

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
Sortis® 10 mg, 20 mg, 40 mg and 80 mg tablets

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sortis 10 mg, филмирани таблетки
Sortis 20 mg, филмирани таблетки
Sortis 40 mg, филмирани таблетки
Sortis 80 mg, филмирани таблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	13460-13463 20.06.06
698/06.06.06	Миря

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg, 20 mg, 40 mg или 80 mg atorvastatin под формата на atorvastatin calcium (trihydrate).

За помощни вещества вж. раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Бели елипсовидни филмирани таблетки с надпис "10", "20", "40" или "80" от едната страна и съответно PD 155, PD 156, PD 157 или PD 158 от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Sortis е показан като допълнение към диетата за намаляване на повишените общ холестерол, LDL-холестерол, аполипопротеин В и триглицериди при пациенти с първична хиперхолестеролемия, включително фамилна хиперхолестеролемия (хетерозиготен вариант) или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (отговаряща на тип IIa и IIb от класификацията на Fredrickson), когато ефектът на диетата и другите нефармакологични средства е недостатъчен.

Sortis е показан също и за понижаване на общия холестерол и LDL-C при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като допълнение към другите методи за понижаване на липидите (например афереза на LDL) или в случаите, когато тези методи са недостъпни.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Преди да получи Sortis пациентът трябва да бъде поставен на стандартна понижаваща холестерола диета и трябва да продължи да спазва тази диета по време на лечението със Sortis.

Дозите трябва да бъдат индивидуализирани в зависимост от изходните нива на LDL-C, целта на лечението и реакцията на пациента.

Обичайната начална доза е 10 mg веднъж дневно. Корекция на дозата се извършва през интервали от 4 или повече седмици. Максималната доза е 80 mg веднъж дневно.

Всяка дневна доза atorvastatin се дава наведнъж и може да бъде приемана по всяко време на деня с или без храна.

При пациенти с установена коронарна болест на сърцето и/или при пациенти с висок риск от исхемични инциденти целта на лечението е LDL-холестерол < 100 mg/dL (или < 2.6 mmol/L) и общ холестерол < 5 mmol/L (или < 190 mg/dL).



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
Sortis® 10 mg, 20 mg, 40 mg and 80 mg tablets

Адаптирано по "Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention" in Atherosclerosis 140 (1998) 199 – 270.

Първична хиперхолестеролемия и комбинирана (смесена) хиперлипидемия

Повечето пациенти се повлияват успешно със Sortis 10 mg веднъж дневно. Терапевтичен ефект се получава до две седмици, а максимален терапевтичен ефект се постига обикновено за 4 седмици. Ефектът се запазва по време на хроничното лечение.

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Лечението започва със Sortis 10 mg дневно. Дозите се индивидуализират и коригират на всеки 4 седмици до 40 mg дневно. След това дозата може да бъде увеличена до максимум 80 mg дневно или 40 mg Sortis еднократно дневно се комбинират със секвестрант на жлъчните киселини.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

В проучване, включващо 64 пациента, за 46 от тях е имало потвърдена информация за LDL рецепторите. При тези 46 пациента средното понижение на LDL-C е било около 21%. Atorvastatin е бил прилаган в дози до 80 mg дневно.

Дозировката на Sortis при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е от 10 до 80 mg дневно. Sortis трябва да бъде използван като допълнение към други липидо-понижаващи терапевтични средства (напр. LDL-афереза) при тези пациенти или при невъзможност за използване на такива средства.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Бъбречните заболявания нямат влияние върху плазмените концентрации на Sortis или неговия ефект върху липидите; поради това промяна в дозата не се налага.

Приложение в гериатрията

Ефикасността и безопасността при пациенти над 70 години, приемащи препоръчаните дози, са сходни с тези при общата популация.

Приложение в педиатрията

Прилагането на лекарството в педиатрията трябва да се извършва само от специалист. Опитът в педиатрията е ограничен до малък брой пациенти (на възраст 4 – 17 години) с тежка дислипидемия като напр. хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Препоръчителната начална доза при тази популация е 10 mg дневно. Дозата може да се увеличи до 80 mg дневно в зависимост от терапевтичния ефект и поносимостта. Все още няма данни за безопасността на лекарственото средство по отношение на развитието при тази популация.

