

## 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

Към РУ	11-3493613.11.06
Одобрено:	22/16.09.08

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg, 20 mg, 40 mg или 80 mg аторвастатин (*Atorvastatin*) под формата на аторвастатин калций трихидрат (*Atorvastatin calcium trihydrate*).

Помощни вещества:

Всяка филмирана таблетка Sortis 10 mg съдържа 32,80 mg лактоза монохидрат.  
Всяка филмирана таблетка Sortis 20 mg съдържа 65,61 mg лактоза монохидрат.  
Всяка филмирана таблетка Sortis 40 mg съдържа 131,22 mg лактоза монохидрат.  
Всяка филмирана таблетка Sortis 80 mg съдържа 262,44 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощни вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Бели елипсоидни 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

##### Хиперхолестеролемия

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.

##### Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

Профилактика на сърдечно-съдови инциденти при пациенти, при които е оценено, че имат висок риск за първо сърдечно-съдово събитие (вж. точка 5.1) като допълнение към корекцията на други рискови фактори.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

---

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 аторвастатин се дава наведнъж и може да бъде приемана по всяко време на деня с или без храна.

### *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 пациенти, за 46 от тях е имало потвърдена информация за LDL рецепторите. При тези 46 пациенти средното понижение на LDL-C е било около 21%. Аторвастатин 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.

### *Профилактика на сърдечно-съдово заболяване*

При проучванията за първична профилактика дозата е била 10 mg дневно. Може да са необходими по-високи дози, за да се поддържат нива на LDL- холестерола според настоящите ръководства.

### *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;
- по време на кърмене и при жени в детеродна възраст, неприлагащи сигурни контрацептивни средства (вж. точка 4.6).

#### 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

##### *Чернодробни прояви*

Трябва да се направят функционални чернодробни изследвания преди започване на лечението и периодично след това. При пациенти, при които се появят белези и симптоми, предполагащи чернодробно увреждане, тези тестове са задължителни. Пациенти, при които се повишат нивата на трансаминазите, трябва да бъдат контролирани до изчезване на аномалията (аномалиите). Ако повишението на трансаминазите, 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.

##### Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)

Post-hoc анализ на субтиповете инсулти при пациенти без ИБС, които са били с наскоро прекаран инсулт или транзиторна исхемична атака (ТИА), е показал по-висока честота на хеморагичен инсулт при пациентите, включени на терапия с аторвастатин 80 mg спрямо плацебо. Повишен риск е отбелязан предимно при пациентите с предходен хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт при включване в проучването. За пациентите с предходен хеморагичен инсулт балансът между рисковете и ползите от аторвастин 80 mg е несигурен и потенциалният риск от хеморагичен инсулт трябва да бъде внимателно преценен преди започване на терапията (вж. точка 5.1).

##### *Прояви от страна на скелетната мускулатура*

Аторвастатин, 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*

Аторвастатин 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;

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

- 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 аторвастатин. Необходимо е прекратяване на терапията, ако се установи, че тези нива са значително повишени (> 5 пъти над нормата).

- 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  $\leq 5$  пъти над нормата.

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

- Приемът на аторвастатин 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 аторвастатин с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на аторвастатин, като циклоспорин, еритромицин, кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, ниацин, гемфиброзил, други фибрати или HIV-протеазни инхибитори. Рискът от миопатия може също да бъде повишен при едновременното приложение с езетимиб. Ако е възможно, вместо тези лекарства трябва да се обмислят алтернативни (не-взаимодействащи терапии). В случаи, когато е необходимо едновременното приложение на тези лекарства с аторвастатин, ползата и рискът от съпътстващото лечение трябва да бъдат обмислени внимателно. Когато пациентите получават лекарства, повишаващи плазмената концентрация на аторвастатин, се препоръчва по-ниска начална доза на аторвастатин. В случаите с циклоспорин, кларитромицин и итраконазол трябва да се обсъди по-ниска доза на аторвастатин и се препоръчва съответно клинично мониториране на тези пациенти (вж. точка 4.5).

Пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, лактазен дефицит на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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

Рискът от миопатия при лечение с HMG CoA-редуктазни инхибитори се повишава при едновременно прилагане на циклоспорин, фибрати, макролидни антибиотици, включително еритромицин, азолови антимиотици, HIV-протеазни инхибитори или ниацин, като много

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

рядко се стига до рабдомиолиза с бъбречна дисфункция вследствие миоглобинурия. В случаи, когато е необходимо едновременното приложение на тези лекарства с аторвастатин, ползата и рискът от комбинирано лечение трябва внимателно да бъдат преценени. Когато пациентите получават лекарства, които повишават плазмената концентрация на аторвастатин, се препоръчва по-ниска начална доза на аторвастатин. В случая на циклоспорин, кларитромицин и итраконазол се препоръчва да се обмисли по-ниска доза аторвастатин и съответно клинично мониториране на тези пациенти (вж. точка 4.4).

*Инхибитори на цитохром P-450 3A4:* Аторвастатин се метаболизира от цитохром P-450 3A4. Могат да възникнат взаимодействия при едновременното приложение на Sortis и инхибитори на цитохром P-450 3A4 (напр., циклоспорин, макролидни антибиотици, вкл. еритромицин и кларитромицин, нефазодон, азолови антимиотици, вкл. итраконазол, и HIV-протеазни инхибитори). Едновременният прием може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на аторвастатин. Ето защо трябва да се внимава при приложението на аторвастатин с такива лекарствени средства (вж. раздел 4.4.).

*Транспортерни инхибитори:* Аторвастатин и метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1 транспортера. Едновременното приложение на аторвастатин 10 mg и циклоспорин 5,2 mg/kg/ден е довело до повишение 7,7 пъти на експозицията на аторвастатин. В случаи, когато е необходимо едновременното приложение на аторвастатин с циклоспорин, дозата на аторвастатин не трябва да надвишава 10 mg.

*Еритромицин, кларитромицин:*

Еритромицин и кларитромицин са известни инхибитори на цитохром P-450 3A4. Едновременното приложение на аторвастатин 80 mg дневно с еритромицин (500 mg 4 пъти дневно) води до 33% повишение на експозицията на общата активност на аторвастатин. Едновременното приложение на аторвастатин 10 mg еднократно дневно и кларитромицин (500 mg 2 пъти дневно) води до повишение 3,4 пъти на експозицията на аторвастатин. В случаи, когато е необходимо едновременно приложение на кларитромицин и аторвастатин, се препоръчват по-ниски поддържащи дози на аторвастатин. При дози на аторвастатин, надвишаващи 40 mg, се препоръчва подходящо клинично мониториране на тези пациенти

*Итраконазол:* Едновременният прием на аторвастатин 20 mg до 40 mg и итраконазол 200 mg дневно води до повишение 1,5-2,3 пъти на експозицията на аторвастатин. В случаи, когато е необходимо едновременно приложение на итраконазол с аторвастатин, се препоръчват по-ниски поддържащи дози на аторвастатин. При дози на аторвастатин, надвишаващи 40 mg, се препоръчва подходящо клинично мониториране на тези пациенти.

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

*Дилтиазем хидрохлорид*

Едновременното приложение на 240 mg дилтиазем и 40 mg аторвастатин е довело до повишение с 51% на експозицията на аторвастатин. След започване на лечение с дилтиазем или след промяна на дозите се препоръчва подходящо клинично мониториране на тези пациенти.

*Езетимиб*

Самостоятелното приложение на езетимиб се свързва с миопатия. Затова рискът от миопатия може да бъде повишен при едновременното приложение на езетимиб и аторвастатин.

*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

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

---

3A4. Приемът на 240 ml сок от грейпфрут води до повишаване на AUC на аторвастатин с 37% и намаление на AUC на активния ортохидрокси метаболит с 20,4%. Големи количества сок от грейпфрут (над 1,2 l за 5 дни) повишават AUC на аторвастатин 2,5 пъти и AUC на активните HMG-CoA-редуктазни инхибитори (аторвастатин и неговите метаболити) 1,3 пъти. Ето защо не се препоръчва едновременен прием на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин.

