

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 apvalkotā tablete satur 10 mg atorvastatīna (atorvastatinum) kalcija trihidrāta veidā.
 Katra apvalkotā tablete satur 20 mg atorvastatīna (atorvastatinum) kalcija trihidrāta veidā.
 Katra apvalkotā tablete satur 40 mg atorvastatīna (atorvastatinum) kalcija trihidrāta veidā.
 Katra 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

Apvalkotā tablete.

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

Kardiovaskulārās slimības profilakse

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

4.2 Devas un lietošanas veidsDevas

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.

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 žultsskābes saistošām sveķvielām.

Pārmantotās hiperholesterinēmijas homozigotā forma

Pieejami ierobežoti dati (skatīt apakšpunktu 5.1).

Atorvastatīna deva homozigotās pārmantotās hiperholesterinēmijas pacientiem ir no 10 līdz 80 mg dienā (skatīt apakšpunktu 5.1). Šiem pacientiem atorvastatīnu ordinē kā papildu līdzekli līdztekus citai lipīdu 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.

Nieru mazspēja

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt apakšpunktu 4.4).

Aknu mazspēja

Sortis jālieto piesardzīgi pacientiem ar aknu mazspēju (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2). Sortis ir kontrindicēts pacientiem ar aktīvu aknu slimību (skatīt apakšpunktu 4.3).

Lietošana gados vecākiem cilvēkiem

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

Lietošana bērniemHiperholesterinēmija:

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 pediatrisko pacientu individuālai atbildes reakcijai un panesamībai. Zāļu drošības informācija pediatriskiem 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.

Lietošanas veids

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

4.3 Kontrindikācijas

Sortis ir kontrindicēts pacientiem:

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

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanāIetekme 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 funkcijas pārbaude. 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 apakštīpus pacientiem bez koronāras sirds slimības (KSS), kuri nesen pārcietuši insultu vai tranzitoru išēmisku lēkmi (TIL), konstatēts, ka pacientiem, kuriem sāka ārstēšana ar 80 mg atorvastatīna dienā, hemorāģisks insults sastopams biežāk nekā placebo saņēmēšu 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 izvērtēt, 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 (NAR)), 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 kreatīnfosfokināzes (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;
- situācijās, kad iespējama zāļu līmeņa plazmā palielināšanās, piemēram, zāļu mijiedarbība (skatīt apakšpunktu 4.5), un īpašās populācijās, ieskaitot ģenētiskas subpopulācijas (skatīt apakšpunktu 5.2).

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

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

Kreatīnfosfokināzes mērījums

Kreatīnfosfokināzi (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 NAR), 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 NAR), terapija būtu jāpārtrauc.
- Ja muskuļu simptomātika ir ļoti izteikta un rada diskomfortu ikdienā, pat ja KFK līmenis ir palielināts ≤ 5 reizēm pārsniedzot NAR, terapijas pārtraukšana būtu apsverama.
- Ja simptomi pāriet un KFK līmenis normalizējas, var apsvērt atkārtotu atorvastatīna vai kāda cita statīna terapiju zemākās devās, pacientam nodrošinot novērošanu.
- Atorvastatīna lietošana jāpārtrauc, ja rodas klīniski nozīmīga KFK līmeņa paaugstināšanās (> 10 reizes pārsniedz NAR) vai pastāv aizdomas par rabdomiolīzi vai tā tiek diagnosticēta.

Vienlaikus terapija ar citām zālēm

Rabdomiolīzes risks pieaug, ja atorvastatīnu lieto kopā ar zālēm, kas var palielināt atorvastatīna koncentrāciju plazmā, tādām kā spēcīgi CYP3A4 inhibitori vai transporta proteīni (piemēram, ciklosporīns, telitromicīns, klaritromicīns, delavirdīns, stiripentols, ketokonazols, vorikonazols,

itrakonazols, posakonazols un HIV proteāzes inhibitori, ieskaitot ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru u.c.). Miopātijas risku var paaugstināt arī gemfibrozila un citu fibrīnskābes atvasinājumu, eritromicīna, nikotīnskābes un 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 spēcīgus CYP3A4 inhibitorus, jāizvēlas mazāka atorvastatīna maksimālā deva, un pacienti rūpīgi jānovēro klīniski (skatīt apakšpunktu 4.5).

Nav ieteicams lietot atorvastatīnu vienlaikus ar fucidīnskābi. Fucidīnskābes lietošanas laikā var būt nepieciešama atorvastatīna lietošanas pagaidu pārtraukšana (skatīt apakšpunktu 4.5).