4.3. Противопоказания

Sortis е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към някоя от съставките на лекарството, с активно чернодробно заболяване или неизяснено персистиращо повишение на серумните трансаминази, надхвърлящо 3 пъти горната граница на нормата, с миопатия, по време на бременност, кърмене и при жени в детородна възраст, непрिलाгащи сигурни контрацептивни средства.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
Sortis® 10 mg, 20 mg, 40 mg and 80 mg tablets

Чернодробни прояви

Трябва да се направят функционални чернодробни изследвания преди започване на лечението и периодично след това. При пациенти, при които се появяват белези и симптоми, предполагащи чернодробно увреждане, тези тестове са задължителни. Пациенти, при които се повишат нивата на трансaminaзите, трябва да бъдат контролирани до изчезване на аномалията (аномалиите). Ако повишението на трансaminaзите, надхвърлящо повече от три пъти горната граница на нормата, персистира, се препоръчва намаляване на дозата или преустановяване на приема на Sortis (вж. раздел 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

Sortis трябва да се прилага предпазливо при пациенти, които консумират значителни количества алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване.

Прояви от страна на скелетната мускулатура

Atorvastatin, както и другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, в редки случаи може да окаже неблагоприятно въздействие върху скелетната мускулатура и да причини миалгия, миозит и миопатия, които могат да прогресират до рабдомиолиза, потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се със значително повишение на нивата на СРК (>10 пъти над нормата), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат до доведат до бъбречна недостатъчност.

Преди лечението

Sortis трябва да се използва внимателно при пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. Нивата на креатинин фосфокиназата (СРК) трябва да се изследват преди започване на лечение със статин в следните случаи:

- бъбречно увреждане;
- хипотиреоидизъм;
- анамнеза, вкл. и семейна, за наследствени заболявания на мускулите;
- анамнеза за мускулна токсичност от статин или фибрат;
- анамнеза за чернодробно заболяване и/или употреба на значителни количества алкохол;
- при пациенти в напреднала възраст (> 70 г.) трябва да се има предвид необходимостта от това изследване в зависимост от наличието на други фактори, предразполагащи към рабдомиолиза.

В такива ситуации трябва да се прецени риска от лечението спрямо възможните ползи и се препоръчва клинично мониториране.

Не трябва да се започва лечение, ако изходните нива на СРК са значително повишени (> 5 пъти над нормата).

Измерване на креатинин фосфокиназата (СРК)

Креатинин фосфокиназата (СРК) не трябва да се изследва след физическо натоварване или при наличието на вероятна алтернативна причина за нейното увеличение, тъй като интерпретацията на резултатите в такива случаи е затруднена. Ако изходните стойности на СРК са значително повишени (> 5 пъти над нормата), нивата трябва да се изследват повторно в рамките на 5 до 7 дни, за да се потвърдят резултатите.

По време на лечението

- Пациентите трябва да бъдат предупредени веднага да съобщават за поява на мускулни болки, чувствителност или слабост, особено в случаите, когато това е придружено с неразположение или повишение на температурата.

- Трябва да се изследват нивата на СРК, ако се появят такива симптоми по време на терапията с atorvastatin. Необходимо е прекратяване на терапията, ако се установи, че тези нива са значително повишени (> 5 пъти над нормата).



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Sortis® 10 mg, 20 mg, 40 mg and 80 mg tablets

- Трябва да се обмисли прекратяване на лечението, ако мускулните симптоми са тежки и предизвикват постоянен дискомфорт, дори и в случаите, когато СРК са повишени до ≤ 5 пъти над нормата.

- Ако симптомите отшумят и нивата на СРК се нормализират, може да се обмисли повторно включване на atorvastatin или започване на терапия с алтернативен статин при използване на най-ниската доза и стриктно мониториране.

- Приемът на atorvastatin трябва да бъде преустановен, ако са налице повишени нива на СРК (>10 пъти над нормата) или ако се диагностицира или подозира рабдомиолиза.

