

clear

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1.Търговско име на лекарствения продукт

TORVACARD 10  
TORVACARD 20  
TORVACARD 40

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	4968 / 22.05.2009
Одобрено:	34 / 24.03.09

### 2.Количествен и качествен състав

#### *Лекарствено вещество:*

TORVACARD 10: Всяка филмирана таблетка съдържа 10,34 mg аторвастатин калций (трихидрат), еквивалентни на 10 mg atorvastatin.

TORVACARD 20: Всяка филмирана таблетка съдържа 20,68 mg аторвастатин калций (трихидрат), еквивалентни на 20 mg atorvastatin.

TORVACARD 40: Всяка филмирана таблетка съдържа 41,36 mg аторвастатин калций (трихидрат), еквивалентни на 40 mg atorvastatin.

*Помощно вещество:* лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества виж раздел 6.1

### 3. Лекарствена форма

### 4. Клинични данни

#### **4.1. Показания**

##### *Хиперхолестеролемия*

TORVACARD се прилага като добавка към предписаната диета за понижаване на холестерола, LDL холестерола, аполипопротеин Б и триглицериди при пациенти с първична хиперхолестеролемия, включително фамилна хиперхолестеролемия (хетерозиготна форма), или със смесена (комбинирана) хиперлипидемия (отговаряща на тип Па или тип Пв съгласно класификацията на Fredrickson), ако ефектът от диетата и другите нефармакологични средства е незадоволителен.

TORVACARD се прилага 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 неприложими.

##### *Предпазване от сърдечно-съдови заболявания.*

Предпазване от сърдечно-съдов инцидент при пациенти, за които съществува висок риск от първи сърдечно-съдов инцидент (виж раздел.5.1), като допълнение към методите за намаляване на другите рискови фактори.

#### **4.2. Дозировка и начин на употреба**



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 с TORVACARD.

Дозирането е индивидуално в зависимост от изходните стойности на LDL-холестерола сравнени с целевите стойности на лечението и отговора на пациента

Обичайната начална доза е 10 mg atorvastatin веднъж дневно.

Всяка дневна доза atorvastatin се приема веднъж на ден, и по всяко време на деня независимо от приема на храна.

При повечето пациенти доза от 10 mg Torvacard един път дневно е достатъчна. 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.

#### *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 секвестрант на жлъчните киселини може да се комбинира с 40 mg atorvastatin веднъж дневно.

#### *Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия*

При изследване, включващо 64 пациенти, за 46 от тях е имало потвърдена информация за вида на LDL рецепторите. При тези 46 пациенти средното понижаване 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 от 10 до 80 mg дневно. Atorvastatin трябва да бъде използван като допълнение към други липидопонижаващи лечения (напр. LDL-афереза) при тези пациенти или при невъзможност за използване на такива средства..

#### *Предпазване от сърдечно-съдови заболявания*

Като първоначална предпазна стъпка дозата е 10 mg на ден. Увеличаване на дозата може да е необходима за постигане на нива на (LDL-) холестерол според дадено ръководство.

#### *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.

#### *Педиатрично приложение*

Лечението на деца трябва да се провежда само от специалист. Опитът при лечение на деца е ограничен до малък брой пациенти (на възраст 4-17 години) с тежка



дислипидемия, такъв като хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. 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.

#### **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 аминотрансферази до повече от три пъти от нормалните стойности;
- с миопатия;
- по време на бременност;
- по време на кърмене;
- при жени в репродуктивна възраст, които не използват подходящи противозачатъчни средства.

#### **4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за 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 от нормалните, препоръчва се да се намали дозировката на Torvacard или да се прекрати лечението (виж т. 4.8).

##### *Влияние върху скелетната мускулатура*

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

Рискът от миопатия при лечение с HMG-CoA-редуктазни инхибитори се е по-висок при едновременно приложение на следните лекарствени продукти: циклоспорин, **фибрати**, макролидни антибиотици, включително еритромицин, антимикотични азоли или ниацин, като много рядко се стига до рабдомиолиза с увреждане на бъбречната функция вследствие на миоглобинурия. Затова внимателно трябва да се прецени ползата от едновременното лечение спрямо потенциалния риск (виж раздел 4.4.).