Lietošana bērniem

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

Intersticiāla plaušu slimība

Ir ziņots par dažiem intersticiālas plaušu slimības gadījumiem dažu statīnu lietošanas laikā, īpaši, ja terapija bija ilgstoša (skatīt apakšpunktu 4.8). Iespējamās pazīmes var būt dispnoja, neproduktīvs klepus un vispārējā veselības stāvokļa pasliktināšanās (nogurums, ķermeņa masas zudums un drudzis). Ja rodas aizdomas, ka pacientam attīstās intersticiāla plaušu slimība, terapija ar statīniem jāpārtrauc.

Cukura diabēts

Daži pierādījumi liecina, ka statīni kā zāļu grupa paaugstina glikozes līmeni asinīs un dažiem pacientiem ar augstu diabēta risku var izraisīt hiperglikēmiju tādā līmenī, kad piemērota ir regulāra diabēta aprūpe. Tomēr pārsvaru pār šo risku ņem statīnu izraisītais vaskulārā riska samazinājums un tādēļ tas nevar būt par iemeslu statīnu terapijas pārtraukšanai. Riska grupas pacientiem (glikozes līmenis tukšā dūšā 5,6-6,9 mmol/l, $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$, paaugstināts triglicerīdu līmenis, hipertensija), būtu jāuzrauga gan klīniski, gan bioķīmiski, atbilstoši nacionālajām vadlīnijām.

Palīgvielas

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

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaikus lietoto zāļu ietekme uz atorvastatīnu

Atorvastatīnu metabolizē citohroms P450 3A4 (CYP3A4) un tas ir transporta proteīnu, piemēram, aknās pārveidojošā transportiera OATP1B1, substrāts. Tādu zāļu, kas ir CYP3A4 inhibitori vai transporta proteīni vienlaikus lietošana var izraisīt paaugstinātu atorvastatīna līmeni plazmā un paaugstinātu miopātijas risku. Paaugstināts risks var būt arī ar citu zāļu vienlaikus lietošanu, kas var izraisīt miopātiju, tādām kā fibrīnskābes atvasinājumi un ezetimībs (skatīt apakšpunktu 4.4).

CYP3A4 inhibitori

Pierādīts, ka spēcīgi CYP3A4 inhibitori var izraisīt ievērojami paaugstinātu atorvastatīna koncentrāciju (skatīt 1. tabulu un specifisku informāciju zemāk). Ja iespējams, jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, ciklosporīna, telitromicīna, klaritromicīna, delavirdīna, stiripentola, ketokonazola, vorikonazola, itrakonazola, posakonazola un HIV proteāzes inhibitoru, ieskaitot ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru u.c) līdztekus lietošanas. Gadījumos, kad no

šo zāļu vienlaikus lietošanas nav iespējams izvairīties, jāapsver zemākas atorvastatīna sākuma devas un zemākas maksimālās devas izvēle, un tiek ieteikta atbilstoša pacientu novērošana (skatīt 1. tabulu).

Mērenas darbības CYP3A4 inhibitori (piemēram, eritromicīns diltiazems, verapamils un flukonazols) var paaugstināt atorvastatīna koncentrāciju plazmā (skatīt 1. tabulu). Lietojot eritromicīnu kombinācijā ar statīniem, novērots paaugstināts miopātijas attīstīšanās risks. Mijiedarbības pētījumi, kas izvērtētu amiodarona vai verapamila ietekmi uz atorvastatīnu, nav veikti. Ir zināms, ka gan amiodarons, gan verapamils inhibē CYP3A4 aktivitāti un vienlaikus lietošana ar atorvastatīnu var izraisīt paaugstinātu atorvastatīna iedarbību. Tādēļ, lietojot vienlaikus mērenas darbības CYP3A4 inhibitorus, jāizvēlas zemākā maksimālā atorvastatīna deva un tiek ieteikta atbilstoša pacientu klīniskā novērošana. Atbilstoša klīniskā novērošana tiek rekomendēta pēc terapijas uzsākšanas vai sekojošas inhibitora devas pielāgošanas.