Рискът от рабдомиолиза се повишава при едновременен прием на atorvastatin с определени лекарствени средства като cyclosporin, erythromycin, clarithromycin, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, piacin, gemfibrozil, други фибрати или HIV-протеазни инхибитори (вж. раздели 4.5. Лекарствени и други взаимодействия и 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Рискът от миопатия при лечение с HMG CoA-редуктазни инхибитори се повишава при едновременно прилагане на ciclosporin, фибрати, макролидни антибиотици, включително erythromycin, азолови антимиотици или piacin, като много рядко се стига до рабдомиолиза с бъбречна дисфункция вследствие миоглобурия. Ето защо съотношението полза/риск при комбинирано лечение трябва внимателно да се преценява (вж. раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Инхибитори на цитохром P-450 3A4: Atorvastatin се метаболизира от цитохром P-450 3A4. Могат да възникнат взаимодействия при едновременното приложение на Sortis и инхибитори на цитохром P-450 3A4 (напр., ciclosporin, макролидни антибиотици, вкл. erythromycin и clarithromycin, nefazodone, азолови антимиотици, вкл. itraconazole, и HIV-протеазни инхибитори). Едновременният прием може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на atorvastatin. Ето защо трябва да се внимава при приложението на atorvastatin с такива лекарствени средства (вж. раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Инхибитори на P-glycoprotein: Atorvastatin и метаболитите на atorvastatin са субстрати на P-glycoprotein. Инхибитори на P-glycoprotein (напр., ciclosporin) могат да повишат бионаличността на atorvastatin.

Erythromycin, clarithromycin: Едновременното приложение на atorvastatin 10 mg дневно с erythromycin (500 mg 4 пъти дневно) или atorvastatin 10 mg еднократно дневно и clarithromycin (500 mg 2 пъти дневно), известни като инхибитори на цитохром P-450 3A4, беше свързано с по-високи плазмени концентрации на atorvastatin. Приложението на clarithromycin доведе до повишение на C_{max} и AUC на atorvastatin съответно с 56% и 80%.

Itraconazole: Едновременният прием на atorvastatin 40 mg и itraconazole 200 mg дневно доведе до трикратно повишение на AUC на atorvastatin.

Протеазни инхибитори: Едновременният прием на atorvastatin и протеазни инхибитори, известни като инхибитори на цитохром P-450 3A4, е свързано с повишение на плазмените концентрации на atorvastatin.

Сок от грейпфрут: Съдържа едно или повече вещества, които инхибират CYP 3A4 и могат да повишат плазмените концентрации на лекарствени средства, които се метаболизират от CYP 3A4. Приемът на 240 ml сок от грейпфрут води до повишаване на AUC на atorvastatin с 37% и намаление на AUC на активния ортохидрокси метаболит с 20.4%. По-големи количества сок от грейпфрут (над 1.2 l за 5 дни) повишават AUC на atorvastatin с 5 пъти и AUC на



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Sortis® 10 mg, 20 mg, 40 mg and 80 mg tablets

активните HMG-CoA-редуктазни инхибитори (atorvastatin и неговите метаболити) 1.3 пъти. Ето защо не се препоръчва едновременен прием на големи количества сок от грейпфрут и atorvastatin.

Индуктори на цитохром P-450 3A4: Ефектът на индукторите на цитохром P-450 3A4 (например rifampicin или phenytoin) върху Sortis не е изяснен. Вероятно взаимодействие с други субстрати на този изоензим не е познато, но трябва да се има предвид за други лекарствени средства с тесен терапевтичен индекс като например антиаритмичните средства от клас III, вкл. amiodarone.

Едновременно приложение с други лекарства

Gemfibrozil/Фибрати: Рискът от миопатия, индуцирана от atorvastatin, може да се повиши при едновременното приложение на фибрати. Според резултатите от in-vitro проучвания метаболизмът на atorvastatin чрез глюкоронидиране се потиска от gemfibrozil. Това може да доведе до повишени плазмени нива на atorvastatin (вж. раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

Digoxin: При многократно приложение на digoxin едновременно с 10 mg atorvastatin не се установи промяна в равновесните плазмени концентрации на digoxin. Въпреки това обаче се наблюдава около 20%-но увеличение на плазмените концентрации на digoxin след прием на atorvastatin 80 mg дневно. Това взаимодействие може да бъде обяснено с инхибирането на мембранния транспортен протеин P-гликопротеин. Пациенти, които приемат digoxin, трябва да бъдат внимателно проследявани.

