

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Torvazin Plus 10 mg/10 mg capsule

Torvazin Plus 20 mg/10 mg capsule

Torvazin Plus 40 mg/10 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Torvazin Plus 10 mg/10 mg capsule

Fiecare capsulă conține atorvastatină 10 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat) și ezetimib 10 mg.

Torvazin Plus 20 mg/10 mg capsule

Fiecare capsulă conține atorvastatină 20 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat) și ezetimib 10 mg.

Torvazin Plus 40 mg/10 mg capsule

Fiecare capsulă conține atorvastatină 40 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat) și ezetimib 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Torvazin Plus 10 mg/10 mg capsule: fiecare capsulă conține sucroză 13 mg.

Torvazin Plus 20 mg/10 mg capsule: fiecare capsulă conține sucroză 26 mg.

Torvazin Plus 40 mg/10 mg capsule: fiecare capsulă conține sucroză 51,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Torvazin Plus 10 mg/10 mg capsule:

Capsulă marimea 0, cu capac de culoare galben brun (caramel) și corp de culoare galbenă. Capsula conține pelete sferice de culoare albă sau aproape albă cu atorvastatină și un comprimat rotund cu margini teșite, de culoare albă sau aproape albă marcat pe o față cu „E” și pe cealaltă față cu „612” .

Torvazin Plus 20 mg/10 mg capsule:

Capsulă marimea 0, cu capac de culoare roșu brun și corp de culoare galbenă. Capsula conține pelete sferice de culoare albă sau aproape albă cu atorvastatină și un comprimat rotund cu margini teșite, de culoare albă sau aproape albă marcat pe o față cu „E” și pe cealaltă față cu „612”

Torvazin Plus 40 mg/10 mg capsule:

Capsulă marimea 0, cu capac de culoare brun închis și corp de culoare galbenă. Capsula conține pelete sferice de culoare albă sau aproape albă cu atorvastatină și un comprimat rotund cu margini teșite, de culoare albă sau aproape albă marcat pe o față cu „E” și pe cealaltă față cu „612” .

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Torvazin Plus capsule este indicat ca adjuvant al regimului alimentar ca terapie de substituție pentru în tratamentul pacienților adulți cu hipercolesterolemie primară (heterozigotă familială și nonfamilială) sau hiperlipidemie combinată (mixtă) controlată în mod adecvat cu substanțele individuale administrate concomitent, la aceleași concentrații ca și în combinația în doză fixă, dar administrate separat.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar hipolipemiant adecvat, iar acesta trebuie continuat pe durata tratamentului cu acest medicament.

Doza zilnică recomandată este de 1 capsulă, din concentrația recomandată, cu sau fără alimente.

Torvazin Plus nu este indicat pentru inițierea tratamentului. Inițierea tratamentului sau ajustarea dozelor dacă este necesară, trebuie să se efectueze numai prin administrarea separată a monocomponentelor, și după stabilirea dozelor adecvate, se poate trece dacă este posibil la combinația în doză fixă cu concentrația corespunzătoare.

Administrarea concomitentă cu un chelator al acizilor biliari

Acest medicament trebuie administrat fie cu cel puțin 2 ore înainte, fie cu mai mult de 4 ore după utilizarea unui chelator de acizi biliari.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

La pacienții care iau medicamente antivirale împotriva hepatitei C care conțin elbasvir/grazoprevir sau letermovir pentru profilaxia infecției cu citomegalovirus concomitent cu Torvazin Plus, doza de atorvastatină în acest medicament nu trebuie să depășească 20 mg pe zi (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Utilizarea atorvastatinei nu este recomandată la pacienții care iau letermovir administrat concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Torvazin Plus la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. (vezi pct. 5.1). Nu există date disponibile.

Insuficiență hepatică

Torvazin Plus trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2). Acest medicament este contraindicat la pacienții cu o afecțiune hepatică activă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Administrare orală

Torvazin Plus trebuie administrat o dată pe zi, la aceeași oră, cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Torvazin Plus este contraindicat:

- la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- la pacienții cu afecțiuni hepatice active, incluzând pe cei cu creșteri inexplicabile, persistente ale valorilor plasmatice ale transaminazelor și în cazul oricărei creșteri a valorilor plasmatice ale transaminazelor de peste 3 ori limita superioară a normalului (LSN)
- în timpul sarcinii și alăptării, precum și la femeile aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri adecvate de contracepție (vezi pct. 4.6).
- la pacienții tratați cu antiviralele glecaprevir/pibrentasvir împotriva hepatitei cu virus C.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Miopatie/Rabdomioliză

Torvazin Plus conține atorvastatină. Atorvastatina, similar altor inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, rareori poate afecta musculatura scheletică și determina mialgie, miozită și miopatie, care pot evolua către rabdomioliză, o afecțiune care poate pune viața în pericol, caracterizată prin creșteri importante ale valorilor creatinfosfokinazei (CPK) (> 10 ori LSN), mioglobinemie și mioglobinurie care poate duce la insuficiență renală.

În câteva cazuri s-a raportat că statinele induc *de novo* sau agravează miastenia gravis sau miastenia oculară preexistentă (vezi punctul 4.8). Torvazin Plus trebuie întrerupt în cazul agravării simptomelor. S-au raportate recurențe în cazul în care s-a (re)administrat aceeași statină sau una diferită.

Din experiența cu ezetimib, ulterior punerii pe piață au fost raportate cazuri de miopatie și rabdomioliză. Majoritatea pacienților care au prezentat rabdomioliză au utilizat concomitent statine cu ezetimib. Cu toate acestea, rabdomioliza a fost raportată foarte rar atunci când ezetimibul a fost administrat în monoterapie sau atunci când ezetimibul a fost administrat în asociere cu alte medicamente cunoscute a prezenta risc crescut de rabdomioliză.

Înainte de tratament

Torvazin Plus trebuie recomandat cu precauție pacienților cu factori predispozanți de rabdomioliză.

