)	Notikumu skaits (Atorvastatīns vs placebo)	Absolūtā riska samazinājums ¹ (%)	p
Nozīmīgi kardiovaskulārie notikumi (fatāli un nefatāli AMI, latenti 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, latenti MI)	42%	38 vs 64	1,9%	0,0070
Insulti (fatāli un nefatāli)	48%	21 vs 39	1,3%	0,0163

¹Pēc notikumu aptuvenā skaita starpības vidēji 3,9 gadus ilgā novērošanas periodā.

AMI – akūts miokarda infarkts;

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; $p=0,0592$).

Atkārtots insults

Pētījumā “Insulta novēršana ar holesterīna līmeņa agresīvu pazemināšanu” (SPARCL) novērtēts 80mg atorvastatīna vai placebo efekts 4731 pacientam bez koronārās sirds slimības anamnēzē, kuri pēdējo 6 mēnešu laikā pārcietuši insultu vai pārejošu išēmisku lēkmi (TIL). 60% no viņiem bija vīrieši, pacienti bija vecumā no 21–92 gadiem (vidējais vecums – 63 gadi), un ZBL līmenis pētījuma sākumā vidēji bija 133mg/dl (3,4mmol/l). Vidējais ZBL-C, saņemot atorvastatīnu, bija 73mg/dl (1,9mmol/l), bet lietojot placebo – 129mg/dl (3,3mmol/l). Vidējais novērošanas laiks bija 4,9 gadi.

80 mg atorvastatīna, salīdzinot ar placebo, samazināja primārā galarezultāta – fatāla vai nefatāla insulta – risku par 15% (riska attiecība 0,85; 95% ticamības intervāls, 0,72–1,00; $p=0,05$ vai 0,84; 95% TI, 0,71–0,99; $p=0,03$ pēc pielāgošanas sākumstāvokļa faktoriem). Kopējā mirstība atorvastatīna grupā bija 9,1% (216/2365), bet placebo grupā – 8,9% (211/2366).

Post hoc analizē konstatēts, ka 80mg atorvastatīna, salīdzinot ar placebo, samazina išēmiskā insulta biežumu (218/2365, 9,2% vs 274/2366, 11,6%; $p=0,01$) un palielina hemorāģiskā insulta biežumu (55/2365, 2,3% vs 33/2366, 1,4%; $p=0,02$).

- Hemorāģiskā insulta risks bija lielāks pacientiem, kas pirms pētījuma bija pārcietuši hemorāģisku insultu (7/45 atorvastatīna grupā, salīdzinot ar 2/48 placebo grupā; RA 4,06; 95% TI, 0,84–19,57), bet išēmiskā insulta risks abās grupās bija praktiski vienāds (3/45 atorvastatīna grupā, salīdzinot ar 2/48 placebo grupā; RA 1,64; 95% TI, 0,27–9,82).
- Hemorāģiskā insulta risks bija lielāks pacientiem, kas pirms pētījuma bija pārcietuši lakunāru infarktu (20/708 atorvastatīna grupā, salīdzinot ar 4/701 placebo grupā; RA 4,99; 95% TI, 1,71–14,61), vienlaikus šiem pacientiem bija mazāks išēmiskā insulta risks (79/708 atorvastatīna grupā, salīdzinot ar 102/701 placebo grupā; RA 0,76; 95% TI, 0,57–1,02). Iespējams, ka lakunāru infarktu pārcietušiem pacientiem, kas ārstējas ar 80 mg atorvastatīna dienā, insulta neto risks ir paaugstināts.

Pacientu apakšgrupā ar agrāk pārciestu hemorāģisko insultu kopējā mirstība atorvastatīna grupā bija 15,6% (7/45), bet placebo grupā – 10,4% (5/48). Pacientu apakšgrupā ar agrāk pārciestu lakunāru infarktu kopējā mirstība atorvastatīna grupā bija 10,9% (77/708), bet placebo grupā – 9,1% (64/701).

Pediatriskā populācija

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

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

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

Pēc 2 nedēļām ZBL holesterīna, kopējā holesterīna, ļoti zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna un apolipoproteīna B vidējie rādītāji samazinājās visiem subjektiem. Subjektiem, kuri saņēma dubultu devu, papildus samazinājums tika novērots jau 2 nedēļas pēc devas palielinājuma, salīdzinot ar sākuma novērtējumu. Procentuāli vidējie lipīdu samazināšanās rādītāji bija līdzīgi abās grupās, neskatoties uz to, vai subjektiem tika saglabāta sākuma deva, vai arī tā tika dubultota. 8. nedēļā vidējās procentuālās izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli ZBL holesterīnam un kopējam holesterīnam bija aptuveni 40 % un 30 %.

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

Pēc atklātā pētījuma tika veikts dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums, kurā tika iekļauti 187 zēni un meitenes pēc menstruāciju sākšanās vecumā no 10 līdz 17 gadiem (vidējais vecums 14,1 gads) ar pārmantotu hiperholesterinēmijas heterozigoto formu vai smagu hiperholesterinēmiju, un kuri uz 26 nedēļām tika randomizēti atorvastatīna grupā (n=140) vai placebo grupā (n=47), bet pēc tam 26 nedēļas visi saņēma atorvastatīnu. Atorvastatīna deva bija 10 mg vienu reizi dienā pirmajās 4 nedēļās un pēc tam tika palielināta līdz 20 mg, ja ZBL holesterīna līmenis bija $> 3,36$ mmol/L. Atorvastatīns ievērojami samazināja kopējā holesterīna, ZBL holesterīna, triglicerīdu un apolipoproteīna B līmeni plazmā 26 nedēļu ilgās dubultmaskētās fāzes laikā. 26 nedēļu ilgās dubultmaskētās fāzes laikā vidējais sasniegtais ZBL holesterīna līmenis atorvastatīna grupā bija 3,38 mmol/l (amplitūda: 1,81–6,26 mmol/l, salīdzinot ar 5,91 mmol/l (amplitūda: 3,93–9,96 mmol/l) placebo grupā. Papildus pediatriem pētījumi, salīdzinot atorvastatīna un kolestipola iedarbību 10 līdz 18 gadus veciem pacientiem ar hiperholesterinēmiju, parādīja, ka atorvastatīns (N=25) izraisīja ievērojamu ZBL holesterīna līmeņa samazināšanos 26. nedēļā ($p < 0,05$), salīdzinājumā ar kolestipolu (N=31).