#### **Друга едновременна терапия**

##### *Антиацид*

При едновременно използване на перорални суспензии 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-С не се променя.

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



#### **4.6. Бременност и кърмене**

ТОРВАКАРД е противопоказан по време на бременност и кърмене.

Жените в репродуктивна възраст трябва да използват подходящи контрацептиви. Безопасността на atorvastatin по време на бременност и кърмене още не е доказана.

При изпитванията върху животни е доказано, че HMG-CoA-редуктазните инхибитори влияят на развитието на ембрионите или зародишите. Прилагането на 20 mg/kg/дневно (обичайна клинична доза) atorvastatin при бременни плъхове води до забавяне развитието на потомството, а оцеляването през следродилния период е намалено.

При плъховете плазмената концентрация на atorvastatin и активните му метаболити са сходни с тези в млякото. Няма данни за възможна екскреция на този лекарствен продукт или неговите метаболити в майчиното мляко.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Atorvastatin има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

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

На основа на данните от клиничните проучвания и обширно пост-маркетингово проучване е направен следния профил на нежеланите реакции на atorvastatin.

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани в зависимост от честотата на тяхната проява по следния начин: чести (>1/100, < 1/10), нечести (>1/1 000, < 1/100), редки (> 1/10 000, < 1/1 000), много редки (< 1/10 000).

##### ***Нарушения на нервната система***

Чести: главоболие, замаяност, парестезия, хипостезия.

Нечести: периферна невропатия.

##### ***Слухови и лабиринтни нарушения***

Нечести: тинитус

##### ***Изследвания***

#### **4.9. Предозиране**

Специфично лечение при предозиране на atorvastatin няма. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и при необходимост да се приложи поддържащо лечение. Трябва да се изследват чернодробните ензими и да се мониторира нивата на серумната СРК. Поради значителната степен на свързване с плазмените протеини, не се очаква хемодиализата да ускори значително клирънса на atorvastatin.

## **5. Фармакологични свойства**



## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: HMG-CoA-редуктазни инхибитори

### Механизъм на действие

В черния дроб триглицеридите и холестерола се включват в състава на липопротеини с много ниска плътност (VLDL) и се отделят от плазмата за пренасяне до периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се образуват от VLDL и се разграждат главно чрез рецептори с висок афинитет за LDL (LDL рецептор).

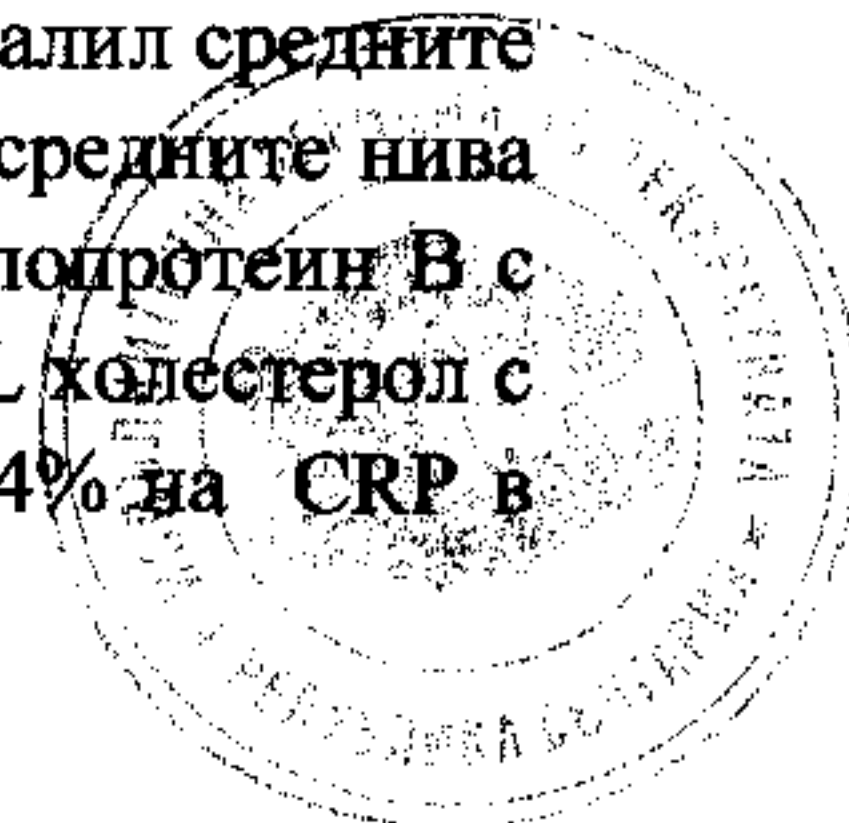
При доза-определящо клинично проучване е установено, че atorvastatin понижава концентрацията на общия холестерол (30 - 46%), LDL-холестерола (41 - 61%), аполипопротеин В (34 - 50%) и триглицеридите (14 - 33%), като същевременно води до вариабилни повишения на HDL-холестерола и аполипопротеин А 1. В резултат на понижението на общия холестерол, LDL-холестерола и аполипопротеин В, намалява риска от сърдечно-съдови инциденти и смъртността от сърдечно съдови заболявания. Проучванията на ефекта на atorvastatin върху смъртността и заболеваемостта все още не са приключили.