CYP3A4 inducētāji

Atorvastatīna un citohroma P450 3A inducētāju (piemēram, efavirensa, rifampicīna, asinszāles preparātu) vienlaikus lietošana var izraisīt mainīgu atorvastatīna koncentrācijas plazmā samazinājumu. Rifampicīna dubultā mijiedarbības mehānisma dēļ (citohroma P450 3A inducēšana un hepatocītu saistīšanas transportiera OATP1B1 inhibīcija), atorvastatīna un rifampicīna vienlaicīga lietošana tiek rekomendēta, jo novēlota atorvastatīna lietošana pēc rifampicīna lietošanas tika saistīta ar ievērojamu atorvastatīna koncentrācijas plazmā samazināšanos. Lai gan rifampicīna ietekme uz atorvastatīna koncentrāciju hepatocītos nav zināma, pacientiem rūpīgi jānovēro zāļu efektivitāte, ja no zāļu vienlaikus lietošanas nav iespējams izvairīties.

Transporta proteīnu inhibitori

Transporta proteīnu inhibitori (piem., ciklosporīns) var paaugstināt sistēmiskā atorvastatīna iedarbību (skatīt 1. tabulu). Aknu saistīšanas transportieru inhibīcijas ietekme uz atorvastatīna koncentrāciju hepatocītos nav zināma. Ja no zāļu vienlaikus lietošanas nav iespējams izvairīties, tiek rekomendēta devas samazināšana un efektivitātes klīniskā novērošana (skatīt 1. tabulu).

Gemfibrozils /fibrīnskābes atvasinājumi

Fibrātu lietošana pati par sevi ir saistīta ar muskuļiem saistītām blakusparādībām, ieskaitot rabdomiolīzi. Šo blakusparādību attīstīšanās risks var būt lielāks, lietojot fibrīnskābes atvasinājumus vienlaikus ar atorvastatīnu. Ja no zāļu vienlaikus lietošanas nav iespējams izvairīties, jālieto zemākā atorvastatīna deva, kas sasniedz terapeitisko mērķi un pacienti rūpīgi jānovēro (skatīt apakšpunktu 4.4).

Ezetimibs

Ezetimiba lietošana pati par sevi ir saistīta ar muskuļiem saistītām blakusparādībām, ieskaitot rabdomiolīzi. Tādēļ šo blakusparādību attīstīšanās risks var būt lielāks, lietojot ezetimibu un atorvastatīnu vienlaikus. Šiem pacientiem tiek rekomendēta atbilstoša klīniskā uzraudzība.

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 šīs zāles lietoja monoterapijas veidā.

Fucidīnskābe

Atorvastatīna un fucidīnskābes mijiedarbības pētījumi nav veikti. Tāpat kā citiem statīniem, pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par ar muskuļiem saistītām blakusparādībām, ieskaitot rabdomiolīzi, lietojot atorvastatīnu un fucidīnskābi vienlaikus. Šis mijiedarbības mehānisms nav zināms. Pacienti rūpīgi jānovēro, un var būt nepieciešama atorvastatīna terapijas pagaidu pārtraukšana.

Atorvastatīna ietekme uz līdztekus lietotām zālēmDigoksīns

Kad līdztekus tika lietotas vairākas digoksīna devas un 10 mg atorvastatīna, digoksīna līmenis vienmērīgas koncentrācijas apstākļos plazmā nedaudz palielinājās. Pacienti, kuri lieto digoksīnu, atbilstoši jānovēro.

Perorālie kontraceptīvie līdzekļi

Sortis vienlaikus lietošana ar perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem paaugstina noretindrona un etinilestradiola līmeni plazmā.

Varfarīns

Klīniskā pētījumā pacientiem, kuri saņēma ilgstošu varfarīna terapiju, 80 mg atorvastatīna dienā lietošana vienlaikus ar varfarīnu izraisīja nelielu protrombīna laika samazināšanos par apmēram 1,7 sekundēm pirmo četru dienu laikā, kas atgriezās normas robežās pēc 15 atorvastatīna lietošanas dienām. Lai gan tikai ļoti retos gadījumos ziņots par klīniski nozīmīgu antikoagulantu mijiedarbību, protrombīna laiks jānosaka pirms atorvastatīna lietošanas uzsākšanas pacientiem, kuri saņem kumarīnu grupas antikoagulantus, kā arī pietiekami bieži terapijas laikā, lai pārlicinātos, ka nenotiek nozīmīgas protrombīna laika izmaiņas. Tiklīdz ir apstiprinājies stabils protrombīna laiks, tas var tikt uzraudzīts tādos intervālos, kādi parasti tiek rekomendēti kumarīnu grupas antikoagulantu pacientiem. Šī procedūra ir jāatkārto, ja atorvastatīna deva tiek mainīta vai tā lietošana tiek pārtraukta. Atorvastatīna lietošana netiek saistīta ar asiņošanu vai izmaiņām protrombīna laikā pacientiem, kuri nelieto antikoagulantus.