Concentrația de CPK trebuie determinată înainte de inițierea tratamentului în următoarele situații:

- insuficiență renală;
- hipotiroidism;
- antecedente personale sau familiale de afecțiuni musculare ereditare;
- antecedente de toxicitate musculară indusă de o statină sau de un fibrat;
- antecedente de afecțiuni hepatice și/sau consum excesiv de alcool etilic;
- la persoanele vârstnice (cu vârsta peste 70 de ani), necesitatea acestei determinări trebuie luată în considerare în funcție de prezența altor factori predispozanți pentru rabdomioliză;
- situații în care poate apărea o creștere a valorilor concentrațiilor plasmatice, cum sunt interacțiuni cu alte medicamente (vezi pct. 4.5) și grupe speciale de pacienți, incluzând subgrupuri genetice (vezi pct. 5.2)

În aceste situații, trebuie evaluate riscurile posibile ale tratamentului față de beneficiile urmărite, recomandându-se monitorizarea clinică a pacienților.

În cazul concentrației semnificativ crescute a CPK (> 5 ori LSN) față de valorile normale, tratamentul nu trebuie inițiat.

Determinarea creatinfosfokinazei

Creatinfosfokinaza (CPK) nu trebuie determinată după un efort fizic mare sau în prezența oricărei alte cauze posibile de creștere a CPK, deoarece astfel devine dificilă interpretarea rezultatelor.

Dacă concentrația de CPK este semnificativ mai mare decât valorile normale (> 5 ori LSN), determinarea se repetă după 5-7 zile, pentru confirmarea rezultatelor.

În timpul tratamentului

- Pacienții trebuie avertizați să semnaleze prompt durerile musculare, crampele sau senzația de slăbiciune musculară, în special dacă aceste simptome sunt însoțite de afectarea stării generale sau pirexie sau dacă semnele și simptomele musculare persistă după întreruperea tratamentului cu Torvazin Plus.
- Dacă aceste simptome apar în cursul tratamentului cu Torvazin Plus, trebuie determinate valorile CPK. Dacă aceste valori sunt semnificativ crescute (> 5 ori LSN), tratamentul trebuie oprit.
- Dacă simptomele musculare sunt severe și determină disconfort zilnic, chiar dacă valorile CPK sunt crescute $\leq 5 \times$ LSN, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.
- Dacă simptomele se remit și valorile CPK revin la normal, reînceperea tratamentului cu atorvastatină sau inițierea unui tratament cu o altă statină poate fi luată în considerare, cu utilizarea dozelor minime și monitorizarea atentă a pacientului.
- Tratamentul cu Torvazin Plus trebuie întrerupt în cazul creșterii clinic semnificative a concentrației CPK (> 10 x LSN) sau dacă se suspectează sau se confirmă rabdomioliza.

Au existat raportări foarte rare de miopatie necrozantă mediată imun (MNMI) în cursul sau după tratamentul cu anumite statine, inclusiv atorvastatină. MNMI este caracterizată clinic printr-o slăbiciune persistentă a musculaturii proximale și printr-o concentrație plasmatică crescută a creatinkinazei, care continuă în ciuda întreruperii tratamentului cu statine, anticorpi anti HMG CoA reductază pozitivi și îmbunătățirea stării generale cu medicamente imunosupresive.

Tratamentul concomitent cu alte medicamente

Din cauza componentei atorvastatină din Torvazin Plus, riscul de rabdomioliză crește atunci când acest medicament este administrat concomitent cu anumite medicamente, care pot crește concentrația plasmatică a atorvastatinei, cum sunt inhibitori potenți ai izoenzimei CYP3A4 sau proteinelor de transport (de exemplu, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolul, ketoconazolul, voriconazolul, itraconazolul, posaconazolul, letermovirul și inhibitorii de protează HIV incluzând ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc). Riscul de miopatie poate fi crescut și în cazul utilizării concomitente cu gemfibrozil și alți derivați de acid fibric, antivirale pentru tratamentul hepatitei cu virus C (VHC) (de exemplu boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicină, niacină sau ezetimib. Posibile tratamente alternative (fără interacțiuni) trebuie luate în considerare în locul asocierii acestor medicamente (vezi pct. 4.8).

În cazul în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu Torvazin Plus este absolut necesară, trebuie evaluat cu atenție raportul beneficiu/risc. Când pacienții sunt tratați cu medicamente care pot crește concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei este recomandată inițierea tratamentului cu cea mai mică doză de Torvazin Plus. În plus, în cazul administrării concomitente cu inhibitori potenți ai izoenzimei CYP3A4, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică de atorvastatină și este recomandată o monitorizare clinică adecvată a pacientului (vezi pct. 4.5).

Atorvastatina nu trebuie administrată concomitent cu acid fusidic sub formă sistemică sau într-un interval de 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții pentru care utilizarea acidului fusidic sub formă sistemică este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe durata tratamentului cu acid fusidic. S-au raportat cazuri de rabdomioliză (inclusiv decese) la pacienți care primeau

acid fusidic și statine administrate concomitent (vezi pct. 4.5). Pacientul trebuie instruit să solicite asistență medicală imediată în eventualitatea în care prezintă simptome de slăbiciune, durere sau sensibilitate musculară.

Tratamentul cu statine poate fi reluat la 7 zile după administrarea ultimei doze de acid fusidic.

În circumstanțe excepționale, când este necesară administrarea prelungită a acidului fusidic sub formă sistemică, de exemplu pentru tratarea infecțiilor grave, necesitatea administrării concomitente a Torvazin Plus și a acidului fusidic trebuie avută în vedere în funcție de caz, sub supraveghere medicală atentă.

Enzime hepatice

În cadrul studiilor clinice controlate, cu administrare concomitentă de ezetimib și o statină, s-au observat creșteri consecutive ale valorilor transaminazelor ($\geq 3 \times \text{LSN}$) (vezi pct. 4.8).

Se recomandă ca testele funcțiilor hepatice să fie efectuate înainte de începerea tratamentului și periodic după aceea.

Pacienților care prezintă semne sau simptome sugestive de afectare hepatică trebuie să li se facă teste ale funcției hepatice. Pacienții care prezintă creșteri ale transaminazelor trebuie monitorizați până când situația revine la normal. În cazul unei creșteri persistente de 3 ori LSN a nivelului transaminazelor, se recomandă reducerea dozelor sau întreruperea tratamentului cu Torvazin Plus.

Atorvastatină/ezetimib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care consumă cantități mari de alcool etilic și/sau au în istoric afecțiuni hepatice.

Insuficiență hepatică

Torvazin Plus nu este recomandat din cauza efectelor necunoscute de expunere prelungită la ezetimib la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Fibrați

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării de ezetimib în asociere cu fibrați.

