


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

TORVACARD® 10
TORVACARD® 20
TORVACARD® 40

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕСОПАЗВАНЕТО	
Приложение 2021M-1-12076 / 28.12.05 разрешение за употреба №	
686/22.11.05	

1. Търговско име на лекарствения продукт

TORVACARD® 10
TORVACARD® 20
TORVACARD® 40

2. Количествен и качествен състав

Лекарствено вещество:

TORVACARD® 10: Всяка филмирана таблетка съдържа 10,34 g atorvastatin calcium, съответстващи на 10 g atorvastatin.

TORVACARD® 20: Всяка филмирана таблетка съдържа 20,68 g atorvastatin calcium, съответстващи на 20 g atorvastatin.

TORVACARD® 40: Всяка филмирана таблетка съдържа 41,36 g atorvastatin calcium, съответстващи на 40 g atorvastatin.

3. Лекарствена форма

TORVACARD® 10: Бели до почти бели, овални, биконвексни филмирани таблетки.

TORVACARD® 20: Бели до почти бели, овални, биконвексни филмирани таблетки.

TORVACARD® 40: Бели до почти бели, овални, биконвексни филмирани таблетки.

4. Клинични данни

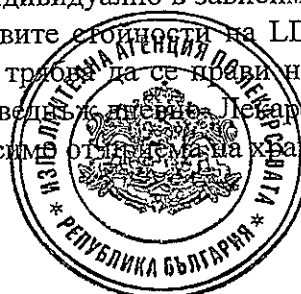
4.1. Показания

Atorvastatin се прилага едновременно с предписаната диета при пациенти с първична хиперхолестеролемия, включително фамилна хиперхолестеролемия (хетерозиготна форма), или със смесена (комбинирана) хиперлипидемия (отговаряща на тип IIa или тип IIb съгласно класификацията на Fredrickson) ако ефектът от диетата и другите нефармакологични средства е незадоволителен.

Atorvastatin е показан също при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като допълнение към другите методи за понижаване на липидите (напр. афереза на LDL), или в случаите, когато тези терапевтични методи са недостъпни.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Преди началото на лечението с Torvacard, пациентът трябва да се постави на стандартна понижаваща холестерола диета и трябва да продължи да спазва тази диета по време на лечението. Терапията обикновено започва с 10 mg atorvastatin веднъж дневно. Понататъшното приспособяване на дозировката е индивидуално в зависимост от изходните стойности на LDL-холестерола, сравнени с целевите стойности на LDL-холестерола и отговора на пациента. Корекция на дозировката трябва да се прави на интервали от 4 седмици или повече. Максималната доза е 80 mg веднъж дневно. Лекарственият продукт може да се приема по всяко време на деня независимо от приеманата храна.



Първична хиперхолестеролемия и смесена (комбинирана) хиперлипидемия

При повечето пациенти доза от 10 mg Torvacard един път дневно е достатъчна. Като правило терапевтичен ефект се забелязва след 2 седмици, а максимален терапевтичен ефект обикновено се наблюдава след 4 седмици. Ефектът се запазва по време на продължително лечение.

При пациенти с изявена исхемична болест на сърцето или при пациенти с повишен риск от развитие на исхемични епизоди целта на лечението е LDL-холестерол $< 3 \text{ mmol/l}$ (или $< 115 \text{ mg/dl}$) и общ холестерол $< 5 \text{ mmol/l}$ (или $< 190 \text{ mg/dl}$).

Адаптирано от "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) 1999-270.

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Лечението трябва да започне с 10 mg Torvacard дневно. По-нататък дозата се модифицира и индивидуализира, като коригиране може да се прави на всеки 4 седмици до 40 mg atorvastatin на ден. След това дозировката може да бъде повишена до максималната доза от 80 mg дневно или може да се комбинира секвестрант на жлъчните киселини с 40 mg atorvastatin.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

При изследване, включващо 64 пациенти, за 46 от тях е имало информация за вида на LDL рецепторите. При тези 46 пациенти средното понижение на LDL-холестерола е 21%. Atorvastatin е прилаган в дози до 80 mg на ден.

При пациенти, страдащи от хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, дозировката на atorvastatin е 10-80 mg дневно. Atorvastatin трябва да се използва като допълнение към друго лечение, понижаващо липидите (като LDL-афереза), или в случаите, когато тези терапевтични методи не са достъпни.