Перорални контрацептиви: Едновременното прилагане на Sortis с орален контрацептив води до повишена концентрация на норетиндрон и етинил естрадиол. Тези повишени концентрации трябва да се имат предвид при определяне дозата на пероралните контрацептиви.

Colestipol: Плазмените концентрации на atorvastatin и активните му метаболити са били пониски (приблизително с 25%), когато colestipol е даван заедно със Sortis. Ефектът спрямо липидните нива обаче е бил по-изразен, когато Sortis и colestipol са прилагани едновременно, отколкото при самостоятелно приложение на двете лекарствени средства.

Антиациди: Едновременното прилагане на Sortis с антиацидна суспензия, съдържаща магнезиев или алуминиев хидроксид, намалява плазмената концентрация на atorvastatin и активните му метаболити с приблизително 35%; понижението на LDL-холестерола не е било повлияно.

Warfarin: Едновременното прилагане на Sortis и warfarin води до леко понижение на протромбиновото време в първите дни на лечението и връщане към нормата към 15-тия ден. Въпреки това пациентите, получаващи warfarin, трябва да бъдат внимателно наблюдавани, ако към лечението се добави Sortis.

Phenazone: При многократното едновременно приложение на Sortis и Phenazone беше забелязано слабо до липсващо намаление на клирънса на Phenazone.

Cimetidine: В проведено проучване не е установено взаимодействие между cimetidine и Sortis.

Amlodipine: Фармакокинетиката на atorvastatin не се променя при едновременното му приложение в доза 80 mg с amlodipine 10 mg при достигане на равновесни концентрации.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Sortis® 10 mg, 20 mg, 40 mg and 80 mg tablets

Други: В клинични проучвания, при които Sortis е приеман с антихипертензивни или хипогликемизиращи лекарства, не са отчетени клинично значими взаимодействия.

4.6. Бременност и кърмене

Sortis е противопоказан по време на бременност и кърмене. Жени в детородна възраст трябва да прилагат ефикасни противозачатъчни средства. Безопасността на atorvastatin при бременност и кърмене още не е доказана.

Опити с животни сочат, че HMG-CoA-редуктазните инхибитори могат да повлияят развитието на ембриона или фетуса. Развитието на ембриони на плъхове е било забавено и постнаталната преживяемост – намалена след прилагане на atorvastatin в дози над 20 mg/kg дневно (системна клинична експозиция) при бременни животни.

При плъхове плазмената концентрация на atorvastatin и неговите активни метаболити е сходна с тази в кърмата. Не е известно дали лекарственото средство и метаболитите му се екскретират в човешката кърма.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма определена тенденция на съобщаваните нежелани реакции, предполагаща, че пациентите на терапия със Sortis ще имат някакви нарушения в способността да шофират или да ползват опасни машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции са главно гастроинтестинални: констипация, флатуленция, диспепсия, коремни болки и обикновено отзвучават в хода на лечението. По-малко от 2% са прекъснали участието си в клинични проучвания поради нежелани лекарствени реакции, предизвикани от Sortis.

Въз основа на данните от клинични проучвания и обширния постмаркетингов опит по-долу е представен профилът на нежеланите лекарствени реакции на Sortis. Изчислените честоти на нежеланите лекарствени реакции са групирани, както следва: чести (> 1/100, < 1/10), нечести (> 1/1000, < 1/100), редки (> 1/10 000, < 1/1000), много редки (< 1/10 000).

Гастроинтестинални нарушения:

Чести: констипация, флатуленция, диспепсия, гадене, диария.

Нечести: анорексия, повръщане.

Нарушения в кръвотворната и лимфната системи:

Нечести: тромбоцитопения.

Имунни нарушения:

Чести: алергични реакции.

Много редки: анафилаксия.

Ендокринни нарушения:

Нечести: алопеция, хипергликемия, хипогликемия, панкреатит.

Психиатрични:

Чести: безсъние.

Нечести: амнезия.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
Sortis® 10 mg, 20 mg, 40 mg and 80 mg tablets

Нарушения на нервната система:

Чести: главоболие, замаяване, парестезия, хипоестезия.

Нечести: периферна невропатия.

Хепато-билиарни нарушения:

Редки: хепатит, холестатична жълтеница.