### Атеросклероза:

В клиничното проучване Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study – Реверсия на атеросклерозата чрез агресивно липидно понижаване (REVERSAL) 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. 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 целия обем на артеросклеротичната плака от изходната стойност (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 3.89 mmol/l ± 0.7 (150 mg/dl + 28), а в групата на pravastatin LDL-холестеролът се е понижил до средна стойност от 2.85 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 холестерол с 2.9% (pravastatin: +5.6%, p=не е значимо). Има средно намаление от 36.4% на CRP 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. По тази причина те не могат да се екстраполират към по-ниските дозировки.

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

#### Остър коронарен синдром

В клиничното проучване MIRACL е оценяван atorvastatin 80 mg при 3086 пациенти (atorvastatin  $n=1538$ , плацебо  $n=1548$ ) с остър коронарен синдром (миокарден инфаркт без Q зъбец (вълна) или нестабилна стенокардия). Лечението с atorvastatin е започнато през острата фаза след приемане в болница и е продължило 16 седмици. Лечението с 80 mg atorvastatin увеличава времето до поява на първична крайна точка, дефинирана като смърт по различни причини, нефатален миокарден инфаркт, ресусцитация след сърдечен арест или стенокардия с доказана миокардна исхемия, изискваща хоспитализация и показва намаляване на риска с 16% ( $p=0.048$ ). Това се дължи главно на намалената с 26% рехоспитализация от стенокардия с доказана миокардна исхемия ( $p=0.018$ ).

Останалите вторични крайни точки не са достигнали статистическа значимост (най-общо: плацебо-22.2%, atorvastatin-22.4%).

Профилът на безопасност на atorvastatin в проучването MIRACL се покрива с описаното в раздел 4.8.

