

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).

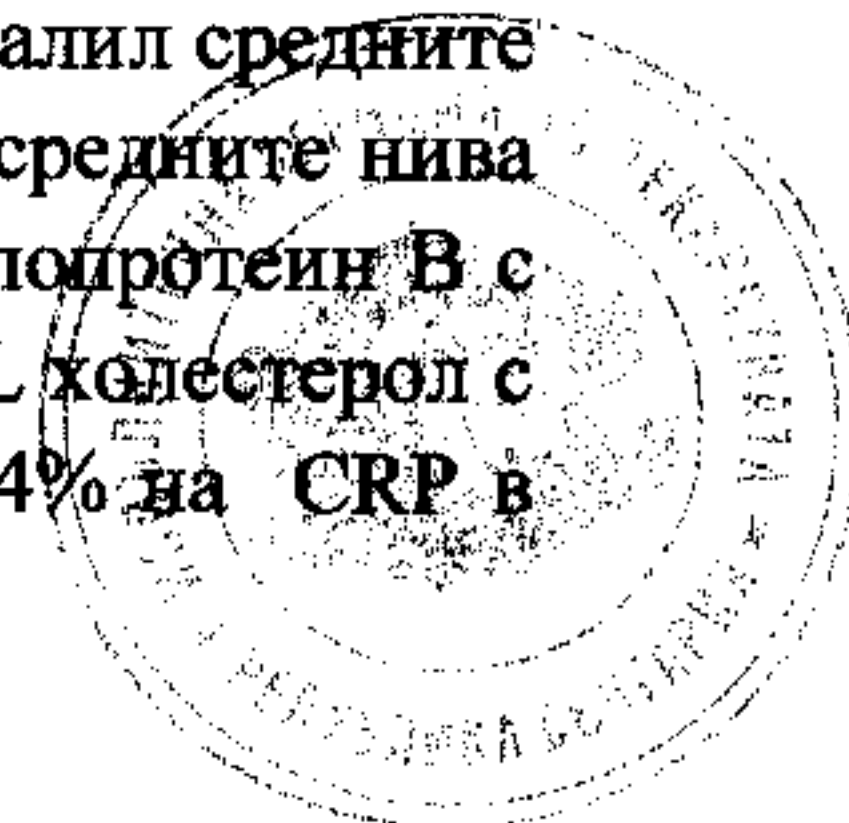
При доза-определящо клинично проучване е установено, че atorvastatin понижава концентрацията на общия холестерол (30 - 46%), LDL-холестерола (41 - 61%), аполипопротеин В (34 - 50%) и триглицеридите (14 - 33%), като същевременно води до вариабилни повишения на HDL-холестерола и аполипопротеин А 1. В резултат 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 ≤ 6.5 mmol/l (251 mg/dl). Всички пациенти са имали поне 3 от следните предварително формулирани сърдечно-съдови рискови фактори: мъжки пол, ≥ 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.

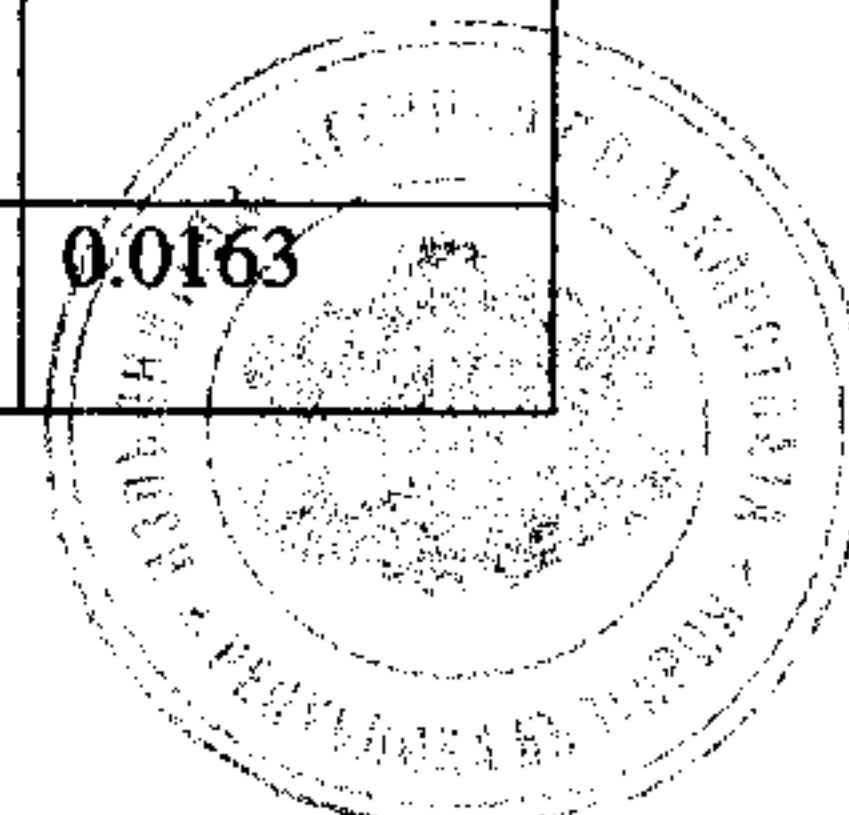
Общата смъртност и сърдечно-съдовата смъртност не са намалели значимо (185 спрямо 212 инцидента, $p=0.17$ и 74 спрямо 82 инцидента, $p=0.51$). При подгруповия анализ по пол (81% мъже, 19% жени), се наблюдава благоприятен ефект на atorvastatin при мъжете, но не е установен при жените, вероятно поради 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 ≤ 4.14 mmol/l (160 mg/dl) и триглицериди TG ≤ 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, ревакуларизация, 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-С. 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 рециркуляция. 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.