Дозировка при пациенти с бъбречна недостатъчност

Бъбречните заболявания не влияят нито на плазмените концентрации, нито на действието на Torvacard върху липидите. Поради това не е необходимо адаптиране на дозировката.

Приложение при пациенти в напреднала възраст

Ефикасността и поносимостта към atorvastatin при пациенти над 70 години, приемащи препоръчаните дози, са сходни с тези при другите популации.

Приложение при деца

Опитът при лечение на деца е ограничен до малък брой пациенти (на възраст 4-17 години) с тежка дислипидемия, такава като хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Лечението на деца трябва да се провежда само от специалист. Препоръчаната начална доза atorvastatin при педиатрични пациенти е 10 mg дневно. Дозата може да се увеличи до 80 mg дневно, в зависимост от отговора и поносимостта. Все още няма данни за безопасността по отношение на развитието на тези пациенти.

Приложение при пациенти с чернодробни увреждания

При пациенти с умерена до тежка чернодробна дисфункция терапевтичният отговор на atorvastatin не се повлиява, но експозицията на лекарственото средство е до голяма степен повишена. Стах се повишава приблизително 16 пъти и AUC (0-24) приблизително 11 пъти. Ето защо, е необходимо внимание към пациентите, които консумират значителни количества алкохол и/или имат чернодробно заболяване в анамнезата.



4.3. Противопоказания

Torvacard е противопоказан при пациенти:

- с установена свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества;
- с активно чернодробно заболяване или с неясно персистиращо повишение на серумните трансаминази до повече от три пъти над нормалните стойности;
- с миопатия;
- по време на бременност;
- по време на кърмене;
- при жени в репродуктивна възраст, които не използват сигурни противозачатъчни средства.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба

Влияние върху черния дроб

Трябва да се правят функционални чернодробни изследвания преди започване на лечението и след това периодично по време на лечението. Пациентите показващи признаци или симптоми на чернодробно увреждане трябва да се контролират чрез изследвания на черния дроб. Пациентите с увеличени нива на трансаминази трябва да бъдат наблюдавани докато стойностите се нормализират. Ако стойностите на трансаминазите продължават да бъдат повече от три пъти по-високи, препоръчва се да се намали дозировката на Torvacard или да се прекрати лечението.

Пациентите, консумиращи значително количество алкохол или такива с чернодробно увреждане в анамнезата, трябва да бъдат лекувани с Torvacard много предпазливо (виж 4.3. Противопоказания).

Влияние върху скелетната мускулатура

В редки случаи, atorvastatin – подобно на другите HMG-CoA редуктазни инхибитори – може да повлияе неблагоприятно скелетната мускулатура и да причини миалгия, миозит и миопатия, които могат да прогресират до рабдомиолиза – потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се със значително повишени нива на СРК (> 10 пъти повече над горната граница на нормалните стойности), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат да доведат до бъбречна недостатъчност.

Неусложнена миалгия, включително мускулни крампи, са наблюдавани при пациенти, лекувани с atorvastatin. Лечението с Torvacard трябва да се прекъсне, ако се установи значително повишаване на креатин фосфокиназата (СРК) или се диагностицира или предполага миопатия. При пациенти с признаци или симптоми на миопатия, стойностите на СРК трябва да се наблюдават.

Преди лечението

Atorvastatin трябва да се предписва внимателно на пациенти с предразполагащи към рабдомиолиза фактори. Нивата на креатин фосфокиназата (СРК) трябва да се изследват преди започване на лечението със статин в следните случаи:

- бъбречно увреждане;
- хипотиреоидизъм;
- анамнеза, персонална или семейна, за наследствени заболявания на мускулите;
- анамнеза за мускулна токсичност от статини или фибрати;
- анамнеза за чернодробно заболяване или употреба на значителни количества алкохол;



- при пациенти над 70 години трябва да се има пред вид необходимостта от това изследване в зависимост от наличието на други фактори, предразполагащи към рабдомиолиза.

В описаните случаи трябва да се прецени рискът 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 по-високи от нормата).