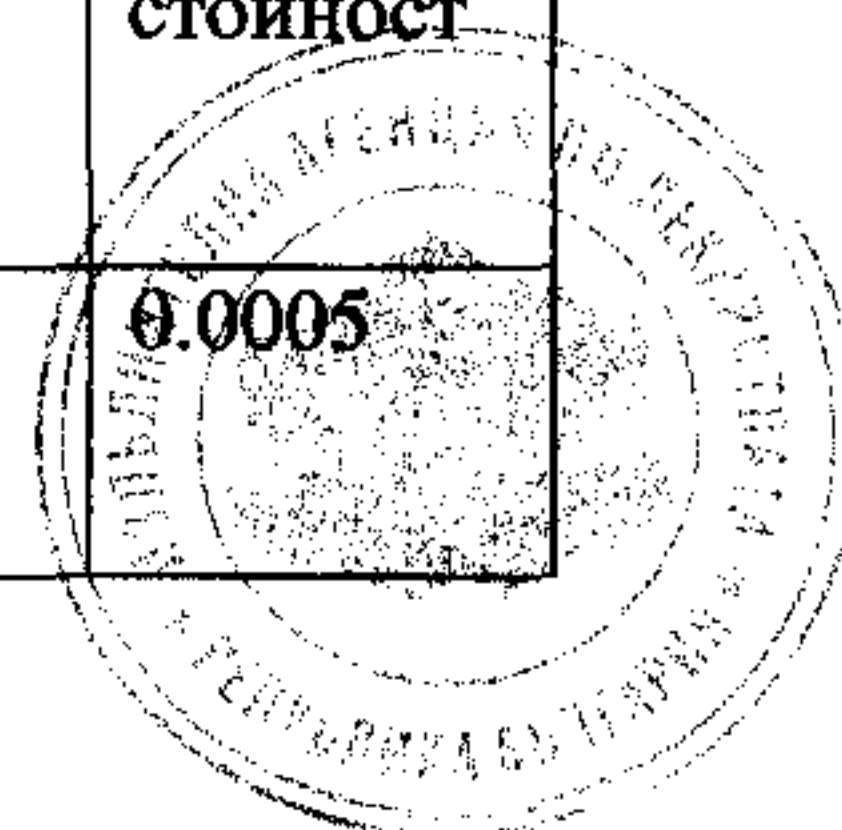
#### Предпазване от сърдечно-съдови заболявания

Ефектът на atorvastatin върху фатална и нефатална исхемична болест на сърцето е оценен чрез рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано изследване, the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Пациентите са били хипертоници между 40-79 годишна възраст, които не са прекарвали инфаркт на миокарда или лечение на стенокардия и с нива на общия холестерол  $\leq 6.5$  mmol/l (251 mg/dl). Всички пациенти са имали поне 3 от следните предварително формулирани сърдечно-съдови рискови фактори: мъжки пол,  $\geq 55$  години, тютюнопушене, диабет, анамнеза за ранна исхемична болест на сърцето у роднина от първа линия, съотношение общ холестерол:липопротеини с висока плътност (TC : HDL)  $> 6$ , периферно съдово заболяване, левокамерна хипертрофия, предхождащи мозъчно-съдови явления, специфични аномалии в ЕКГ, протеинурия/албуминурия). Счита се, че не при всички от включените пациенти е съществувал риск от първи сърдечно-съдов инцидент.

Пациентите са били подложени на антихипертензивна терапия (основана на амлодипин или атенолол) и същевременно atorvastatin 10 mg дневно ( $n=5\ 168$ ) или плацебо ( $n=5137$ ).

Абсолютно и относително понижение на риска, в следствие ефекта на atorvastatin:

Инцидент	намаление на относителния риск (%)	Брой инциденти (Atorvastatin спрямо плацебо)	намаление на абсолютния риск (%) *	p-стойност
фатална ИБС + нефатален миокарден инфаркт	36%	100 спрямо 154	1.1%	0.0005



Общи сърдечно-съдови инциденти и ре-васкуларизационни процедури	20%	389 спрямо 483	1.9%	0.0008
Общи коронарни инциденти	29%	178 спрямо 247	1.4%	0.0006

\*Въз основа на разликата в честотата на инцидентите за среден период на проследяване от 3.3 години. ИБС – исхемична болест на сърцето; МИ – миокарден инфаркт.