### *Индуктори на цитохром P-450 3A4:*

Едновременното приложение на аторвастатин с индуктори на цитохром P-450 3A4 (напр. ефавиренц, рифампин, жълт кантарион) може да доведе до променливи редукиции на плазмените концентрации на аторвастатин. Поради двойния механизъм на взаимодействие на рифампин (индукция на цитохром P-450 3A4 и инхибиране на транспортера на хепатоцитния захват OATP1B1) се препоръчва едновременно приложение на аторвастатин с рифампин, тъй като по-късното приложение на аторвастатин след прием на рифампин се свързва със значимо намаление на плазмените концентрации на аторвастатин.

### *Верапамил и амиодарон*

Проучвания за взаимодействия с верапамил и амиодарон не са проведени. Известно е, че верапамил, както и амиодарон, инхибират CYP3A4 активността и едновременното им приложение с аторвастатин може да доведе до повишена експозиция на аторвастатин.

### *Едновременно приложение с други лекарства*

#### *Гемфиброзил/Фибрати:*

Самостоятелната употреба на фибрати се свързва понякога с миопатия. Рискът от миопатия, индуцирана от аторвастатин, може да се повиши при едновременното приложение на фибрати. (вж. точка 4.4.). Едновременното приложение на гемфиброзил 600 mg два пъти дневно води до повишение с 24% на експозицията на аторвастатин.

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

*Колестипол:* Плазмените концентрации на аторвастатин и активните му метаболити са били по-ниски (приблизително с 25%), когато колестипол е даван заедно със Sortis. Ефектът спрямо липидните нива обаче е бил по-изразен, когато Sortis и колестипол 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 аторвастатин и активните му метаболити с приблизително 35%; понижението на LDL-холестерола не е било повлияно.

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

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

---

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

**Циметидин:** В проведено проучване не е установено взаимодействие между циметидин и Sortis.

**Амлодипин:**

В проучване за лекарствени взаимодействия при здрави субекти едновременното приложение на аторвастатин 80 mg и амлодипин 10 mg е довело до повишение с 18% на експозицията на аторвастатин.

**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 детеродна възраст трябва да прилагат ефикасни противозачатъчни средства. Безопасността на аторвастатин при бременност и кърмене още не е доказана (вж. точка 4.3).

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 аторвастатин в дози над 20 mg/kg дневно (системна клинична експозиция) при бременни животни.

При плъхове плазмената концентрация на аторвастатин и неговите активни метаболити е сходна с тази в кърмата. Не е известно дали лекарственото средство и метаболитите му се екскретират в човешката кърма (вж. точка 5.3).

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

Sortis има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с 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.

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

---

*Много редки:* анафилаксия.

*Ендокринни нарушения:*

*Нечести:* алопеция, хипергликемия, хипогликемия, панкреатит.

*Психиатрични:*

*Чести:* безсъние.

*Нечести:* амнезия.

*Нарушения на нервната система:*

*Чести:* главоболие, замайване, парестезия, хипоестезия.

*Нечести:* периферна невропатия.

*Много редки:* дисгеузия.

*Нарушения на очите:*

*Много редки:* нарушение на зрението

*Хепато-билиарни нарушения:*

*Редки:* хепатит, холестатична жълтеница.

*Много редки:* чернодробна недостатъчност.

*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

*Много редки:* загуба на слуха

*Мускуло-скелетни нарушения:*

*Чести:* миалгия, артралгия.

*Нечести:* миопатия.

*Редки:* миозит, рабдомиолиза, мускулни крампи.

*Много редки:* руптура на сухожилие.

*Нарушения в половата система:*

*Нечести:* импотенция.

*Общи нарушения:*

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

*Нечести:* неразположение, наддаване на тегло.

*Проучвания:*

Както и при другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори, при пациенти, лекувани със Sortis, е съобщавано за повишени серумни трансаминази. 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 трансаминазите 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-



## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

---

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).