Кожна/кожни образувания:

Чести: кожен обрив, сърбеж.

Нечести: уртикария.

Много редки: ангионевротичен едем, булозни обриви (включително erythema multiforme, синдром на Stevens – Johnson и токсична епидермална некролиза).

Нарушения на ухото и вестибуларния апарат:

Нечести: шум в ушите

Мускуло-скелетни нарушения:

Чести: миалгия, артралгия.

Нечести: миопатия. *Редки:* миозит, рабдомиолиза.

Нарушения в половата система:

Нечести: импотенция.

Общи нарушения:

Чести: астения, гръдна болка, болка в гърба, периферни отоци.

Нечести: неразположение, наддаване на тегло.

Проучвания:

Както и при другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, при пациенти, лекувани със Sortis, е съобщавано за повишени серумни трансминази. Тези промени обикновено са били леки и преходни и не са налагали преустановяване на терапията. Клинично значими (повече от 3 пъти над нормалните стойности) повишения на трансминазите са установени при 0.8% от болните на Sortis. Тези повишения са били дозо-зависими и обратими при всички пациенти.

Повишени нива на серумната креатин фосфокиназа (СРК), 3 пъти над горната граница на нормата, са установени при 2.5% от болните на Sortis, подобно на другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори в клинични проучвания. Нива, 10 пъти по-високи от горната граница на нормата, е имало при 0.4% от лекуваните със Sortis пациенти (вж. раздел 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба, прояви от страна на скелетната мускулатура).

4.9. Предозиране

Специфично лечение при предозиране на Sortis няма. При предозиране пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и да се предприемат поддържащи мерки според необходимостта. Трябва да се изследват чернодробните ензими и да се мониторира нивата на серумната СРК. Поради високата степен на свързване на atorvastatin с плазмените протеини не се очаква хемодиализата да ускори значително клирънса на atorvastatin.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Sortis® 10 mg, 20 mg, 40 mg and 80 mg tablets

Atorvastatin принадлежи към класа на HMG-CoA-редуктазните инхибитори (АТС код C10AA05).

Atorvastatin е селективен, конкуретен HMG-CoA-редуктазен инхибитор, скоростопределящ ензим, отговорен за превръщането на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А до мевалонат, прекурсор на стеролите, включително на холестерола. Триглицеридите и холестеролът в черния дроб се включват в състава на липопротеини с много ниска плътност (VLDL) и се отделят в плазмата за пренасяне до периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се образуват от VLDL и се катаболизират преди всичко чрез рецептори с висок афинитет за LDL.

Atorvastatin понижава плазмените нива на холестерола и липопротеините чрез инхибиране на HMG-CoA редуктазата и последващата биосинтеза на холестерол в черния дроб и увеличава броя на чернодробните рецептори за LDL върху клетъчната повърхност за усилено усвояване и катаболизъм на LDL.

Atorvastatin намалява образуването на LDL и броя на LDL-частиците. Atorvastatin причинява значително и дълготрайно повишаване на активността на рецепторите за LDL, придружено с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL-частици. Atorvastatin е ефикасен при понижаване LDL-холестерола при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, група болни, които обикновено не се влияят от понижавачи липидите лекарства.

Установено е, че atorvastatin понижава общия холестерол (30-46%), LDL-холестерола (41-61%), аполипопротеин В (34-50%) и триглицеридите (14-33%), като същевременно води до вариабилни повишения на HDL-C и аполипопротеин А₁ в доза-зависимо проучване. Тези резултати се потвърждават при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилна хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, включително пациенти с неинсулин-зависим захарен диабет.

Доказано е, че понижението на общия холестерол, LDL-холестерола и аполипопротеин В намалява риска от сърдечно-съдови инциденти и сърдечно-съдова смъртност. Проучванията за ефекта на atorvastatin върху смъртността и заболяемостта още не са приключили.