Dacă la un pacient căruia i se administrează ezetimib în asociere cu fenofibrat este suspectată colelitiaza, sunt indicate investigații la nivelul vezicii biliare, iar acest tratament trebuie întrerupt (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Ciclosporină

Este necesară precauție atunci când se inițiază tratament cu atorvastatină/ezetimib și ciclosporină.

Concentrația de ciclosporină trebuie monitorizată la pacienții care primesc Torvazin Plus și ciclosporină (vezi pct. 4.5).

Anticoagulante

Dacă Torvazin Plus este administrat concomitent cu warfarină, alt anticoagulant cumarinic, sau fluindionă, trebuie monitorizată adecvat valoarea INR (International Normalised Ratio) (vezi pct. 4.5).

Boală pulmonară interstițială

Au fost raportate cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială la administrarea unora dintre statine, în special în cazul tratamentului de lungă durată (vezi pct.4.8). Simptomele descrise sunt dispnee, tuse neproductivă și deteriorare a stării generale de sănătate (oboseală, scădere în greutate și febră). În cazul în care se suspectează că un pacient prezintă boală pulmonară interstițială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

Diabet zaharat

Există dovezi care sugerează că statinele cresc glicemia și, la unii pacienți, cu risc crescut de apariție a diabetului zaharat, pot produce hiperglicemie cu valori care să necesite măsuri considerate de rutină la pacienții cu diabet zaharat diagnosticat. Cu toate acestea, riscul de apariție a diabetului zaharat este depășit de beneficiul reducerii riscului cardiovascular cu statine și, prin urmare, nu există un motiv pentru

întreruperea tratamentului cu statine. Pacienții cu risc crescut (valori ale glicemiei à jeun cuprinse între 5,6 – 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², valori crescute ale trigliceridelor, hipertensiune arterială), trebuie monitorizați atât clinic cât și biochimic în acord cu ghidurile naționale.

Excipienți

Acest medicament conține sucroză sub formă de sfere de zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Atorvastatina, una din componentele Torvazin Plus, este metabolizată prin intermediul citocromului P450 3A4 (CYP3A4) și este substrat al proteinelor hepatice de transport, polipeptidului de transport al anionilor organici 1B1 (OATP1B1) și transportorului 1B3 (OATP1B3). Metaboliții atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1. Atorvastatina este de asemenea identificată ca substrat al transportorilor de eflux de tip glicoproteină P (P-gp) și al proteinei de rezistență la cancerul mamar (BCRP), care pot limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei (vezi pct. 5.2). Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori ai izoenzimei CYP3A4 sau ai proteinelor de transport poate determina creșterea concentrației plasmatice a atorvastatinei și un risc crescut de miopatie. De asemenea, acest risc poate fi crescut în cazul administrării concomitente de atorvastatină și alte medicamente care au un potențial de a induce miopatie, cum sunt derivați ai acidului fibric și ezetimib (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

Torvazin Plus

Nu s-au demonstrat interacțiuni farmacocinetice clinic semnificative la administrarea concomitentă de ezetimib cu atorvastatină.

Efecetele altor medicamente asupra Torvazin Plus

Atorvastatina

Inhibitori CYP3A4: S-a demonstrat că inhibitorii potenți ai izoenzimei CYP3A4 determină concentrații plasmatice crescute de atorvastatină (vezi Tabelul 1 și informații specifice mai jos). Dacă este posibil, trebuie evitată administrarea concomitentă de inhibitori potenți ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu, ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, unele antivirale utilizate pentru tratamentul VHC (de exemplu elbasvir/grazoprevir) și inhibitorii de protează HIV, incluzând ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). În cazul în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu atorvastatină nu poate fi evitată, trebuie luată în considerare utilizarea unor doze inițiale și doze maxime de atorvastatină mai mici, și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți (vezi Tabelul 1).

Inhibitori moderați ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu, eritromicină, diltiazem, verapamil și fluconazol) pot determina creșterea concentrației plasmatice de atorvastatină (vezi Tabelul 1). S-a observat un risc crescut de miopatie la utilizarea eritromicinei în asocieră cu statine. Nu au fost efectuate studii de interacțiune care să evalueze efectul amiodaronei sau al verapamilului asupra atorvastatinei. Atât amiodarona cât și verapamilul sunt cunoscute pentru efectul inhibitor asupra activității izoenzimei CYP3A4, iar administrarea concomitentă cu atorvastatină poate determina o creștere a expunerii la atorvastatină. Ca urmare, la administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai izoenzimei CYP3A4, trebuie luată în considerare o doză maximă mai mică de atorvastatină și se recomandă monitorizarea

clinică adecvată a pacientului. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată după inițiere sau după ajustarea dozei de inhibitor.

Inductori ai citocromului P450 3A4 : Administrarea concomitentă de atorvastatină cu inductori ai citocromului P450 3A4 (de exemplu, efavirenz, rifampicină, sunătoare) poate duce la scăderi variabile ale concentrației plasmatică de atorvastatină. Din cauza mecanismului de interacțiune dual al rifampicinei (inductor al citocromului P450 3A4 și inhibitor al transportorului de captare hepatocitar OATP1B1), se recomandă administrarea simultană a atorvastatinei și rifampicinei, deoarece întârzierea utilizării atorvastatinei după administrarea rifampicinei a fost asociată cu o reducere semnificativă a concentrației plasmatică a atorvastatinei. Cu toate acestea, efectul rifampicinei asupra concentrației de atorvastatină în hepatocite este necunoscut iar dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați cu atenție cu privire la eficacitate.

Inhibitori ai transportorilor: Inhibitorii proteinelor de transport pot determina creșterea expunerii sistemice la atorvastatină. Ciclosporina și letermovirul sunt ambii inhibitori ai transportorilor implicați în eliminarea atorvastatinei, adică OATP1B1 / 1B3, P-gp și BCRP, ducând la o expunere sistemică crescută la atorvastatină (vezi Tabelul 1). Efectul inhibării transportorilor hepatocitari de captare asupra expunerii hepatocitelor la atorvastatină este necunoscut. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă reducerea dozei și monitorizarea clinică cu privire la eficacitate (vezi Tabelul 1).

Nu se recomandă utilizarea atorvastatinei la pacienții care iau letermovir administrat concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.4).