### 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 аторвастатин с плазмените протеини не се очаква хемодиализата да ускори значително клирънса на аторвастатин.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: HMG-CoA-редуктазни инхибитори, АТС код C10AA05

Аторвастатин е селективен, компетитивен 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.

Аторвастатин 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.

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

Установено е, че аторвастатин 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 А<sub>1</sub> 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.

#### 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 аторвастатин 80 mg и стандартно понижаване на липидите с правастатин 40 mg при коронарна атеросклероза е оценен чрез вътресъдово ултразвуково изследване (IVUS) по време на ангиография при пациенти с исхемична болест на

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

сърцето (ИБС). В това рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, контролирано клинично проучване IVUS е направен в началото на проучването и на 18<sup>-ия</sup> месец при 502 пациенти. В групата на аторвастатин (n=253) няма прогресия на атеросклерозата. Средният процент на промяна в общия обем на атеросклеротичната плака от началото на проучването (първичен критерий на проучването) е -0,4 % (p=0,98) в групата на аторвастатин и +2,7 % (p=0,001) в групата на правастатин (n=249). В сравнение с правастатин ефектите на аторвастатин 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 аторвастатин 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 + 0,7 (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). Аторвастатин също така значително е намалил средните стойности на общия холестерол с 34,1% (правастатин: -18,4%, p<0,0001), средните нива на триглицеридите с 20% (правастатин: -6,8%, p<0,0009) и средния аполипопротеин В с 39,1% (правастатин: -22,0%, p=0,0001). Аторвастатин е повишил средния HDL-C холестерол средно с 2,9% (правастатин: +5,6%, p=NS). Има средно намаление от 36,4% на С-реактивния протеин в групата на аторвастатин в сравнение с намаление от 5,2% в групата на правастатин (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 аторвастатин 80 mg при 3086 пациенти (Sortis n=1538; placebo n=1548) с остър коронарен синдром (поп-Q миокарден инфаркт или нестабилна ангина пекторис). Лечението е започнато по време на острата фаза след хоспитализиране и е продължило за период от 16 седмици. Лечението с аторвастатин 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 редукция на риска с 16% (p=0,048). Това е предимно вследствие на 26% редукция на рехоспитализацията 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%, аторвастатин: 22,4%).

Профилът на безопасност на аторвастатин в проучването MIRACL съответства на описаният в раздел 4.8.

### Профилактика на сърдечно-съдово заболяване

Ефектът на аторвастатин върху фатална и не-фатална исхемична болест на сърцето е оценен в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Пациентите са хипертоници, 40-79-годишни, без предходен миокарден инфаркт или лечение за стенокардия и с нива на общ холестерол (ОХ)  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Всички пациенти са имали най-малко 3 предварително дефинирани сърдечно-съдови рискови фактори: мъжки пол, възраст  $\geq 55$  години, пушене, диабет, анамнеза за ИБС при родственик от първа линия, ОХ:HDL-C  $> 6$ , периферно съдово заболяване, левокамерна хипертрофия, предходен мозъчно-съдов инцидент, специфична ЕКГ аномалия, протеинурия/албуминурия. Не всички включени пациенти са преценени като пациенти с висок риск за първи сърдечно-съдов инцидент.

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

Пациентите са лекувани с антихипертензивна терапия (или амлодипин – базиран режим, или атенолол – базиран режим), както и аторвастатин 10 mg дневно (n=5,168) или плацебо (n=5,137).

Ефектът за намаляване на абсолютния и относителния риск с аторвастатин е бил както следва:

Инцидент	Относително намаление на риска (%)	Брой на инцидентите (аторвастатин спрямо плацебо)	Абсолютно намаление на риска <sup>1</sup> (%)	Стойност на р
Фатална ИБС плюс нефатален МИ	36 %	100 спрямо 154	1,1 %	0,0005
Общо сърдечно-съдови инцидентни и реваскуларизационни процедури	20 %	389 спрямо 483	1,9 %	0,0008
Общо коронарни инциденти	29 %	178 спрямо 247	1,4 %	0,0006

<sup>1</sup> Въз основа на разликата в общата честота на инцидентите, наблюдавани при средно проследяване от 3,3 години.