Атеросклероза

В клиничното проучване REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid – Lowering Study – Реверсия на атеросклерозата чрез агресивно липидно понижаване) ефектът на интензивно понижаване на липидите с atorvastatin 80 mg и стандартно понижаване на липидите с pravastatin 40 mg при коронарна атеросклероза е оценен чрез вътресъдово ултразвуково изследване (IVUS) по време на ангиография при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС). В това рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, контролирано клинично проучване IVUS е направен в началото на проучването и на 18^{-ия} месец при 502 пациенти. В групата на atorvastatin (n=253) няма прогресия на атеросклерозата. Средният процент на промяна на тоталния обем на атеросклеротичната плака от началото на проучването (първичен критерий на проучването) е -0.4 % (p=0.98) в групата на atorvastatin и +2.7 % (p=0.001) в групата на pravastatin (n=249). В сравнение с pravastatin ефектите на atorvastatin са статистически значими (p=0.02). Ефектът на интензивното липидно понижаване върху сърдечно-съдовата крайна цел (напр. необходимост от реваскуларизация, нефатален миокарден инфаркт, коронарна смърт) не е изследван в това проучване.

В групата на atorvastatin LDL-холестеролът се е понижил до средна стойност от 2.04 mmol/L + 0.8 (78.9 mg/dL + 30) спрямо изходната стойност от 3.98 mmol/L + 0.9 (150 mg/dL + 28), а в групата на pravastatin LDL-холестеролът се е понижил до средна стойност от 2.85



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Sortis® 10 mg, 20 mg, 40 mg and 80 mg tablets

mmol/L + 0.7 (110 mg/dL + 26) спрямо изходната стойност от 3.89 mmol/L + 0.7 (150 mg/dL + 26) ($p < 0.0001$). Atorvastatin също така значително е намалил средните стойности на общия холестерол с 34.1% (pravastatin: -18.4%, $p < 0.0001$), средните нива на триглицеридите с 20% (pravastatin: -6.8%, $p < 0.0009$) и средния аполипопротеин В с 39.1% (pravastatin: -22.0%, $p = 0.0001$). Atorvastatin е повишил средния HDL-C холестерол средно с 2.9% (pravastatin: +5.6%, $p = \text{NS}$). Има средно намаление от 36.4% на С-реактивния протеин в групата на atorvastatin в сравнение с намаление от 5.2% в групата на pravastatin ($p < 0.0001$).

Резултатите от проучването са получени при дозировка от 80 mg. Следователно, те не могат да се екстраполират върху по-ниските дозировки.

Профилите на безопасност и поносимост в двете лекувани групи са били сравними.

Остър коронарен синдром

В проучването MIRACL се оценява atorvastatin 80 mg при 3086 пациенти (Sortis $n = 1538$; placebo $n = 1548$) с остър коронарен синдром (non-Q миокарден инфаркт или нестабилна ангина пекторис). Лечението е започнало по време на острата фаза след хоспитализиране и е продължило за период от 16 седмици. Лечението с atorvastatin 80 mg дневно увеличава времето до поява на комбинираната първична крайна цел, определена като смърт, независимо от причината, нефатален миокарден инфаркт, ресусцитиран сърдечен арест или ангина пекторис с данни за исхемия на миокарда, налагаща хоспитализация, показвайки редуция на риска с 16% ($p = 0.048$). Това е предимно вследствие на 26% редуция на ре-хоспитализацията за ангина пекторис с данни за исхемия на миокарда ($p = 0.018$). Другите вторични крайни цели не достигат статистическа значимост сами по себе си. (общо: Плацебо: 22.2%, Atorvastatin: 22.4%).

Профилът на безопасност на atorvastatin в проучването MIRACL съответства на описаният в раздел 4.8 (Нежелани лекарствени реакции).

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция: Atorvastatin се абсорбира бързо след перорално приложение; максимална плазмена концентрация (C_{max}) се постига за 1 до 2 часа. Степента на абсорбция се покачва пропорционално на дозата на atorvastatin. След орално приложение бионаличността на atorvastatin филмирани таблетки е 95 до 99% от тази на разтворите. Абсолютната бионаличност на atorvastatin е приблизително 12% и системната наличност на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е приблизително 30%. Ниската системна наличност се отдава на пресистемен клирънс в гастроинтестиналната мукоза и/или на first-pass метаболизъм в черния дроб.

Разпределение: Средният обем на разпределение на atorvastatin е приблизително 381 L. Atorvastatin се свързва с плазмените протеини в $\geq 98\%$.