Измерване на креатин фосфокиназата (СРК)

Креатин фосфокиназата (СРК) не трябва да се измерва след физическо натоварване или при наличие на друга вероятна причина за нейното увеличаване, тъй като интерпретацията на резултатите може да е неточна. Ако нивата на СРК са значително повишени (> 5 пъти над нормата) при сравнение с нормалните стойности, те трябва да се измерят повторно в рамките на следващите 5-7 дни, за да се потвърдят резултатите.

По време на лечението

- Пациентът трябва да бъде предупреден незабавно да съобщава за мускулни болки, крампи или слабост, особено когато са придружени с отпадналост и повишена температура;
- Ако такива симптоми се появят по време на лечението с atorvastatin трябва да се изследват нивата на СРК. Ако те са значително повишени (> 5 пъти над нормата) лечението трябва да бъде прекъснато.
- Ако мускулните симптоми са тежки и предизвикват затруднения, лечението трябва да бъде прекъснато, дори и в случаите когато нивото на СРК е повишено до по-малко от ≤ 5 пъти над нормата.
- Ако симптомите отшумяват и нивата на СРК се нормализират, може да се обмисли повторно приложение на atorvastatin или друг статин, като се прилага най-ниската доза и се провежда стриктно мониториране.
- Лечението с atorvastatin трябва да се прекъсне, ако нивата на СРК се повишат значително (> 10 пъти над нормата) или ако се диагностицира или подозира рабдомиолиза.

Рискът от рабдомиолиза се повишава при едновременна употреба на статини и следните лекарствени продукти: циклоспорин, еритромицин, кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, ниацин, гемфиброзил, други фибрати или HIV протеазни инхибитори (виж 4.5. Лекарствени и други взаимодействия и 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

Torvacard филмирани таблетки съдържат лактоза, ето защо пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Лапландска лактозна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Рискът от миопатия при употребата на статини е по-висок при едновременно приложение на следните лекарствени продукти: циклоспорин, фибрати, макролидни антибиотици, антимикотични азоли или ниацин, като много рядко се стига до рабдомиолиза с увреждане на бъбречната функция, вследствие на миоглубинурия. Трябва внимателно да се прецени ползата от едновременното лечение спрямо потенциалния риск (виж 4.4. Специални противопоказания и предпазни предупреждения при употреба).



Инхибитори на цитохром P 450 3A4: Atorvastatin се метаболизира от цитохром P 450 3A4. Взаимодействия могат да възникнат при едновременно приложение на atorvastatin с инхибитори на цитохром P 450 3A4 (циклоспорин, макролидни антибиотици, вкл. еритромицин и кларитромицин, нефазодон, азолов тип антимиотици, вкл. итраконазол и HIV протеази). Едновременното приложение може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на atorvastatin. Ето защо, е необходимо повишено внимание когато atorvastatin се комбинира с такива лекарствени вещества (виж 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба).

Инхибитори на P-гликопротеин: Atorvastatin и неговите метаболити са субстрати на P-гликопротеин. Инхибиторите на P-гликопротеин (напр. циклоспорин) могат да повишат бионаличността на atorvastatin.

Еритромицин, кларитромицин: Едновременната употреба на atorvastatin 10 mg веднъж дневно и еритромицин (500 mg, 4 пъти дневно) или кларитромицин (500 mg, 2 пъти дневно), известни като инхибитори на P450 3A4 цитохром, води до повишаване на плазмените концентрации на atorvastatin. След приложението на кларитромицин C_{max} и AUC на atorvastatin се повишават съответно с 56% и 80%.

Итраконазол: Едновременното приложение на atorvastatin 40 mg и итраконазол 200 mg дневно води до трикратно повишаване на AUC на atorvastatin.

Протеазни инхибитори: Едновременното приложение на atorvastatin и протеазни инхибитори, известни като инхибитори на цитохром P 450 3A4, е свързано с повишаване на плазмените нива на atorvastatin.

Сок от грейпфрут: Той съдържа едно или повече вещества, които инхибират CYP3A4 и могат да повишат плазмените концентрации на лекарствените вещества, които се метаболизират от CYP3A4. Приемът на 240 ml сок от грейпфрут води до увеличаване с 37% на AUC на atorvastatin и съответно до намаляване с 20,4% на AUC на активния ортохидрокси-метаболит. По-големи количества сок от грейпфрут (повече от 1,2 литра на ден в продължение на 5 дни) водят до повишаване на AUC на atorvastatin 2,5 пъти, съответно AUC на активните HMG-CoA редуктазни инхибитори (atorvastatin и метаболити) 1,3 пъти. Ето защо, не се препоръчва едновременното приемане на големи количества сок от грейпфрут и atorvastatin.