ИБС - исхемична болест на сърцето; МИ – миокарден инфаркт.

Общата смъртност и сърдечно-съдовата смъртност не са значимо намалени (185 спрямо 212 инцидента,  $p=0,17$  и 74 спрямо 82,  $p=0,51$ ). В анализа на подгрупата по пол (81% мъже, 19% жени) благоприятен ефект на аторвастатин е бил наблюдаван при мъжете, но не може да се установи при жените, вероятно поради ниската честота на инциденти в женската подгрупа. Общата и сърдечно-съдовата смъртност е числено по-висока при жените (38 спрямо 30 и 17 спрямо 12), но това не е било статистически значимо. Имало е значително терапевтично взаимодействие от антихипертензивната основна терапия. Първичната крайна цел (фатална ИБС плюс нефатален МИ) са значимо редуцирани от аторвастатин при пациенти, лекувани с амлодипин (HR 0,47 (0,32-0,69),  $p=0,00008$ ), но не и при тези, лекувани с атенолол (HR 0,83 (0,59-1,17),  $p=0,287$ ).

Ефектът на аторвастатин върху фатално и нефатално сърдечно-съдово заболяване е също оценен в рандомизирано, двойно-сляпо, мултицентрово, плацебо-контролирано проучване Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) при пациенти с тип 2 диабет, 40-75-годишни, без предходна анамнеза за сърдечно-съдово заболяване и с LDL-C  $\leq 4=14$  mmol/l (160 mg/dl) и триглицериди  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). Всички пациенти са имали поне 1 от следните рискови фактори: хипертония, настоящо пушене, ретинопатия, микроалбуминурия или макроалбуминурия.

Пациентите са лекувани с аторвастатин 10 mg дневно (n=1,428) или плацебо (n=1,410) при средно проследяване от 3,9 години.

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

Ефектът за намаляване на абсолютния и относителния риск с аторвастатин е бил както следва:

Инцидент	Относително намаление на риска (%)	Брой на инцидентите (аторвастатин спрямо плацебо)	Абсолютно намаление на риска <sup>1</sup> (%)	Стойност на p
Големи сърдечно-съдови инциденти (фатален и нефатален ОМИ, тих МИ, внезапна ИБС смърт, нестабилна стенокардия, САВГ, РТСА, реваскулизация, инсулт)	37 %	83 спрямо 127	3,2 %	0,0010
МИ (фатален и не- фатален ОМИ, тих МИ)	42 %	38 спрямо 64	1,9 %	0,0070
Инсулти (фатални и не- фатални)	48 %	21 спрямо 39	1,3 %	0,0163

<sup>1</sup> Въз основа на разликата в общата честота на инцидентите, наблюдавани при средно 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 доказателство за разлика в ефекта от лечението според пола, възрастта или първоначалното ниво на LDL-C на пациента. Благоприятна тенденция е наблюдавана при смъртността (82 смъртни случая при плацебо групата спрямо 61 в групата на аторвастатин, p=0,0592).

### Рецидивиращ инсулт

В проучването Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL), е оценен ефектът на аторвастатин 80 mg дневно или плацебо върху инсулта при 4731 пациенти с инсулт или преходна исхемична атака (TIA) в рамките на предходните 6 месеца и без анамнеза за ИБС. Пациентите са 60% мъже, 21-92 години (средна възраст 63 години) и изходно ниво на LDL средно 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Средната стойност на LDL-C е 73 mg/dl (1,9 mmol/l) по време на лечението с аторвастатин и 129 mg/dl (3,3 mmol/l) по време на лечението с плацебо. Средната продължителност на проследяване е 4,9 години.