Метаболизъм: Atorvastatin се метаболизира от цитохром P-450 3A4 до орто- и парахидроксилирани деривати и различни бета-окислителни продукти. Освен другите пътища тези лекарства се метаболизират допълнително чрез глюкоронидиране. In vitro инхибицията на HMG-CoA редуктазата от орто- и парахидроксилираните метаболити е еквивалентна на тази от atorvastatin. Приблизително 70% от циркулиращата инхибиторна активност за HMG-CoA редуктазата се отдава на активните метаболити.

Екскреция: Atorvastatin се излъчва предимно с жлъчката след хепатален и/или екстрахепатален метаболизъм. Изглежда, че лекарството не претърпява значителна ентерохепатална рециркулация. Средният плазмен полуживот на atorvastatin при хора е приблизително 14 часа. Полуживотът на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е приблизително 20 до 30 часа поради участието на активните метаболити.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
Sortis® 10 mg, 20 mg, 40 mg and 80 mg tablets

Особени групи пациенти

Гериатрия: Плазмените концентрации на atorvastatin и неговите активни метаболити са по-високи при здрави хора в напреднала възраст, отколкото при млади пациенти, а ефектите по отношение на липидите са сравними с тези при по-млади пациенти.

Педиатрия: Няма налични фармакокинетични данни за детската възраст.

Пол: Концентрациите на atorvastatin и неговите активни метаболити при жените се различават от тези при мъжете (жени: приблизително с 20% по-високи за C_{max} и с около 10% по-ниски за AUC). Тези разлики нямат клинично значение и няма клинично значими разлики между ефектите по отношение на липидите при мъже и жени.

Бъбречна недостатъчност: Бъбречните заболявания нямат влияние върху плазмените концентрации или върху липидните ефекти на atorvastatin и неговите активни метаболити.

Чернодробна недостатъчност: Плазмените концентрации на atorvastatin и неговите активни метаболити са значително по-високи (приблизително 16 пъти за C_{max} и 11 пъти за AUC) при пациенти с хронична алкохолна чернодробна болест (Child-Pugh B).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Atorvastatin не е канцерогенен за плъхове. Максималната прилагана доза е била 63 пъти по-голяма от максималната доза за хора (80 mg дневно), изчислена на база mg/kg телесно тегло, и 8 до 16 пъти по-голяма на база на стойностите на AUC (0 до 24), определени чрез общата инхибиторна активност. В едно двугодишно проучване с мишки са се увеличили случаите на хепатоцелуларен аденом при мъжките и хепатоцелуларен карцином при женските животни, когато е прилагана максималната доза, която е била 250 пъти по-висока от най-високата доза за хора, изчислена на база mg/kg т.т. Системната експозиция е била 6 до 11 пъти по-висока на база AUC (0 до 24). Atorvastatin не е показал мутагенен или кластогенен потенциал в 4 проучвания in-vitro с и без метаболитно активизиране и в едно проучване in-vivo. В проучвания с животни atorvastatin не е оказал ефект върху мъжкия или женския фертилитет в дози респективно до 175 и 225 mg/kg дневно и не е бил тератогенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Calcium carbonate
Microcrystalline cellulose
Lactose monohydrate
Croscarmellose sodium
Polysorbate 80
Hydroxypropyl cellulose
Magnesium stearate
Филмово покритие:
Hypromellose
Polyethylene glycol
Titanium dioxide (E171)
Talc
Simethicone
Stearate emulsifiers
Sorbic acid



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
Sortis® 10 mg, 20 mg, 40 mg and 80 mg tablets

Candelilla wax

6.2. Несъвместимости

Няма.

6.3. Срок на годност

Три години

6.4. Специални мерки при съхранение

Няма специални условия за съхранение.

6.5. Данни за опаковката

Sortis се предлага в опаковки по 30 филмирани таблетки в блистери.

6.6. Инструкции за приложение и съхранение

Няма специални инструкции.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PFIZER EUROPE MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, England CT13 9NJ

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sortis® 10 mg – 9800143

Sortis® 20 mg – 9800142

Sortis® 40 mg – 9800141

Sortis® 80 mg – 20030461

9. ДАТА НА РЕГИСТРАЦИЯ/ПРЕРЕГИСТРАЦИЯ

27.06.2003

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