Индуктори на цитохром P 450 3A4: Ефектът на индукторите на цитохром P 450 3A4 (рифампицин, фенитоин) върху atorvastatin не е изяснен. Потенциални взаимодействия с други субстрати на този изоензим не са известни, но трябва да се имат пред вид при едновременно прилагане на други лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс, като напр. антиаритмични средства от клас III, вкл. амиодарон.

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Гемфиброзил/фибрати: Рискът от миопатия, дължаща се на atorvastatin, може да се повиши при едновременна употреба на фибрати. Съгласно резултатите от *in vitro* проучвания метаболизирането на atorvastatin чрез глюкуронизация се инхибира от гемфиброзил. Това може да доведе до повишени плазмени нива на atorvastatin (виж 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба).

Дигоксин: При многократно приложение на дигоксин едновременно с 10 mg atorvastatin плазмената концентрация на дигоксин не се повлиява при достигане на равновесни концентрации. Въпреки това, концентрацията на дигоксин се повишава с около 20% при едновременно приложение на дигоксин и 40 mg atorvastatin, веднъж дневно. Това взаимодействие може да бъде обяснено от потискащото на мембранния



транспортен Р-гликопротеин. Пациентите, лекувани едновременно с дигоксин трябва да бъдат наблюдавани.

Перорални контрацептиви: Едновременната употреба на перорални контрацептиви с atorvastatin води до повишена концентрация на норетистерон и етинилестрадиол. Това повишаване на концентрациите трябва да се има пред вид когато се определя дозировката на пероралните контрацептиви.

Колестипол: Плазмената концентрация на atorvastatin и неговите активни метаболити се понижава при едновременно приложение на atorvastatin и колестипол (около 25%), като хиполипидемичния ефект е по-висок отколкото при самостоятелно приложение на продукта.

Антиациди: При едновременно използване на антиациди, съдържащи магнезиев и алуминиев хидроксид, заедно с atorvastatin, плазмените концентрации на atorvastatin и неговите активни метаболити се понижават с около 35%. Независимо от това понижаването на LDL-холестерола остава непроменено.

Варфарин: Едновременното прилагане на atorvastatin и варфарин води до леко понижаване на протромбиновото време в първите дни на лечението и връщане до нормалните стойности до 15-ия ден от лечението с atorvastatin. Независимо от това, тези пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Феназон: Многократното едновременно приложение на atorvastatin и феназон има слабо или няма никакво влияние върху елиминирането на феназон.

Циметидин: При проведено проучване с циметидин и atorvastatin не е установено взаимодействие.

Амлодипин: Фармакокинетиката на atorvastatin остава непроменена при едновременно приложение на 80 mg atorvastatin и 10 mg амлодипин при достигане на равновесни концентрации.

Други: При клинични изследвания не са отчетени взаимодействия между atorvastatin и антихипертензивни или антидиабетични лекарствени продукти.

4.6. Бременност и кърмене

Atorvastatin е противопоказан за употреба по време на бременност и кърмене. Жените в репродуктивна възраст трябва да използват подходящи контрацептиви. Atorvastatin може да се прилага при жени в репродуктивна възраст само ако бременността е почти невъзможна и ако те са информирани за потенциалния риск за плода.

Atorvastatin е противопоказан по време на кърмене. Не е известно дали atorvastatin или неговите метаболити преминават в човешката кърма. Поради възможността от нежелани лекарствени реакции при бебетата, кърменето от жени, лекувани с atorvastatin, трябва да бъде прекратено.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

По-малко от 2% от пациентите са били изключени от клиничните изследвания поради нежелани лекарствени реакции, които могат да се обяснят с прилагането на лекарствени продукти, съдържащи atorvastatin като лекарствено вещество.



Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции са гастроинтестинални разстройства: констипация, флатуленция, диспепсия, коремни болки, главоболие и обикновено отшумяват в хода на лечението.