Gemfibrozil/derivați ai acidului fibric: Utilizarea fibraților în monoterapie este asociată ocazional cu evenimente musculare, incluzând rbdomioliză. Riscul apariției acestor evenimente poate fi crescut în cazul utilizării concomitente de derivați ai acidului fibric cu atorvastatină. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie utilizată cea mai mică doză de atorvastatină necesară pentru atingerea obiectivului terapeutic și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți (vezi pct. 4.4).

Ezetimib: Ezetimibul administrat în monoterapie este asociat cu evenimente musculare incluzând rbdomioliză. Prin urmare, riscul de apariție al acestor evenimente poate fi crescut la administrarea concomitentă de atorvastatină cu ezetimib. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți.

Colestipol: Concentrațiile plasmatică ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi au fost mai mici (cu aproximativ 25%) la administrarea concomitentă de colestipol și atorvastatină. Cu toate acestea, efectele asupra lipidelor au fost mai mari în cazul administrării concomitente de colestipol și atorvastatină, decât în cazul monoterapiei cu oricare dintre cele două medicamente.

Acid fusidic: Riscul de miopatie, inclusiv rbdomioliză, poate crește odată cu administrarea concomitentă de acid fusidic sub formă sistemică și statine. Mecanismul acestei interacțiuni (fie farmacodinamică, fie farmacocinetică sau ambele) este încă necunoscut. S-au raportat cazuri de rbdomioliză (inclusiv decese) la pacienții care au primit această combinație.

Dacă tratamentul cu acid fusidic sub formă sistemică este necesar, tratamentul cu Torvazin Plus trebuie întrerupt pe durata tratamentului cu acid fusidic (vezi de asemenea pct. 4.4).

Colchicină: Cu toate că nu au fost realizate studii de interacțiune cu atorvastatină și colchicină, au fost raportate cazuri de miopatie la administrarea concomitentă de atorvastatină cu colchicină, și trebuie avută în vedere precauție la prescrierea atorvastatinei cu colchicină.

Tabel 1: Efectul administrării concomitente a medicamentelor asupra farmacocineticii atorvastatinei

<u>Medicamentul administrat concomitent și schema terapeutică</u>	Atorvastatină		
	Doză (mg)	Raport de ASC ^{&}	Recomandări clinice [#]
Tipranavir 500 mg de două ori pe zi/ Ritonavir 200 mg de două ori pe zi , 8 zile (zilele 14 - 21)	40 mg în ziua 1, 10 mg în ziua 20	9,4	În cazurile în care administrarea concomitentă cu atorvastatină este necesară, a nu se depăși doza de 10 mg atorvastatină pe zi. Se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Telaprevir 750 mg la 8 ore, 10 zile	20 mg, doză unică	7,9	
Ciclosporină 5,2 mg/kg și zi, doză stabilă	10 mg o dată pe zi, timp de 28 de zile	8,7 ori	
Glecaprevir 400 mg o dată pe zi/ Pibrentasvir 120 mg o dată pe zi, 7 zile	10 mg o dată pe zi timp de 7 zile	8,3	Este contraindicată administrarea concomitentă cu produse care conțin glecaprevir sau pibrentasvir (vezi pct. 4.3).
Lopinavir 400 mg de două ori pe zi / Ritonavir 100 mg de două ori pe zi , 14 zile	20 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	5,9	În cazurile în care administrarea concomitentă cu atorvastatină este necesară, se recomandă utilizarea unor doze de atorvastatină de întreținere mai mici. La doze care depășesc 20 mg atorvastatină, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Claritromicină 500 mg de două ori pe zi , 9 zile	80 mg o dată pe zi, timp de 8 zile	4,5	
Saquinavir 400 mg de două ori pe zi / Ritonavir (300 mg de două ori pe zi de la zilele 5-7, doză crescută până la 400 mg de două ori pe zi în ziua 8), zilele 4-18, 30 minute după administrarea de atorvastatină	40 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	3,9	În cazurile în care administrarea concomitentă cu atorvastatină este necesară, se recomandă utilizarea unor doze de atorvastatină de întreținere mai mici. La doze care depășesc 40 mg atorvastatină, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Darunavir 300 mg de două ori pe zi/ Ritonavir 100 mg de două ori pe zi , 9 zile	10 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	3,4	
Itraconazol 200 mg o dată pe zi , 4 zile	40 mg, doză unică	3,3	
Fosamprenavir 700 mg de două ori pe zi/ Ritonavir 100 mg de două ori pe zi , 14 zile	10 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	2,5	

Fosamprenavir 1400 mg de două ori pe zi , 14 zile	10 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	2,3	
Elbasvir 50 mg o dată pe zi/ Grazoprevir 200 mg o dată pe zi, 13 zile	10 mg doză unică	1,9 5ori	Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească o doză zilnică de 20 mg în timpul administrării concomitente cu medicamente care conțin elbasvir sau grazoprevir.
Nelfinavir 1250 mg de două ori pe zi , 14 zile	10 mg o dată pe zi, timp de 28 zile	1,74	Fără recomandări specifice.
Suc de grepfrut, 240 ml o dată pe zi *	40 mg, doză unică	1,37	Nu este recomandată administrarea concomitentă de cantități mari de suc de grepfrut și atorvastatină.
Diltiazem 240 mg o dată pe zi, 28 de zile	40 mg, doză unică	1,51	După inițierea tratamentului sau după modificarea dozelor de diltiazem, se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți.
Eritromicină 500 mg de patru ori pe zi, 7 zile	10 mg, doză unică	1,33	Se recomandă doze maxime mai mici și monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Amlodipină 10 mg, doză unică	80 mg, doză unică	1,18	Fără recomandări specifice.
Cimetidină 300 mg de patru ori pe zi , 2 săptămâni	10 mg o dată pe zi, timp de 2 săptămâni	1,00	Fără recomandări specifice.
Colestipol 10 g de două ori pe zi, 24 săptămâni	40 mg o dată pe zi, timp de 8 de săptămâni	0,74**	Fără recomandări specifice.
Suspensie antiacidă de hidroxid de magneziu și aluminiu, 30 ml de patru ori pe zi , 17 zile	10 mg o dată pe zi, timp de 15 zile	0,66	Fără recomandări specifice.
Efavirenz 600 mg o dată pe zi, 14 zile	10 mg, timp de 3 zile	0,59	Fără recomandări specifice.
Rifampicină 600 mg o dată pe zi, 7 zile (administrare concomitentă)	40 mg, doză unică	1,12	Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă administrarea simultană de rifampicină și atorvastatină sub monitorizare clinică
Rifampicină 600 mg o dată pe zi, 5 zile (doze separate)	40 mg, doză unică	0,20	
Gemfibrozil 600 mg de două ori pe zi , 7 zile	40 mg doză unică	1,35	Se recomandă o doză inițială mai mică și monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Fenofibrat 160 mg o dată pe zi, 7 zile	40 mg doză unică	1,03	Se recomandă o doză inițială mai mică și monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Boceprevir 800 mg de trei ori pe zi, 7 zile	40 mg doză unică	2,3	Se recomandă o doză inițială mai mică și monitorizarea clinică a acestor pacienți. Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească 20 mg