Аторвастатин 80 mg е намалил риска от първичната крайна цел фатален и не-фатален инсулт с 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,71– ,00; P=0,05 или 0, 84; 95% CI, 0,71-0,99; p=0,03 след адаптиране на изходните характеристики) в сравнение с плацебо. Общата смъртност е 9,1% (216/2365) при аторвастатин спрямо 8,9% (211/2366) при плацебо.

В post-hoc анализ аторвастатин 80 mg е намалил честотата на исхемичен инсулт (218/2365, 9,2% спрямо 274/2366, 11,6%, p=0,02) и е повишил честотата на хеморагичен инсулт (55/2365, 2,3% спрямо 33/2366, 1,4%, p=0,02) в сравнение с плацебо.

- Рискът от хеморагичен инсулт е повишен при пациентите, които са с предшестващ хеморагичен инсулт при включване в проучването (7/45 при аторвастатин спрямо 2/48 при плацебо; HR 4,06; CI 0,84-19,57) и рискът от исхемичен инсулт е сходен в двете групи (3/45 при аторвастатин спрямо 2/48 при плацебо; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82)
- Рискът от хеморагичен инсулт е повишен при пациенти, които са с предшестващ лакунарен инфаркт при включване в проучването (20/708 при аторвастатин спрямо

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

4/701 при плацебо; HR 4,99; 95% CI, 1,71–14,6), но рискът от исхемичен инсулт при тези пациенти също е намалял (79/708 при аторвастатин спрямо 102/701 при плацебо; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Възможно е крайният риск от инсулт да е повишен при пациентите с предходен лакунарен инфаркт, които получават аторвастатин 80 mg на ден.

Общата смъртност е 15,6% (7/45) при аторвастатин спрямо 10,4% (5/48) при плацебо в подгрупата пациенти с предходен хеморагичен инсулт. Общата смъртност е 10,9% (77/708) при аторвастатин спрямо 9,1% (64/701) при плацебо в подгрупата пациенти с предходен лакунарен инфаркт.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

*Абсорбция:* Аторвастатин 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 аторвастатин. След орално приложение бионаличността на аторвастатин филмирани таблетки е 95 до 99% от тази на разтворите. Абсолютната бионаличност на аторвастатин 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. Аторвастатин се свързва с плазмените протеини в  $\geq 98\%$ .

*Метаболизъм:* Аторвастатин 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 глюкорониране. In vitro инхибицията на HMG-CoA редуктазата от орто- и парахидроксилираните метаболити е еквивалентна на тази от аторвастатин. Приблизително 70% от циркулиращата инхибиторна активност за HMG-CoA редуктазата се отдава на активните метаболити.

*Екскреция:* Аторвастатин се излъчва предимно с жлъчката след хепатален и/или екстрахепатален метаболизъм. Изглежда, че лекарството не претърпява значителна ентерохепатална рециркулация. Средният плазмен полуживот на аторвастатин 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.

#### *Особени групи пациенти*

*Гериатрия:* Плазмените концентрации на аторвастатин 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 аторвастатин 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 аторвастатин и неговите активни метаболити.

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

---

*Чернодробна недостатъчност:* Плазмените концентрации на аторвастатин 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

Аторвастатин 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). Аторвастатин не е показал мутагенен или кластогенен потенциал в 4 проучвания *in-vitro* с и без метаболитно активиране и в едно проучване *in-vivo*. В проучвания с животни аторвастатин 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

Калциев карбонат  
Микрокристална целулоза  
Лактоза монохидрат  
Кроскармелоза натрий  
Полисорбат 80  
Хидроксипропил целулоза  
Магнезиев стеарат  
*Филмово покритие:*  
Хипромелоза  
Макрогол 8000  
Титанов диоксид (E171)  
Талк  
Симетикон  
Стеаринов емулгатор  
Собритолова киселина  
Канделилов восък

### 6.2. Несъвместимости

Няма.

### 6.3. Срок на годност

Три години

### 6.4. Специални мерки при съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

### 6.5. Данни за опаковката

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

---

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

**6.6. Инструкции за приложение и съхранение**

Да се съхранява при температура под 25°C.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

PFIZER EUROPE MA EEIG  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent  
Англия 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**