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.

1. tabula: Vienlaikus lietoto zāļu ietekme uz atorvastatīna farmakokinētiku

Vienlaikus lietotās zāles un dozēšana	Atorvastatīns		
	Deva (mg)	AUC ^{&} izmaiņas	Klīniskie ieteikumi [#]
Tipranavirs 500 mg BID/ Ritonavirs 200 mg BID, 8 dienas (14. līdz 21.diena)	40 mg 1. dienā, 10 mg 20.dienā	↑ 9.4 reizes	Gadījumos, kad ir nepieciešama vienlaikus lietošana ar atorvastatīnu, nepārsniegt atorvastatīna devu 10 mg dienā. Šiem pacientiem tiek ieteikta klīniskā uzraudzība.
Ciklosporīns 5.2 mg/kg/dienā, stabila deva	10 mg OD 28 dienas	↑ 8.7 reizes	
Lopinavirs 400 mg BID/ Ritonavirs 100 mg BID, 14 dienas	20 mg OD 4 dienas	↑ 5.9 reizes	Gadījumos, kad ir nepieciešama vienlaikus lietošana ar atorvastatīnu, tiek rekomendēta zemāka atorvastatīna uzturošā deva. Ja atorvastatīna deva pārsniedz 20 mg, tiek ieteikta šo pacientu klīniskā uzraudzība.
Klaritromicīns 500 mg BID, 9 dienas	80 mg OD 8 dienas	↑ 4.4 reizes	
Sakvinavirs 400 mg BID/ Ritonavirs (300 mg BID no 5. līdz 7.dienai, paaugstināta līdz 400 mg BID 8.dienā), 5.-18. dienai, 30 minūtes pēc atorvastatīna lietošanas	40 mg OD 4 dienas	↑ 3.9 reizes	Gadījumos, kad ir nepieciešama vienlaikus lietošana ar atorvastatīnu, tiek rekomendēta zemāka atorvastatīna uzturošā deva. Ja atorvastatīna deva pārsniedz 40mg, tiek ieteikta šo pacientu klīniskā uzraudzība.
Darunavirs 300 mg BID/ Ritonavirs 100 mg BID, 9 dienas	10 mg OD 4 dienas	↑ 3.3 reizes	
Itrakonazols 200 mg OD, 4 dienas	40 mg SD	↑ 3.3 reizes	
Fosamprenavirs 700 mg BID/ Ritonavirs 100 mg BID, 14 dienas	10 mg OD 4 dienas	↑ 2.5 reizes	
Fosamprenavirs 1400 mg BID, 14 dienas	10 mg OD 4 dienas	↑ 2.3 reizes	
Nelfinavirs 1250 mg BID, 14 dienas	10 mg OD 28 dienas	↑ 1.7 reizes [^]	Nav īpašu ieteikumu.
Greipfrūtu sula, 240 mL OD *	40 mg, SD	↑ 37%	Neiesaka vienlaikus lietot atorvastatīnu un lielu daudzumu greipfrūtu sulas.
Diltiazems 240 mg OD, 28 dienas	40 mg, SD	↑ 51%	Pēc terapijas uzsākšanas vai sekojošas devas pielāgošanas, šiem pacientiem tiek ieteikta atbilstoša klīniskā uzraudzība.
Eritromicīns 500 mg QID, 7 dienas	10 mg, SD	↑ 33% [^]	Šiem pacientiem tiek ieteikta mazāka maksimālā deva un klīniskā uzraudzība.
Amlodipīns 10 mg, vienreizēja deva	80 mg, SD	↑ 18%	Nav īpašu ieteikumu.
Cimetidīns 300 mg QID, 2 nedēļas	10 mg OD 4 nedēļas	↓ mazāk nekā 1% [^]	Nav īpašu ieteikumu.