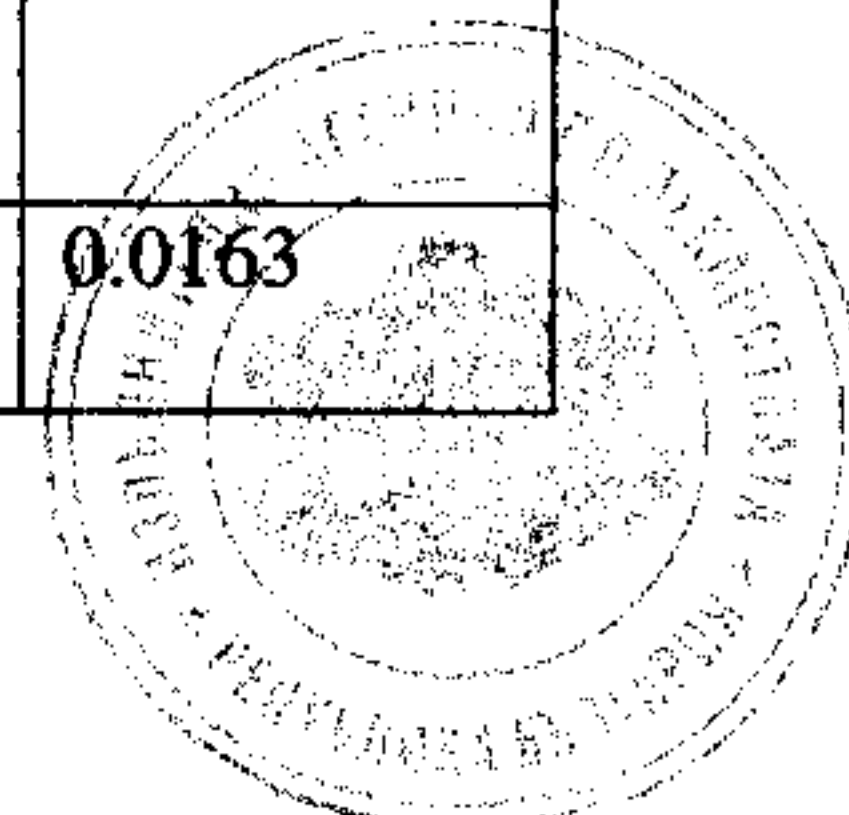
Общата смъртност и сърдечно-съдовата смъртност не са намалели значимо (185 спрямо 212 инцидента,  $p=0.17$  и 74 спрямо 82 инцидента,  $p=0.51$ ). При подгруповия анализ по пол (81% мъже, 19% жени), се наблюдава благоприятен ефект на atorvastatin при мъжете, но не е установен при жените, вероятно поради ниската честота на инциденти в подгрупата на жените. Общата и сърдечно-съдовата смъртност са числено по-високи при жените-пациентки (38 спрямо 30 и 17 спрямо 12), но тези разлики не са статистически значими. Имало е значимо терапевтично взаимодействие с основната антихипертензивна терапия. Първичната крайна точка (фатална ИБС плюс нефатален МИ) е била значително редуцирана от atorvastatin при пациенти, лекувани с Amlodipine (HR 0.47 (0.32-0.69),  $p=0.00008$ ), но не и при тези, лекувани с Atenolol (HR 0.83 (0.59-1.17),  $p=0.287$ ).

Ефектът на atorvastatin върху фатално и нефатално сърдечно-съдово заболяване е оценен и в рандомизирано, двойно-сляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано клинично проучване, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) при пациенти с диабет тип-2, на възраст 40-75 години, без анамнеза за сърдечно-съдово заболяване и с LDL-C  $\leq 4.14$  mmol/l (160 mg/dl) и триглицериди TG  $\leq 6.78$  mmol/l (600 mg/dl). Всички пациенти са имали поне един от следните рискови фактори: хипертония, настоящо пушене, ретинопатия, микроалбуминурия или макроалбуминурия.

Пациентите са приемали или atorvastatin 10 mg дневно ( $n=1428$ ), или плацебо ( $n=1410$ ) за среден период на проследяване от 3.9 години.

Абсолютно и относително понижаване на риска, вследствие ефекта на atorvastatin:

Инцидент	Относително намаляване на риска (%)	Брой инциденти (Atorvastatin спрямо плацебо)	Абсолютно намаляване на риска (%) *	p-стойност
Големи сърдечно-съдови инциденти (фатален и нефатален ОМИ, тих МИ, внезапна смърт от ИБС, нестабилна ангина, САВГ, РТСА, реваскуларизация, инсулт)	37%	83 спрямо 127	3.2%	0.0010
МИ (фатален и нефатален ОМИ, тих МИ)	42%	38 спрямо 64	1.9%	0.0070
Инсулти (фатални и нефатални)	48%	21 спрямо 39	1.3%	0.0163



\* Въз основа на разликата в честотата на инцидентите за среден период на проследяване от 3.9 години. ОМИ = остър миокарден инфаркт; САВГ = коронарен артериален байпас; ИБС = исхемична болест на сърцето; МИ = миокарден инфаркт; РТСА = перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика.