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани в зависимост от честотата на тяхната проява по следния начин: чести ($>1/100$, $< 1/10$), нечести ($>1/1000$, $< 1/100$), редки ($> 1/10000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$).

Гастроинтестинални нарушения

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

Нечести: анорексия, повръщане.

Нарушения в кръвотворна и лимфна система

Нечести: тромбоцитопения.

Имунни нарушения

Чести: алергични реакции.

Много редки: анафилаксия.

Ендокринни нарушения

Нечести: алоpecia, хипергликемия, хипогликемия, панкреатит.

Психични нарушения

Чести: безсъние.

Нечести: амнезия.

Нарушения на нервната система

Чести: главоболие, вертиго, парестезия.

Нечести: периферна невропатия.

Хепато-билиарни нарушения

Редки: хепатит, холестатична жълтеница.

Кожна и подкожна тъкан

Чести: кожен обрив, пруритус.

Нечести: уртикария.

Много редки: ангионевротичен едем, булозен обрив (вкл. erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза).

Мускулно-скелетни нарушения

Чести: миалгия, артралгия.

Нечести: миопатия.

Редки: миозит, рабдомиолиза.

Нарушения на репродуктивната система

Нечести: импотентност.

Общи нарушения и в мястото на приложение

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

Нечести: отпадналост, наддаване на тегло.

Лабораторни находки

Както и при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, при пациенти, лекувани с atorvastatin е наблюдавано повишаване на серумните трансaminaзи. Тези промени обикновено са леки, преходни и не изискват преустановяване на лечението. Клинично значимо повишение на серумните трансaminaзи (повече от 3 пъти над нормалните стойности) е наблюдавано при 0,8% от пациентите, лекувани с atorvastatin.



Повишаване на серумната креатин фосфокиназа (СРК), до стойности повече от 3 пъти над нормата, е наблюдавано при клинични проучвания с лекарствени продукти, съдържащи atorvastatin, при 2,5% от пациентите, подобно както и при другите HMG-CoA редуктазни инхибитори. Стойности, които са повече от 10 пъти по-високи от нормалните, са наблюдавани при 0,4% от пациентите, приемащи atorvastatin. При 0,1% от тези пациенти са наблюдавани допълнително миалгия, чувствителност на допир или мускулна слабост (виж 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба).

4.9. Предозиране

Специфично лечение при предозиране на Torvacard няма. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и при необходимост да се приложи поддържащо лечение. Лекарственото вещество се свързва в значителна степен с плазмените протеини и прати това хемодиализата не е от значение за ускоряване на екскрецията на atorvastatin.

5. Фармакологични свойства

Фармакотерапевтична група: хиполипидемично средство

АТС код: C10AA05

5.1. Фармакодинамични свойства

Atorvastatin е синтетична хиполипидемична субстанция, която е инхибитор на 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А (HMG-CoA) редуктаза. Този ензим катализира превръщането на HMG-CoA в мевалонат, който е ранен и скоростоопределящ етап в биосинтеза на холестерол.

Емпиричната формула на atorvastatin calcium salt е $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca$ и молекулното му тегло е 1155,35.

Atorvastatin е селективен, конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктаза, ензим, който катализира превръщането на 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А до мевалонат, прекурсор на стеролите, включително холестерол. При пациенти с хомозиготна и хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (FH), нефамилни форми на хиперхолестеролемия и смесена дислипидемия Torvacard понижава нивата на общ холестерол, LDL-C (LDL-холестерол) и апо-В (аполипопротеин В). Torvacard също понижава нивата на VLDL-C (VLDL-холестерол) и триглицеридите (TG) и предизвиква променливо повишаване на HDL-C (HDL-холестерол).

В черния дроб триглицеридите и холестеролът се включват в VLDL и посредством плазмата се транспортират до периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL), образувани от VLDL, се катаболизират предимно чрез рецептори с висок афинитет към LDL. Заедно с LDL те ускоряват атеросклерозата така както липопротеините богати на холестерол и триглицериди (VLDL, IDL и частици). Повишените нива на плазмените триглицериди често са откриват като триада, заедно с ниски стойности на HDL-C и малки частици от LDL и във връзка с нелипидни метаболитни рискови фактори за исхемична болест на сърцето. Общо плазмените триглицериди като такива не се разглеждат като независим рисков фактор за CHD. Независимият ефект на повишаването на HDL или намаляването на TG и LDL риска от коронарни и сърдечносъдови заболявания или смърт не е бил доказан.