			în timpul administrării concomitente cu boceprevir.
--	--	--	--

& Reprezintă raportul de tratamente (medicament administrat concomitent plus atorvastatină față de atorvastatină în monoterapie)

Vezi pct. 4.4 și 4.5 pentru relevanța clinică.

* Conține una sau mai multe componente care inhibă izoenzima CYP3A4 și determină creșterea concentrației plasmatice a medicamentului metabolizat prin intermediul izoenzimei CYP3A4. De asemenea, consumul unui pahar cu 240 ml de suc de grepfrut a determinat o descreștere a ASC a metabolitului orto-hidroxic activ cu 20,4%. Cantități crescute de suc de grepfrut (peste 1,2 l zilnic, timp de 5 zile) au determinat creșterea de 2,5 ori a ASC a atorvastatinei și metabolizilor și de 1,3 ori a ASC a inhibitorilor activi ai HMG-CoA reductazei.

** Raport bazat pe o singură probă, prelevată la 8-16 ore după administrarea dozei.

Ezetimib

Antiacide: Administrarea concomitentă de antiacide a scăzut rata absorbției de ezetimib, dar nu a avut niciun efect asupra biodisponibilității acestuia. Această rată de absorbție scăzută nu este considerată semnificativă clinic.

Colestiramină: administrarea concomitentă de colestiramină a redus valorile medii ale ariei de sub curba concentrației în funcție de timp (ASC) pentru ezetimibul total (ezetimib+ezetimib glucuroconjugat) cu aproximativ 55%. Accentuarea reducerii concentrațiilor plasmatice ale lipoproteinelor cu densitate mică ce conțin colesterol (LDL-C) indusă de administrarea concomitentă atorvastatină/ezetimib cu colestiramină poate fi mai redusă din cauza acestei interacțiuni (vezi pct. 4.2).

Ciclosporină: Într-un studiu efectuat la opt pacienți cu transplant renal, cu clearance al creatininei >50 ml/min, tratați cu doză constantă de ciclosporină, administrarea concomitentă a unei singure doze de 10 mg ezetimib a dus la creșterea de 3,4 ori (valori între 2,3-7,9 ori) a ASC medii a ezetimibului, față de o populație de control sănătoasă dintr-un alt studiu (n=17), la care s-a administrat ezetimib în monoterapie. Într-un alt studiu, un pacient cu transplant renal, cu insuficiență renală severă tratat concomitent cu ciclosporină și alte medicamente, a prezentat o expunere la ezetimib total de 12 ori mai mare, în comparație cu grupul de control corespunzător la care s-a administrat ezetimib în monoterapie. Într-un studiu încrucișat cu două faze, efectuat la doisprezece subiecți sănătoși, administrarea zilnică a 20 mg ezetimib pentru o perioadă de 8 zile concomitent cu o doză unică de 100 mg ciclosporină administrată în ziua a 7-a a dus la o creștere medie de 15% a ASC a ciclosporinei (valori care au prezentat scăderi de 10% și creșteri de 51%), față de administrarea în monoterapie a unei doze unice de 100 mg ciclosporină. La pacienții cu transplant renal nu a fost inițiat niciun studiu controlat care să urmărească efectul expunerii la administrarea concomitentă de ezetimib și ciclosporină. Este necesară precauție la inițierea tratamentului cu ezetimib în ceea ce privește stabilirea dozei de ciclosporină. Trebuie monitorizată concentrația ciclosporinei la pacienții care primesc Torvazin Plus și ciclosporină (vezi pct. 4.4).

Fibrați: La pacienții cărora li se administrează fenofibrat în asociere cu ezetimib, medicii trebuie să fie conștienți de riscul posibil de colelitiază și afectare a vezicii biliare (vezi pct. 4.4 și 4.8). Dacă la un pacient căruia i se administrează ezetimib în asociere cu fenofibrat este suspectată colelitiiza, sunt indicate investigații la nivelul vezicii biliare, iar acest tratament trebuie întrerupt (vezi pct. 4.8). Administrarea concomitentă de fenofibrat sau de gemfibrozil a dus la o ușoară creștere a concentrațiilor plasmatice de ezetimib total (aproximativ de 1,5 și, respectiv de 1,7 ori). Nu a fost studiată administrarea de ezetimib în asociere cu alți fibrați. Fibrații pot duce la creșterea excreției de colesterol în bilă, putând duce la apariția colelitiizei. În studiile la animale, ezetimibul a dus uneori la creșterea cantității de colesterol în lichidul biliar din vezica biliară, dar nu la toate speciile studiate (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus riscul litogen asociat cu utilizarea terapeutică de ezetimib.

Efecte ale Torvazin Plus asupra farmacocineticii altor medicamente

Atorvastatină

Digoxină: La administrarea de doze repetate de digoxină cu 10 mg atorvastatină, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale digoxinei au avut o ușoară creștere. Pacienții tratați cu digoxină trebuie monitorizați corespunzător.

Contraceptive orale: Administrarea concomitentă de atorvastatină și contraceptive orale a determinat creșterea concentrației plasmatice de noretindronă și etinilestradiol.