Individuālas ārstēšanas (*Compassionate use*) pētījumā pacientiem ar smagu hiperholesterinēmiju (tai skaitā hiperholesterinēmijas homozigoto formu) tika iekļauti 46 ar atorvastatīnu ārstēti pediatrie pacienti, un devas tika titrētas atbilstoši atbildes reakcijai (daži subjekti saņēma 80 mg dienā). Pētījums ilga 3 gadus: ZBL holesterīna līmenis tika pazemināts par 36%.

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

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

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Atorvastatīns pēc perorālas ievadīšanas strauji uzsūcas; maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta pēc 1-2 stundām. Absorbētais apjoms palielinās proporcionāli atorvastatīna devai. Salīdzinājumā ar perorālo šķīdumu atorvastatīna apvalkoto tablešu biopieejamība ir 95-99%. Atorvastatīna absolūtā biopieejamība ir ap 12% un HMG-CoA reduktāzi inhibējošās aktivitātes sistēmiskā pieejamība – ap 30%. Zemās sistēmiskās pieejamības iemesls ir presistēmiskais klīrenss kuņģa-zarnu trakta gļotādā un/vai primārā metabolizācija aknās.

Izplatība

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

Metabolisms

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

Izdalīšanās

Atorvastatīns pēc hepatiskas un/vai ekstrahepatiskas metabolizēšanās izdalās galvenokārt ar žulti. Tomēr nozīmīga enterohepātiska recirkulācija, acīm redzot, nenotiek. Atorvastatīna vidējais eliminācijas pusperiods no plazmas cilvēkam ir ap 14 stundām. HMG-CoA reduktāzi inhibējošās aktivitātes pusperiods ir apmēram 20-30 stundas, jo tās realizācijā piedalās aktīvie metabolīti.

Īpašas pacientu grupas

- Gados vecāki cilvēki: Veseliem, gados vecākiem cilvēkiem atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija plazmā ir augstāka nekā gados jauniem pieaugušiem, bet to efekts uz lipīdiem ir samērā līdzīgs tam, kādu novēro gados jaunāku pacientu populācijās.
- Bērni: 8 nedēļu atklātā pētījumā 6-17 gadus veci pediatrie pacienti ar pārmantotu hiperholesterinēmijas heterozigoto formu un sākuma stāvokli ZBL holesterīns ≥ 4 mmol/L tika ārstēti ar 5 mg vai 10 mg košļājamām tabletēm vai 10 mg vai 20 mg apvalkotām tabletēm attiecīgi Tanner I grupā un Tanner $\geq$ II grupā. Ķermeņa svars bija vienīgais nozīmīgais atorvastatīna populācijas farmakokinētikas izmaiņu veids. Novērotais atorvastatīna orālais klīrenss ir līdzīgs kā pieaugušiem, nosakot alometriski pēc ķermeņa svara. Tika novērots konsekvents ZBL holesterīna un kopējā holesterīna līmeņa samazinājums pēc atorvastatīna un o-hidroksiatorvastatīna ekspozīcijas.

- Dzimums: Atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija sievietēm atšķiras no koncentrācijas vīriešiem (sievietēm ir aptuveni par 20% augstāks $C_{\max}$ un par 10% mazāks zemlīkņu laukums). Šai atšķirībai nebija klīniskas nozīmes, jo tā neradīja nekādas klīniski nozīmīgas lipīdu līmeņa atšķirības vīriešiem un sievietēm.
- Nieru mazspēja: Nieru slimība neietekmē ne atorvastatīna koncentrāciju plazmā, ne atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu iedarbību uz lipīdiem.
- Aknu mazspēja: Pacientiem ar hronisku alkoholisma izraisītu aknu slimību (*Child - Pugh B*) atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija plazmā ir izteikti paaugstināta ($C_{\max}$ aptuveni 16 reizes un AUC aptuveni 11 reizes).

5.3 Preklīniskie dati par drošību

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

Apvalkā

Hipromeloze
Makrogols 8000
Titāna dioksīds (E 171)
Talks
Simetikons
Stearāta emulgatori
Biezinātāji
Benzoskābe
Sorbītskābe

6.2 Nesaderība

Nav zināma.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich, Kent
CT 13 9NJ
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

SORTIS 10 mg apvalkotās tabletes: 98-0598;
SORTIS 20 mg apvalkotās tabletes: 98-0599;
SORTIS 40 mg apvalkotās tabletes: 98-0600;
SORTIS 80 mg apvalkotās tabletes: 03-0502.

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

SORTIS 10 mg apvalkotās tabletes: 14.10.1998 /24.10.2008
SORTIS 20 mg apvalkotās tabletes: 14.10.1998 /24.10.2008
SORTIS 40 mg apvalkotās tabletes: 14.10.1998 /24.10.2008
SORTIS 80 mg apvalkotās tabletes: 18.12.2003 /24.10.2008

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2010. gada jūlijs