Magnija un alumīnija hidroksīdu antacīdā suspensija, 30 mL QID, 2 nedēļas	10 mg OD 4 nedēļas	↓ 35%^	Nav īpašu ieteikumu.
Efavirens 600 mg OD, 14 dienas	10 mg 3 dienas	↓ 41%	Nav īpašu ieteikumu.
Rifampicīns 600 mg OD, 7 dienas (vienlaikus lietošana)	40 mg SD	↑ 30%	ja no vienlaikus lietošanas nav iespējams izvairīties, atorvastatīna vienlaicīga lietošana ar rifampicīnu ir rekomendēta ar klīnisko uzraudzību.
Rifampicīns 600 mg OD, 5 dienas (dalītas devas)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozils 600 mg BID, 7 dienas	40mg SD	↑ 35%	Šiem pacientiem tiek rekomendēta zemāka sākuma deva un klīniskā uzraudzība.
Fenofibrāts 160 mg OD, 7 dienas	40mg SD	↑ 3%	Šiem pacientiem tiek rekomendēta zemāka sākuma deva un klīniskā uzraudzība.

& Dati, kas doti kā x-reizes izmaiņas, atspoguļo attiecību starp zāļu vienlaikus lietošanu tikai pret atorvastatīnu (t.i., 1-reizi = izmaiņu nav). Dati, kas doti kā % izmaiņas, atspoguļo % atšķirību attiecībā tikai pret atorvastatīnu (t.i., 0% = nav izmaiņu).

Klīniskam nozīmīgumam skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.5.

* Satur vienu vai vairākus komponentus, kas inhibē CYP3A4 un var paaugstināt līmeni plazmā zālēm, kuras tiek metabolizētas ar CYP3A4. 240 ml glāzes greipfrūtu sulas lietošana arī izraisīja aktīvā ortohidroksi metabolīta AUC samazināšanos par 20,4%. Liela daudzuma greipfrūtu sulas lietošana (vairāk nekā 1.2 l dienā 5 dienas) paaugstināja atorvastatīna AUC 2,5 reizes un aktīvo (atorvastatīns un metabolīti) AUC.

^ Kopējā atorvastatīna ekvivalentā aktivitāte.

Palielinājums parādīts kā “↑”, samazinājums kā “↓”

OD = vienreiz dienā; SD = vienreizēja deva; BID = divreiz dienā; QID = četras reizes dienā

2. tabula: atorvastatīna ietekme uz vienlaikus lietoto zāļu farmakokinētiku

Atorvastatīns un dozēšana	Vienlaikus lietotās zāles		
	Zāles/Deva (mg)	AUC ^{&} izmaiņas	Klīniskie ieteikumi
80 mg OD 10 dienas	Digoksīns 0.25 mg OD, 20 dienas	↑ 15%	Pacienti, kuri lieto digoksīnu rūpīgi jānovēro.
40 mg OD 22 dienas	Perorālie kontraceptīvie līdzekļi OD, 2 mēneši - noretindrons 1 mg -etinilestradiols 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Nav specifisku rekomendāciju.
80 mg OD 15 dienas	* Fenazons, 600 mg SD	↑ 3%	Nav specifisku rekomendāciju.

& Dati, kas doti kā % izmaiņas atspoguļo % atšķirību tikai pret atorvastatīnu (t.i., 0% = nav izmaiņu)

* Atkārtota atorvastatīna un fenazona vienlaikus lietošana uzrādīja nelielu vai nenosakāmu ietekmi uz fenazona klīrensu.

Palielinājums parādīts kā “↑”, samazinājums kā “↓”

OD = vienreiz dienā; SD = vienreizēja deva

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā terapijas laikā jālieto atbilstoša kontracepcijas metode (skatīt apakšpunktu 4.3).

Grūtniecība

Sortis ir kontrindicēts grūtniecēm (skatīt apakšpunktu 4.3). Zāļu drošums grūtniecības laikā pagaidām nav pierādīts. Kontrolēti klīniskie pētījumi ar atorvastatīna lietošanu grūtniecēm nav veikti. Saņemti reti ziņojumi par iedzīmtām anomālijām pēc HMG-CoA reduktāzes inhibitoru lietošanas. Pētījumi dzīvniekiem uzrāda zāļu toksisku iedarbību uz vairošanos (skatīt apakšpunktu 5.3).

Mātes ārstēšana ar atorvastatīnu var samazināt augļa mevalonāta līmeni, kas ir holesterīna sintēzes prekursors. Ateroskleroze ir hronisks process, un parasti lipīdu līmeni pazeminošo līdzekļu lietošanas pārtraukšanai grūtniecības laikā ir neliela riska ietekme ilgtermiņā, saistībā ar primāro hiperholesterinēmiju.