Warfarină: Într-un studiu clinic efectuat la pacienți care urmează un tratament cronic cu warfarină, administrarea concomitentă de atorvastatină, în doză de 80 mg pe zi, cu warfarină, a determinat o scădere ușoară, de aproximativ 1,7 secunde, a timpului de protrombină pe parcursul primelor 4 zile de tratament, cu revenire la valorile normale în decurs de 15 zile de tratament cu atorvastatină. Cu toate că au fost raportate doar cazuri foarte rare de interacțiuni semnificative clinic cu anticoagulante, la pacienții care urmează tratament cu anticoagulante cumarinice, timpul de protrombină trebuie determinat înainte de inițierea administrării de atorvastatină și apoi în mod frecvent în perioada de inițiere a tratamentului, pentru a asigura faptul că nu apar modificări semnificative ale timpului de protrombină. După atingerea unui timp de protrombină stabil, monitorizarea timpului de protrombină poate fi realizată la intervalele de timp recomandate în mod obișnuit la pacienții tratați cu anticoagulante cumarinice. Dacă se modifică doza de atorvastatină sau se întrerupe tratamentul, trebuie repetată aceeași procedură. La pacienții care nu utilizează anticoagulante, tratamentul cu atorvastatină nu a fost asociat cu sângerări sau modificări ale timpului de protrombină.

Tabelul 2: Efectul atorvastatinei asupra farmacocineticii medicamentelor administrate concomitent

Doza de atorvastatină și schema de administrare	Medicament administrat concomitent		
	Medicament/Doză (mg)	Raport de ASC ^{&}	Recomandări clinice
80 mg o dată pe zi, timp de 10 zile	Digoxină 0,25 mg o dată pe zi, 20 de zile	1,15	Pacienții care utilizează digoxină trebuie monitorizați adecvat.
40 mg o dată pe zi, timp de 22 de zile	Contraceptiv oral o dată pe zi, 2 luni - noretindronă 1 mg - etinilestradiolul 35 micrograme	1,28 1,19	Fără recomandări specifice.
80 mg o dată pe zi, timp de 15 zile	* Fenazonă, 600 mg doză unică	1,03	Fără recomandări specifice.
10 mg, doză unică	Tipranavir 500 mg de două ori pe zi/ritonavir 200 mg de două ori pe zi, 7 zile	1,08	Fără recomandări specifice
10 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	Fosamprenavir 1400 mg de două ori pe zi, 14 zile	0,73	Fără recomandări specifice
10 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	Fosamprenavir 700 mg de două ori pe zi/ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 14 zile	0,99	Fără recomandări specifice

[&] Reprezintă raportul de tratamente (medicament administrat concomitent plus atorvastatină față de

atorvastatină în monoterapie).

* Administrarea concomitentă de doze repetate de atorvastatină și fenazonă nu a determinat efecte detectabile sau a determinat puține efecte detectabile asupra clearance-ului fenazonei.

Ezetimib

În studiile preclinice, s-a demonstrat că ezetimibul nu are efect inductor asupra enzimelor citocromului P450, implicate în procesul de metabolizare a medicamentelor. Nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic între ezetimib și alte medicamente cunoscute ca fiind metabolizate prin intermediul citocromilor P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 și 3A4 sau N-acetiltransferazei.

În studiile de interacțiuni clinice, ezetimibul nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii dapsonei, dextrometorfanului, digoxinei, contraceptivelor orale (etinilestradiol și levonorgestrel) glipizidei, tolbutamidei sau midazolamului, atunci când a fost administrat concomitent cu acestea. Cimetidina administrată concomitent cu ezetimibul nu a avut efect asupra biodisponibilității ezetimibului.

Anticoagulante: Într-un studiu efectuat la doisprezece bărbați adulți sănătoși, administrarea concomitentă de ezetimib (10 mg o dată pe zi) nu a avut efect semnificativ asupra biodisponibilității warfarinei sau asupra timpului de protrombină. Cu toate acestea, în experiența de după punerea pe piață, la pacienții care au utilizat ezetimib concomitent cu warfarină sau fluindionă au fost raportate creșteri ale INR. Dacă atorvastatină/ezetimib este administrat concomitent cu warfarină, alt anticoagulant cumarinic, sau fluindionă, trebuie monitorizată adecvat valoarea INR (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente (vezi pct. 4.3).

Sarcina

Torvazin Plus este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Nu sunt disponibile date clinice referitoare la utilizarea atorvastatină/ezetimib în timpul sarcinii.

Atorvastatină

Siguranța administrării la femeile gravide nu a fost determinată. Nu au fost efectuate studii clinice controlate cu atorvastatină la femeile gravide. Au fost înregistrate raportări rare de anomalii congenitale după expunerea intrauterină la inhibitori de HMG-CoA reductază. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Tratamentul cu atorvastatină în timpul sarcinii poate reduce valorile fetale ale mevalonatului, care este un precursor al biosintezei colesterolului. Ateroscleroza este un proces cronic și astfel întreruperea de rutină a medicamentelor hipolipemiente pe parcursul sarcinii ar trebui să aibă un impact scăzut asupra riscurilor pe termen lung asociate hipercolesterolemiei primare.

Din aceste motive, Torvazin Plus nu trebuie utilizat la gravide, femei care încearcă să rămână gravide sau care cred că sunt gravide. Tratamentul cu atorvastatină/ezetimib trebuie întrerupt în timpul sarcinii sau până la confirmarea faptului că femeia nu este gravidă (vezi pct. 4.3).

Ezetimib

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la utilizarea ezetimibului în perioada de sarcină. La animale, studiile cu ezetimib în monoterapie nu au arătat dovezi ale efectelor nocive, directe sau indirecte, asupra sarcinii, dezvoltării embrionare, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Atorvastatină/ezetimib este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Din cauza potențialului de apariție a reacțiilor adverse grave, femeile care utilizează Torvazin Plus nu trebuie să își alăpteze sugarii. La șobolani, concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi sunt similare concentrațiilor din lapte (vezi pct. 5.3). Studiile la șobolani au arătat că ezetimibul este excretat în laptele matern (vezi pct. 5.3). Nu este cunoscut dacă substanțele active din acest medicament sunt excretate în laptele matern la om.

Fertilitatea

Nu există studii privind fertilitatea cu Torvazin Plus.

Atorvastatină

În studii efectuate la animale, atorvastatina nu a avut niciun efect asupra fertilității masculilor sau femelelor (vezi pct. 5.3).