Atorvastatin понижава плазмения холестерол и нивата на липопротеините като инхибира HMG-CoA редуктазата и синтеза на холестерол в черния дроб и повишава броя на чернодробните LDL рецептори върху клетъчната повърхност, ускорявайки по този начин абсорбцията и катаболизма на LDL.

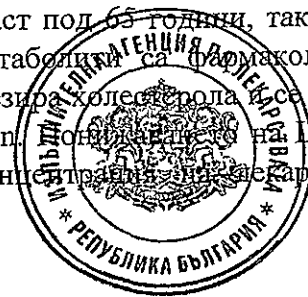
Atrovastatin намалява образуването на LDL и броя на LDL частиците. Той предизвиква значително и дълготрайно повишаване на активността на LDL рецепторите, свързано с благоприятна промяна в качеството на LDL частиците. Atorvastatin понижава ефективно нивата на LDL-холестерола при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа, група болни, които обикновено не се повлияват от хиполипидемична терапия.

При клинично проучване на влиянието на дозата върху ефикасността на лечението е установено, че atrovastatin понижава нивата на общия холестерол (30 - 46%), LDL-холестерола (41 - 61%), аполипопротеин В (34 - 50%) и триглицеридите (14 - 33%). Тези резултати са установени при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа, нефамилни форми на хиперхолестеролемиа и смесена хиперлипидемия, включително пациенти с неинсулино зависим захарен диабет.

При пациенти със самостоятелна/изолирана хипертриглицеридемия, Torvacard понижава общия холестерол, LDL-C, VLDL-Cp apo B, TG и не-HDL-C, съответно повишава HDL-C. При пациенти с дисбеталипопротеинемия, Torvacard понижава IDL-C (IDL-холестерол).

Лечението с atrovastatin с дози 10-80 mg дневно на пациенти с хиперлипидемия тип IIa и IIb по Fredrikson, събрани от 24 контролирани проучвания, води до повишаване на HDL-холестерола, в зависимост от приеманата доза, от 5,1 % до 8,7 %, в сравнение с изходните стойности. Анализът на събраните данни по-нататък показва значително понижаване на отношението общ холестерол/HDL-C и LDL-C/HDL-C, което е дозозависимо и е в интервала съответно от -29 до -44% и от -37 до -55%.

Влиянието на atorvastatin върху броя на исхемичните инциденти и общата смъртност е изследвано при клиничното проучване MIRACL. 3086 пациенти с остри коронарни симптоми, като нестабилна ангина пекторис и не-Q инфаркт на миокарда, са участвали в това многоцелево, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване. Пациентите са лекувани по стандартния начин, включващ диета и atorvastatin 80 mg дневно или плацебо. Средната продължителност на лечението е 16 седмици. В групата на atorvastatin крайните нива на LDL-C са 1,9 mmol/l, общ холестерол 3,8 mmol/l, HDL-C 1,24 mmol/l и TG 1,6 mmol/l, а съответните нива в плацебо-групата са както следва: LDL-C 3,5 mmol/l, общ холестерол 5,6 mmol/l, HDL-C 1,2 mmol/l и TG 2,1 mmol/l. Atorvastatin понижава значително риска от исхемични инциденти и смърт - до 16%. Рискът от повторно хоспитализиране при ангина пекторис с доказана миокардиална исхемия е намален значително до 26%. Atorvastatin понижава риска от исхемични инциденти и смърт в една и съща степен, независимо от изходните нива на LDL-C. Освен това atorvastatin намалява риска от исхемични инциденти и смърт в еднаква степен при пациенти с не-Q инфаркт на миокарда и нестабилна ангина пекторис както при мъже, така и при жени, съответно както при пациенти на възраст под 65 години, така и при такива над 65 години. Atorvastatin и някои негови метаболити са фармакологично активно при хора. Черният дроб, в който основно се синтезира холестерола и се отделят LDL, е на първо място обект на действието на atorvastatin. Концентрацията на LDL-C е повече дозозависимо в сравнение със системната концентрация на лекарствената



продукт. Дозировката трябва да се определя индивидуално, в зависимост от отговора на лечение (виж 4.2. Дозировка и начин на употреба).