Няма данни за разлика в терапевтичния ефект според пола, възрастта на пациентите или изходното ниво на LDL-C. Наблюдавана е благоприятна тенденция при смъртността (82 смъртни случая в плацебо групата спрямо 61 смъртни случая в групата, приемаща atorvastatin ,  $p=0.0592$ ).

## **5.2. Фармакокинетични свойства**

### *Абсорбция*

Абсолютната бионаличност на atorvastatin е приблизително 12% и системната достижима инхибираща активност на HMG-CoA редуктазата е приблизително 30%.

Atorvastatin се метаболизира от цитохром P450 3A4 до орто- и пара-хидроксилирани деривати и различни бета-окислителни продукти. Получените продукти се метаболизират чрез глюкурониране. In vitro инхибирането на HMG-CoA редуктазата от орто- и пара-хидроксилените метаболити е еквивалентно на това на atorvastatin. Приблизително 70% от циркулиращата инхибиторна активност на HMG-CoA редуктазата се отдава на метаболитите.

### *Екскреция*

Atorvastatin се отделя главно с жлъчката след хепатален и/или екстрахепатален метаболизъм. Изглежда, че лекарственият продукт не претърпява значителна ентерохепатална рециркулация. Средният 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.

### **Особени групи пациенти**

#### *Пациенти в напреднала възраст:*

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

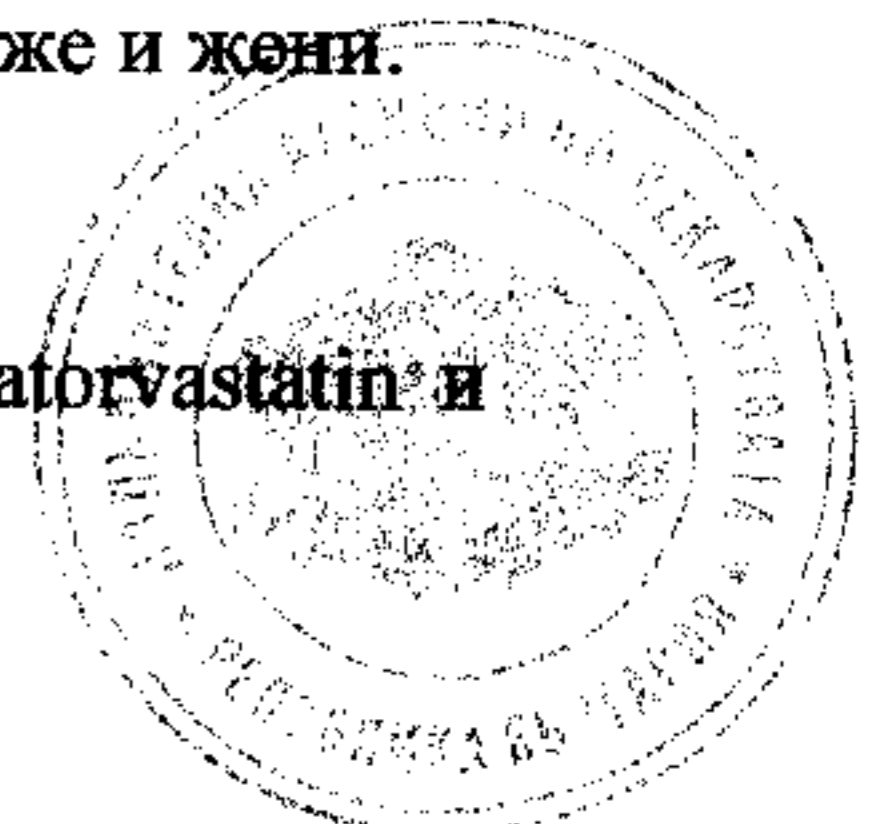
#### *Педиатрични пациенти:*

#### *Пол:*

Концентрациите на atorvastatin и неговите активни метаболити при жените са различни от тези при мъжете (при жените  $C_{max}$  е приблизително 20% по-високо и AUC , площта под кривата, е 10% по-ниски). 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 плазмените концентрации на atorvastatin и неговите активни метаболити или на ефикасността им върху липидите.