Ezetimib

Ezetimibul nu a avut efect asupra fertilității șobolanilor masculi sau female (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Torvazin Plus are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în cazul conducerii de vehicule sau al folosirii de utilaje, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției amețelilor în timpul tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Clasificarea în funcție de frecvență se face utilizând următoarea convenție: Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), Foarte rare ($< 1/10000$), Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

MedDRA Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	nasofaringită ¹				
Tulburări hematologi ce și limfatice			trombocitopeni e ¹		trombocitopenie ²
Tulburări ale sistemului imunitar	reacții alergice ¹			anafilaxie ¹	reacții de hipersensibilitate incluzând erupții cutanate tranzitorii, urticarie, anafilaxie și angioedem ²
Tulburări metabolice și de nutriție	hiperglicemie ¹	hipoglicemie ¹ , creștere în greutate ¹ , anorexie ^{1,2} scădere a apetitului ²			

Tulburări psihice		coșmaruri ¹ , insomnie ¹			depresie ²
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee ^{1,2}	amețeli ¹ parestezie ^{1,2} , hipoestezie ¹ , disgeuzie ¹ , amnezie ¹	neuropatie periferică ¹		amețeli ² , miastenia gravis
Tulburări oculare		vedere încetoșată ¹	tulburări de vedere ¹		miastenie oculară
Tulburări acustice și vestibulare		tinitus ¹		pierdere a auzului ¹	
Tulburări vasculare		bufeuri ² , hipertensiune arterială ²			
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	durere faringo-laringeală ¹ , epistaxis ¹	tuse ²			dispnee ⁴
Tulburări gastro-intestinale	constipație ¹ , flatulență ^{1,2} , dispepsie ¹ , greață ¹ , diaree ^{1,2} , dureri abdominale ²	vărsături ¹ , durere abdominală superioară și inferioară ¹ , eructație ¹ , pancreatită ¹ , dispepsie ² , boală de reflux gastroesofagian ² , greață ² , xerostomie ² , gastrită ²			pancreatită ² , constipație ²
Tulburări hepatobiliare		hepatită ¹	colestază ¹	insuficiență hepatică ¹	Hepatită ² , colecistită ² , colecistită ² ,
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Urticarie ^{1,3} , prurit ^{1,3} , erupție cutanată tranzitorie ^{1,3} , alopecie ¹	angioedem ¹ , dermatită buloasă incluzând eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică ¹		eritem polimorf ²
Tulburări musculo-scheletice și ale	mialgie ^{1,2} , artralgie ¹ , dureri la nivelul	dureri la nivelul gâtului ^{1,2} , slăbiciune musculară ^{1,2} ,	miopatie ¹ , miozită ¹ , rabdomioliză ² , ruptură	sindrom asemănător lupusului eritematos ¹	miopatie necrotizantă

țesutului conjunctiv	extremităților ¹ , spasme musculare ² , umflare a încheieturilor ¹ , dorsalgie ¹	artralgie ² , spasme musculare ² , dorsalgie ² , dureri la nivelul extremităților ²	musculară ¹ , tendonopatie uneori complicată prin rupturi ¹		mediată imun ¹ , miopatie/rabdomioliză ² (vezi pct. 4.4)
Tulburări ale aparatului genital și sânului				ginecomastie ¹	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	oboseală ²	stare generală de rău ¹ , astenie ^{1,2} , durere toracică ^{1,2} , durere nelocalizată ² , edem periferic ^{1,2} , oboseală ¹ , pirexie ¹			
Investigații diagnostice	valori anormale ale testelor ce investighează funcția hepatică ¹ , valori crescute ale concentrației plasmatică a creatinkinazei ¹ , valori crescute ale concentrației plasmatică a ALT și/sau AST ²	leucocite prezente în urină ¹ , valori crescute ale concentrației plasmatică a creatinkinazei ² , valori crescute ale concentrației plasmatică a gamma-glutamilttransferazei ² , valori anormale ale testelor ce investighează funcția hepatică ²			

¹raportate pentru atorvastatină

²Reacții adverse observate în studiile clinice cu ezetimib (administrat în monoterapie sau în asociere cu o statină) sau raportate pentru ezetimib după punerea pe piață administrat cu sau fără o statină. Următoarele reacții adverse au fost observate cu o incidență mai mare la pacienții tratați cu ezetimib (n=2396) decât la cei la care s-a administrat placebo (n=1159) sau cu o incidență mai mare la pacienții tratați cu ezetimib în asociere cu o statină (n=11308) decât la cei tratați cu statină administrată în monoterapie (n=9361). Reacțiile adverse semnalate după punerea pe piață au fost obținute din rapoarte ce conțin ezetimib fie administrat în monoterapie fie în asociere cu o statină.

Următoarele reacții adverse au fost raportate la administrarea unor statine:

- Disfuncții sexuale
- Cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, în special în cazul unui tratament de lungă durată (vezi pct. 4.4)

- Diabet zaharat: frecvența depinde de prezența sau absența factorilor de risc (concentrația de glucoză în sânge à jeune ≥ 5.6 mmol/l, IMC > 30 kg/m², concentrație crescută a trigliceridelor în sânge, hipertensiune arterială în antecedente).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Torvazin Plus

În caz de supradozaj trebuie luate măsuri simptomatice și de susținere a funcțiilor vitale.

Trebuie monitorizate funcția hepatică și valorile concentrațiilor plasmatice ale CPK.

Atorvastatină

Din cauza legării în proporție mare a atorvastatinei de proteinele plasmatice, hemodializa nu determină o creștere semnificativă a clearance-ului atorvastatinei.

Ezetimib

În studiile clinice, administrarea de ezetimib în doză de 50 mg pe zi la 15 subiecți sănătoși, timp de până la 14 zile sau în doză de 40 mg pe zi la 18 pacienți cu hipercolesterolemie primară, timp de până la 56 de zile, a fost în general bine tolerată.

Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj cu ezetimib; majoritatea nu au fost asociate, însă, cu reacții adverse. Reacțiile adverse raportate nu au fost severe. La animale nu a fost observată toxicitate după administrarea orală de doze unice de ezetimib de 5000 mg/kg la șobolani și șoareci și de 3000 mg/kg la câini.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente hipolipemiante, asocieri de diferite medicamente hipolipemiante
Codul ATC: C10BA05

Torvazin Plus este un medicament care scade concentrația plasmatică a lipidelor prin inhibarea selectivă a absorbției intestinale de colesterol și a sterolilor înrudiți de origine vegetală și inhibă sinteza endogenă de colesterol.