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика и метаболизъм

Абсорбция: Atorvastatin се абсорбира бързо след перорален прием; максимална плазмена концентрация се достига след 1-2 часа. Скоростта на абсорбция нараства пропорционално с увеличаване на дозата на atorvastatin. Бионаличността на таблетки atorvastatin е 95-99% в сравнение с разтвор. Абсолютната бионаличност на atorvastatin е приблизително 14% и системната достижима инхибираща активност на HMG-CoA редуктазата е приблизително 30%. Ниската системна наличност обикновено се отдава на пресистемен клирънс в лигавицата на гастроинтестиналния тракт и/или на т. нар. first-pass метаболизъм в черния дроб. Въпреки, че храната понижава абсорбцията, установено въз основа на изчислените стойности на C_{max} и на площта под кривата (AUC), при които това понижаване е съответно около 25% и около 9%, редуцията на LDL с или без храна е подобна. Плазмените концентрации на atorvastatin са по-ниски (C_{max} и AUC са около 30% по-ниски) след приложение на лекарствения продукт вечер, сравнени с тези след приложението му сутрин. Редуцията на LDL-C, обаче, е еднаква, независимо от това по кое време от деня е прилаган продукта (виж 4.2. Дозировка и начин на употреба).

Разпределение: Средният обем на разпределение на atorvastatin е приблизително 381 l. Atorvastatin се свързва с плазмените протеини в $\geq 98\%$. Съотношението еритроцити/плазма е приблизително 0,25 и показва лошо проникване на лекарствения продукт в червените кръвни клетки.

Метаболизъм: Atorvastatin се метаболизира в голяма степен до орто- и пара-хидрокси деривати и различни бета-окислителни продукти. In vitro инхибирането на HMG-CoA редуктазата от орто- и пара-хидрокси метаболитите е еквивалентно на това от atorvastatin. Приблизително 70% от циркулиращата инхибиторна активност на HMG-CoA редуктазата се отдава на метаболитите. In vitro изследванията показват важността на метаболизма на atorvastatin чрез чернодробния цитохром P450 3A4 в съответствие с повишените плазмени концентрации на atorvastatin при хора, след едновременно приложение с еритромицин, който е известен инхибитор на този изоензим. In vitro изследванията показват също, че atorvastatin е слаб инхибитор на цитохром P450 3A4. Едновременното приложение на atorvastatin няма клинично значимо влияние върху плазмените концентрации на терфенадин, който се метаболизира предимно от цитохром P450 3A4. Така atorvastatin вероятно няма да повлияе значително фармакокинетиката на други субстрати на цитохром P450 3A4 (виж 4.5. Лекарствени и други взаимодействия). При животни орто-хидрокси метаболитите са обект на глюкоронизация.

Елиминиране: Atorvastatin и неговите метаболити се екскретират предимно с жлъчката след хепатален и/или екстрахепатален метаболизъм. Изглежда лекарственият продукт не преминава през ентерохепатална рециркулация. Средното време на плазмен полуживот на atorvastatin при хора е приблизително 14 часа. Полуживотът на инхибиторната активност на HMG-CoA редуктазата е около 20-30 часа поради присъствието на активните метаболити. По-малко от 2% от перорално приетата доза atorvastatin се екскретира в урината.

Особени групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст: Плазмените концентрации на atorvastatin са по-високи при здрави пациенти в напреднала възраст (над 65 години) в сравнение с по-млади



хора. Изследването ACCESS оценява специално по-възрастни пациенти по отношение достигането посредством лечението на таргетните/целевите стойности на NСЕР. Изследването включва 1087 пациенти на възраст под 65 години, 815 пациенти по-възрастни от 65 години и 185 пациенти на възраст на 75 години. Не са наблюдавани различия между по-възрастните пациенти и общата популация по отношение безопасността, ефикасността и достигането на целевите терапевтични нива.

Деца: Няма налични фармакокинетични данни за деца.

Пол: Плазмените концентрации на atorvastatin при жените са различни от тези при мъжете (C_{max} е приблизително 20% по-високо и AUC, площта под кривата, е 10% по-ниска). Тези различия не са клинично значими и не предизвикват клинично значими различия в ефекта върху липидите при мъже и жени.