Tādēļ Sortis nevajadzētu lietot grūtniecēm, sievietēm, kuras cenšas palikt stāvoklī vai domā, ka varētu būt stāvoklī. Ārstēšana ar Sortis jāpārtauc grūtniecības laikā vai līdz brīdim, kad tiek apstiprināts, ka sieviete nav stāvoklī (skatīt apakšpunktu 4.3.)

Zīdīšana

Nav zināms, vai atorvastatīns vai tā metabolīti nonāk mātes pienā. Žurkām atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu līmenis plazmā ir līdzīgs to līmenim pienā (skatīt apakšpunktu 5.3). Ņemot vērā nopietnu blakusparādību rašanās iespēju, sievietēm, kuras lieto Sortis nevajadzētu barot ar krūti savus bērnus (skatīt apakšpunktu 4.3). Atorvastatīna lietošana ir kontrindicēta bērna zīdīšanas laikā (skatīt apakšpunktu 4.3).

Fertilitāte

Pētījumos dzīvniekiem atorvastatīns neuzrādīja ietekmi uz vīrišķo vai sievišķo fertilitāti (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

Pēc placebo kontrolēto klīnisko pētījumu datiem, no 16066 pacientiem (8755 Lipitor salīdzinot ar 7311 placebo), kuri lietoja atorvastatīnu vidēji 53 nedēļas, blakusparādību dēļ pētījumu pārtauca 5,2% atorvastatīna grupas pacienti, salīdzinot ar 4,0% placebo grupas pacientu.

Pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem un ilgstošu pēcreģistrācijas uzraudzības pieredzi, tālāk tabulā uzrādīts Sortis blakusparādību profils.

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 ($\leq 1/10\ 000$).

Infekcijas un infestācijas:

Bieži: nazofaringīts.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk: trombocitopēnija.

Imūnās sistēmas traucējumi

Bieži: alerģiskas reakcijas.

Ļoti reti: anafilakse.

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Bieži: hiperglikēmija.

Retāk: hipoglikēmija, svara pieaugums, anoreksija.

Psihiskie traucējumi

Retāki: murgi, bezmiegs.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvassāpes.

Retāk: reibonis, parestēzija, hipoestēzija, disgēzija (garšas uztveres traucējumi), amnēzija.

Ļoti reti: perifēra neiropātija.

Acu slimības

Retāk: neskaidra redze.

Ļoti reti: redzes traucējumi.

Ausu un labirinta bojājumi

Retāk: *tinnitus*.

Ļoti reti: dzirdes zudums.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Bieži: sāpes rīklē un kaklā, deguna asiņošana.

Kuņģa- zarnu trakta traucējumi

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

Retāk: vemšana, sāpes vēderā, atraugas, pankreatīts.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Retāk: hepatīts.

Reti: holestāze.

Ļoti reti: aknu mazspēja.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk: nātrene, izsitumi uz ādas, nieze, alopēcija.

Reti: angioneirotiskā tūska, bullozs dermatīts, ieskaitot multiformo eritēmu, Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisku epidermālo nekrolīzi.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: mialģija, artralģija, sāpes ekstremitātēs, muskuļu spazmas, locītavu pietūkums, sāpes mugurā.

Retāk: sāpes skauņa rajonā, muskuļu vājums.

Reti: miopātija, miozīts, rbdomiolīze, tendinopātija, kas dažreiz komplicējas ar cīpslas plīsumu.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Ļoti reti: ginekomastija.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retāk: savārgums, nespēks, sāpes krūtīs, perifēra tūska, nogurums, drudzis.

Izmeklējumi

Bieži: izmainīti aknu funkcionālie testi, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs.

Retāk: leukocīti urīnā.

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 NAR) 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 NAR, 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 ārstēti ar Sortis (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pediātriskā populācija

Klīnisko pētījumu datubāze satur drošības datus par 249 pediātriskiem 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 pediātriskā populācijā.

Dažiem stafīniem ziņotas sekojošas blakusparādības:

- Seksuāla disfunkcija.
- Depresija.
- Atsevišķos gadījumos intersticiāla plaušu slimība, it īpaši ilgstošas terapijas laikā (skatīt apakšpunktu 4.4).
- Cukura diabēts: sastopamības biežums būs atkarīgs no riska faktoru (glikozes līmenis tukšā dūšā $\geq 5,6$ mmol/l, $\text{KMI} > 30$ kg/m², paaugstināts triglicerīdu līmenis, hipertensija anamnēzē) klātbūtnes vai neesamības.