### *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) (виж 4.3. Противопоказания).

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Atorvastatin не е канцерогенен за плъхове. Максималната прилагана доза в проучвания е била 63 пъти по-висока от максималната доза при хора (80 mg/дневно), изчислена на база mg/kg телесно тегло и 8 до 16 пъти по-висока на база стойности на AUC (0–24), определени чрез обща инхибиторна активност. 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 най-високите дози при хора, изчислени на база mg/kg телесно тегло. Системната експозиция е била 6 до 11 пъти по-висока на база стойности на AUC (0 – 24). 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. При изследвания върху животни atorvastatin не е показал тератогенна активност, нито влияние върху фертилитета на мъжки или женски животни при дози до 175 mg/kg/дневно и 225 mg/kg/дневно.

### **6. Фармацевтични данни**

#### **6.1. Списък на помощните вещества и техните количества**

colloidal anhydrous silicon dioxide

#### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

#### **6.3. Срок на годност**

#### **6.4. Специални условия на съхранение**

След първо отваряне на опаковката, срокът на годност е 90 дни, при съхранение под 25°C.

#### **6.5. Данни за опаковката**

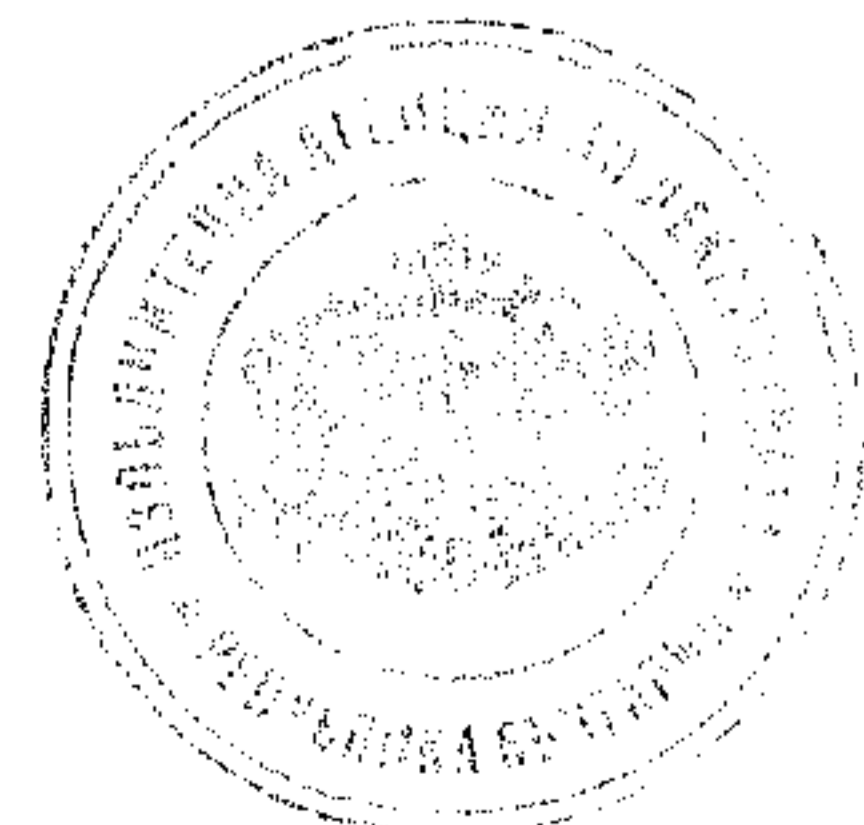
Стъклена медицинска бутилка, картонена кутия.

#### **6.6. Препоръки при употреба**

### **7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

ZENTIVA a.s.,  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10,  
Чешка Република

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



ТОРВАКАРД 10 mg: 20050598  
ТОРВАКАРД 20 mg: 20050599  
ТОРВАКАРД 40 mg: 20050600

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

Дата на последна редакция на текста:  
070817