Бъбречна недостатъчност: Бъбречните заболявания не влияят на плазменото ниво на atorvastatin или на ефикасността му при липидите. Поради това не е необходимо адаптиране на дозировката при пациенти с бъбречни заболявания (виж 4.2. Дозировка и начин на употреба).

Хемодиализа: Въпреки, че не са провеждани изследвания при пациенти в крайната фаза на бъбречни заболявания, не може да се очаква хемодиализата да повиши значително клирънса на atorvastatin, защото свързването му с плазмените протеини е значително.

Чернодробна недостатъчност: Плазмената концентрация на atorvastatin е значително по-висока (C_{max} и AUC са съответно приблизително 16 пъти и 11 пъти по-високи) при пациенти с хронична алкохолна чернодробна болест (Child-Pugh B) (виж 4.3. Противопоказания).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност, мутагенност, влияние върху фертилитета – atorvastatin не е канцерогенен за плъхове. Най-ниската тествана доза е 63 пъти по-висока от максималната доза при хора (80 mg/дневно), изчислена като mg/kg телесно тегло и 8 до 16 пъти по-висока като стойности на AUC (0 – 24). В двугодишно проучване при мишки, са се увеличили случаите на хепатоцелуларен аденом при мъжките и хепатоцелуларен аденом при женските животни при прилагането на максимални дози. Максималните използвани дози са 250 пъти по-високи от тези при хора, изчислени като mg/kg телесно тегло. Системната експозиция е 6 до 11 пъти по-висока като стойности на AUC (0 – 24).

Всички други химически подобни лекарствени продукти от тази група предизвикват появата на тумори както при мишки така и при плъхове когато са прилагани дози 12 до 125 пъти по-високи от максималната препоръчвана доза, изчислени като mg/kg телесно тегло.

Atorvastatin не е показал нито мутагенен нито кластогенен потенциал при четири изследвания in vitro с или без метаболитно активиране и при едно проучване in vivo. Atorvastatin е показал отрицателни резултати при тест на Ames със Salmonella typhimurium и Escherichia coli, съответно при HGPRT мутационен анализ на белодробни клетки от Chinese hamster. Atorvastatin не е предизвикал значително повишаване на хромозомните мутации при анализ на белодробни клетки на китайски хамстер in vitro и е дал отрицателен микро-нуклеарен in vivo тест при мишки. Atorvastatin не е показал влияние върху фертилитета на мъжки и женски животни при дози до 175 и 225 mg/kg/дневно. Тези дози са 100 до 140 пъти по-високи от максимално препоръчаните дози при хора, изчислени като mg/kg телесно тегло. Atorvastatin не е показал



странични ефекти по отношение параметрите на спермата или хистологията на репродуктивните органи при кучета след прилагане за период от 2 години в дози от 10, 40 или 120 mg/kg.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Microcrystalline cellulose, heavy magnesium oxide, lactose monohydrate, sodium crosscarmellose, low-substituted hydroxypropyl cellulose, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate, hypromellose, macrogol 6000, titanium dioxide, talc.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Няма специални изисквания за съхранение.

6.5. Данни за опаковката

PP/COC/PP-Al блистер, информация за пациента, картонена кутия.

Al/Al блистер, информация за пациента, картонена кутия.

Стъклена бутилка, информация за пациента, картонена кутия.

Съдържание на 1 опаковка:

TORVACARD® 10: PP/COC/PP-Al блистер – 30 или 90 филмирани таблетки.

Al/Al блистер - 30 или 90 филмирани таблетки.

Стъклена бутилка - 30 или 90 филмирани таблетки.

TORVACARD® 20: PP/COC/PP-Al блистер – 30 или 90 филмирани таблетки.

Al/Al блистер - 30 или 90 филмирани таблетки.

Стъклена бутилка - 30 или 90 филмирани таблетки.

TORVACARD® 40: PP/COC/PP-Al блистер – 30 или 90 филмирани таблетки.

Al/Al блистер - 30 или 90 филмирани таблетки.

Стъклена бутилка - 30 или 90 филмирани таблетки.

7. Име и адрес на притежателя на разрешенето за употреба

ZENTIVA a.s., Prague, Czech Republic

8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението)

Дата на последна редакция на текста: 150305