4.9 Pārdozēšana

Sortis pārdozēšanas gadījumā specifiskas terapijas nav. Ja notikusi pārdozēšana, pacients jāārstē simptomātiski un pēc nepieciešamības jāuzsāk uzturošie pasākumi. 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: Lipīdus pārveidojošie līdzekļi, HMG-CoA reduktāzes inhibitori, ATĶ kods: C10AA05

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

to skaitā holesterīna, priekštecī. Aknās triglicerīdi un holesterīns tiek iekļauti ļoti zema blīvuma lipoproteīnu (LZBL) struktūrā, kuri nonāk plazmā un tiek transportēti uz perifērajiem audiem. No LZBL veidojas zema blīvuma lipoproteīni (ZBL), kas tiek katabolizēti galvenokārt ar receptoru starpniecību, kuriem piemīt augsta afinitāte pret ZBL (ZBL receptori).

Atorvastatīns pazemina holesterīna un lipoproteīnu līmeni serumā, inhibējot HMG-CoA reduktāzi un tādējādi kavējot holesterīna biosintēzi aknās, kā arī palielinot ZBL receptoru skaitu uz hepatocītu virsmas, tādējādi paātrinot ZBL saistīšanos un katabolismu.

Atorvastatīns kavē ZBL veidošanos un reducē ZBL daļiņu skaitu. Atorvastatīns izteikti un ilglaicīgi paaugstina ZBL receptoru aktivitāti, vienlaikus radot labvēlīgas kvalitatīvas pārmaiņas cirkulējošo ZBL daļiņu struktūrā. Atorvastatīns samazina ZBL holesterīna daudzumu arī homozigotās pārmantotās hiperholesterinēmijas pacientiem, proti, ir efektīvs populācijā, kas līdz šim nav reaģējusi uz lipīdus samazinošiem medikamentiem.

Dažādu devu iedarbības pētījumos pierādīts, ka atorvastatīns samazina kopējā holesterīna (30-46%), ZBL holesterīna (41-61%), apolipoproteīna B (34-50%) un triglicerīdu (14-33%) koncentrāciju, vienlaikus vairāk vai mazāk paaugstinot ABL holesterīna un apolipoproteīna A1 līmeni. 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.

Pārmantotas hiperholesterinēmijas homozigotā forma

Daudzcentru 8 nedēļu atklātā līdzjūtīgas ārstēšanas pētījumā ar dažāda ilguma izvēles pagarinājuma fāzi, tika iesaistīti 335 pacienti, no kuriem 89 tika identificēti kā pārmantotās hiperholesterinēmijas homozigotās formas pacienti. No šiem 89 pacientiem vidējais ZBL holesterīna samazinājums bija aptuveni 20%. Atorvastatīns tika lietots devās līdz 80 mg/ dienā.

Ateroskleroze

Pētījumā par atgriezenisku aterosklerozi, lietojot 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, dubultmaskētā, multicentru, kontrolētā klīniskā pētījumā 502 pacientiem IVUS tika veikta pētījumu uzsākot un pēc 18 mēnešiem. Atorvastatīna grupā (n=253) ateroskleroze nebija progresējusi.

Ateromas kopējā tilpuma vidējās izmaiņas procentuāli (primārais pētījuma kritērijs) salīdzinot ar pētījuma sākumu bija - 0,4% (p=0,98) atorvastatīna grupā un + 2,7% (p=0,001) pravastatīna grupā (n=249). Salīdzinot ar pravastatīnu, atorvastatīna efekts bija statistiski ticams (p=0,02). Šajā pētījumā netika novērtēta intensīvās lipīdus pazeminošas terapijas ietekme uz kardiovaskulāriem raksturlielumiem (piemēram, revaskularizācijas nepieciešamība, nefatāls miokarda infarkts, koronāra nāve).

Atorvastatīna grupā ZBL holesterīna pazeminājums bija vidēji līdz 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30), pētījumu uzsākot 3,89 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.

Šajā pētījumā netika izvērtēta intensīvas lipīdu līmeņa samazināšanas ietekme uz galvenajiem kardiovaskulārajiem galapunktiem. Tādēļ šo rezultātu klīniskais nozīmīgums saistībā ar kardiovaskulāro notikumu primāro un sekundāro novēršanu nav zināms.