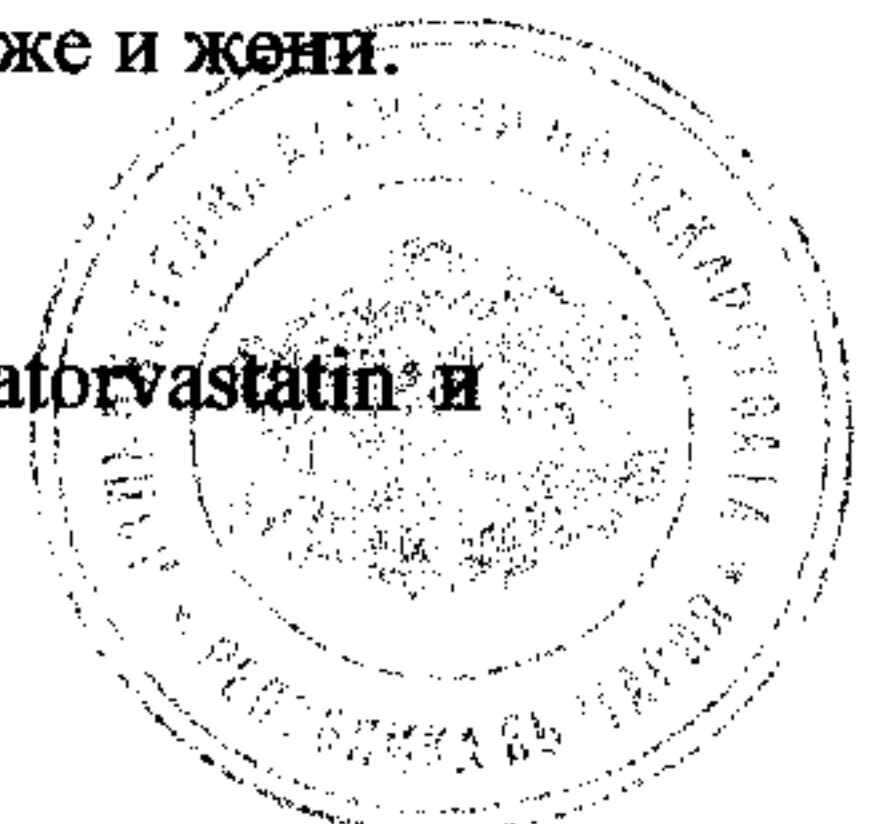
Педиатрични пациенти:

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

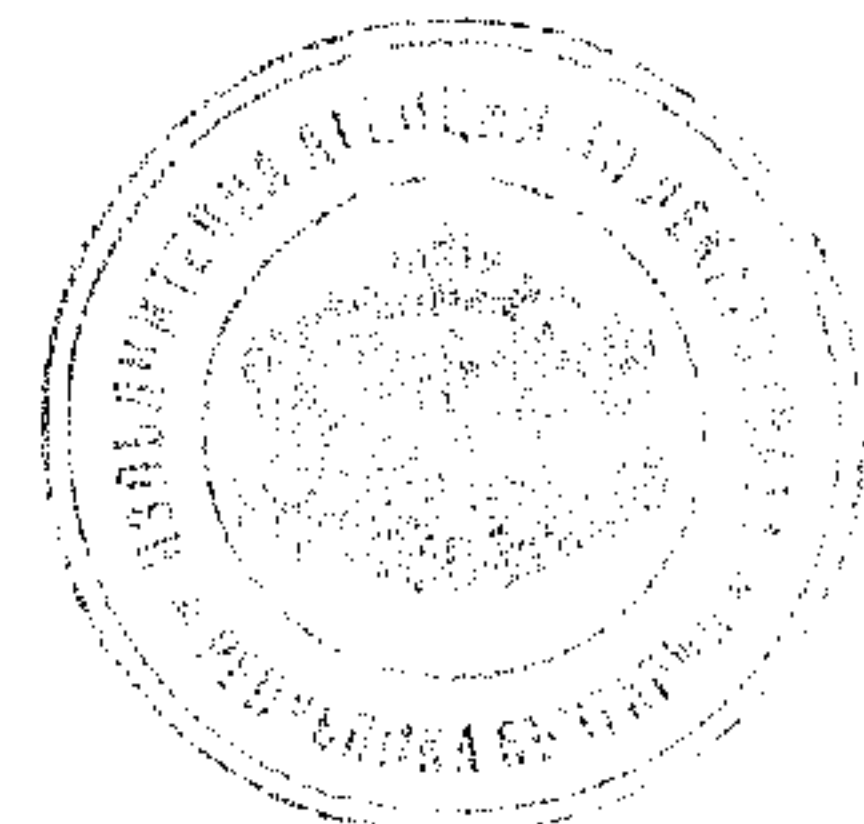
Стъклена медицинска бутилка, картонена кутия.

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