Akūts koronārs sindroms

MIRACL pētījumā novērtēta 80 mg liela atorvastatīna deva 3086 pacientiem (atorvastatīns $n=1538$; placebo $n=1548$) ar akūtu koronāro sindromu (MI bez Q zoba vai nestabilo stenokardiju). Terapija tika uzsākta akūtajā 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 apakšpunktā 4.8 aprakstītā.

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 cerebrālais 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 analizē pēc dzimuma (81% vīriešu, 19% sievietes) konstatēts labvēlīgs atorvastatīna efekts vīriešiem, bet ne sievietēm, iespējams, tādēļ, ka sievietes 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 80 mg 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

Dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kam sekoja atklātā fāze, 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 pediatriiskie 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 pediatriiskie pacienti, un devas tika tīrētas 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 klīrens 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.

Biotransformācija

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

Izdalīšanās

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

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki: Veseliem, gados vecākiem cilvēkiem atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija plazmā ir augstāka nekā gados jauniem pieaugušiem, bet to efekts uz lipīdiem ir samērā līdzīgs tam, kādu novēro gados jaunāku pacientu populācijās.

Bērni: 8 nedēļu atklātā pētījumā 6-17 gadus veci pediatrikie pacienti Tannera 1. stadijā (N=15) un Tannera 2. stadijā (N=24) ar pārmantotu hiperholesterinēmijas heterozigoto formu un sākuma stāvokli ZBL holesterīns ≥ 4 mmol/L tika ārstēti attiecīgi reizi dienā ar 5 mg vai 10 mg košļājamām tabletēm vai 10 mg vai 20 mg apvalkotām tabletēm. 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).

SLOC1B1 polimorfisms: Visu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, ieskaitot atorvastatīna, pārveidošanā aknās iesaistīts OATP1B1 transportieris. Pacientiem ar SLOC1B1 polimorfismu ir paaugstināts atorvastatīna iedarbības risks, kas var izraisīt paaugstinātu rbdomiolīzes attīstīšanās risku (skatīt apakšpunktu 4.4). Polimorfisms gēnu šifrējuma OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) ir saistīts ar 2,4 reizes lielāku atorvastatīna iedarbību (AUC), nekā indivīdiem bez genotipa veida (c.521TT). Šiem pacientiem ir iespējama ģenētiski bojāta atorvastatīna pārveidošana aknās. Iespējamais iedarbības rezultāts nav zināms.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

4 *in vitro* pārbaudēs un 1 *in vivo* pārbaudē atorvastatīnam neizpaudās ne mutagēns, ne klastogēns potenciāls. Atorvastatīns nebija kancerogēns žurkām, bet lielas devas pelēm (izpaudās kā 6-11 reizes palielinājums, AUC₀₋₂₄ stundas sasniedza cilvēkiem augstāko ieteicamo devu) izraisīja hepatocelulārās adenomas pieaugumu tēviņiem un hepatocelulārās karcinomas biežuma pieaugumu mātītēm. Pētījumos dzīvniekiem ir atrasti pierādījumi, ka HMG-CoA reduktāzes inhibitori var ietekmēt embrija vai augļa attīstību. Žurkām, trušiem un suņiem atorvastatīns neietekmēja fertilitāti un tas nebija teratogēns, tomēr žurkām un trušiem pie mātei toksiskām devām tika novērota augļa toksicitāte. Žurku pēcnācēju attīstība bija kavēta un izdzīvošana pēcdzemdību laikā bija samazināta pēc mātes pakļaušanas lielu atorvastatīna devu iedarbībai. Pētījumos žurkām ir atrasti pierādījumi placentārai pārejai. Atorvastatīna koncentrācija plazmā žurkām ir līdzīga tā koncentrācijai pienā. Nav zināms, vai atorvastatīns un tā metabolīti izdalās mātes pienā cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

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

Apvalkā

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

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Blisteri sastāv no poliamīda/ alumīnija folijas/ polivinilhlorīda pārklājošās plēves un alumīnija folijas/ pievalcēta vinila pārklājuma pamata.

Pudele izgatavota no ABPE, satur mitruma uztvērēju, ir ar skrūvējamu, bērniem neatveramu vāciņu.

Blisteru iepakojumi satur 4, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 un 100 apvalkotās tabletes.

Iepakojumi stacionāriem satur 50, 84, 100, 200 (10 x 20) vai 500 apvalkotās tabletes.

ABPE pudele satur 90 apvalkotās tabletes.

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 CT13 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

2012. gada jūlijs