Mecanism de acțiune

Torvazin Plus

Colesterolul plasmatic provine din absorbția intestinală și din sinteza endogenă. Acest medicament conține ezetimib și atorvastatină, două substanțe care scad concentrația plasmatică a lipidelor, cu mecanism de acțiune complementar. Torvazin Plus reduce concentrația plasmatică mare a colesterolului total (C-total), LDL-C, apolipoproteinei B (Apo B), trigliceridelor (TG) și non HDL-C și crește concentrația HDL-C prin inhibare dublă a absorbției și sintezei de colesterol.

Atorvastatină

Atorvastatina este un inhibitor selectiv și competitiv al HMG-CoA reductazei, enzima limitantă de viteză, care convertește 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A la mevalonat, un precursor al sterolilor, incluzând colesterolul. În ficat, trigliceridele și colesterolul sunt încorporate în lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL) și eliberate în plasmă pentru a fi distribuite în țesuturile periferice. Lipoproteinele cu densitate mică (LDL) rezultă din VLDL și sunt apoi catabolizate, în principal, prin receptorii cu afinitate mare pentru LDL (receptor LDL).

Atorvastatina scade valoarea concentrației de colesterol și lipoproteine din plasmă prin inhibarea HMG-CoA-reductazei și, consecutiv, a sintezei colesterolului în ficat și mărește numărul receptorilor LDL din membrana celulară hepatică, astfel încât se accelerează captarea și catabolizarea LDL.

Atorvastatina scade sinteza de LDL și numărul particulelor de LDL. Atorvastatina produce o creștere continuă a activității receptorilor LDL, legată de o schimbare favorabilă a calității particulelor LDL circulante. Atorvastatina este eficientă în scăderea LDL-C la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă, pacienți care în mod normal nu răspund la medicamente hipolipemice.

Într-un studiu privind relația doză-răspuns s-a demonstrat că atorvastatina scade valoarea C total (30%-46%), a LDL-C (41%-61%), a apolipoproteinei B (34%-50%) și a trigliceridelor (14%-33%) și, în același timp, determină în proporții variabile creșterea HDL-C și a apolipoproteinei A1. Aceste rezultate sunt valabile și la pacienții cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, forme non-familiale de hipercolesterolemii, hiperlipidemii mixte, inclusiv la pacienți cu diabet zaharat noninsulino-dependent. S-a dovedit faptul că scăderea C total, LDL-C și apolipoproteinei B reduce riscul de evenimente cardiovasculare și mortalitatea cardiovasculară.

Ezetimib

Ezetimibul inhibă selectiv absorbția intestinală a colesterolului și a sterolilor din plante asociate. Ezetimibul este activ după administrarea pe cale orală și are un mecanism de acțiune ce diferă de cel al altor clase de substanțe hipocolesterolemice (de exemplu, statine, chelatori de acizi biliari [rășini], derivați de acid fibric și stanoli de origine vegetală). Ținta moleculară a ezetimibului este transportorul sterol Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), care este responsabil de absorbția intestinală a colesterolului și fitosterolilor.

Ezetimibul se localizează la nivelul marginii țesutului vilos al intestinului subțire și inhibă absorbția colesterolului, ducând la o scădere a aportului de colesterol absorbit la nivel intestinal către ficat; statinele reduc sinteza hepatică de colesterol și, împreună, aceste mecanisme distincte asigură o reducere complementară a colesterolului. Într-un studiu clinic desfășurat pe o perioadă de 2 săptămâni la 18 pacienți cu hipercolesterolemie, ezetimibul a inhibat absorbția intestinală a colesterolului cu 54%, comparativ cu placebo.

O serie de studii preclinice au fost efectuate pentru a determina selectivitatea ezetimibului pentru inhibarea absorbției colesterolului. Ezetimibul a inhibat absorbția de colesterol marcat cu ¹⁴C, fără a avea niciun efect asupra absorbției trigliceridelor, acizilor grași, acizilor biliari, progesteronului, etinilestradiolului sau vitaminelor liposolubile A și D.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Torvazin Plus la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul hipercolesterolemiei (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Torvazin Plus

S-a demonstrat că acest medicament este bioechivalent cu administrarea concomitentă a dozelor corespunzătoare de ezetimib și atorvastatină comprimate.

Absorbție

Atorvastatină

După administrare orală, atorvastatina este absorbită rapid; concentrația plasmatică maximă (C_{max}) fiind atinsă în decurs de 1 până la 2 ore. Absorbția crește proporțional cu doza de atorvastatină. După administrare orală, comprimatele filmate de atorvastatină au o biodisponibilitate de 95-99%, comparativ cu soluțiile orale. Biodisponibilitatea absolută a atorvastatinei este de aproximativ 12% și disponibilitatea sistemică a activității inhibitorii a HMG-CoA-reductazei este de aproximativ 30%. Disponibilitatea sistemică mică este atribuită clearance-ului presistemic în mucoasa gastro-intestinală și/sau metabolizării în cursul primului pasaj hepatic.

Ezetimib

După administrarea orală, ezetimibul este absorbit rapid și conjugat în proporție considerabilă la un glucuronoconjugat fenolic (ezetimib-glucuronoconjugat) activ din punct de vedere farmacologic. Valoarea medie a concentrațiilor plasmatiche maxime (C_{max}) se atinge în interval de 1-2 ore pentru ezetimib-glucuronoconjugat și de 4-12 ore pentru ezetimib. Biodisponibilitatea absolută a ezetimibului nu poate fi determinată, deoarece substanța este practic insolubilă în mediul apos adecvat formei injectabile.

Administrarea concomitentă cu alimente (mese cu conținut bogat în grăsimi sau mese fără grăsimi) nu a avut efect asupra biodisponibilității orale a ezetimibului comprimate administrat în doză de 10 mg.

Distribuție

Atorvastatină

Volumul mediu de distribuție al atorvastatinei este de aproximativ 381 l. Atorvastatina este legată $\geq 98\%$ de proteinele plasmatiche.

Ezetimib

La om, ezetimibul și ezetimib-glucuronoconjugatul sunt legate în proporție de 99,7% și respectiv între 88-92% de proteinele plasmatiche.

Metabolizare

Atorvastatină

Atorvastatina este metabolizată de citocromul P450 3A4 în derivați orto- și para-hidroxilați și diferiți metaboliți de beta-oxidare. Aparte de alte căi metabolice, acești produși sunt apoi metabolizați prin glucuronidare. *In vitro*, activitatea inhibitorie a HMG-CoA-reductazei de către metaboliții orto- și para-hidroxilați este echivalentă cu cea a atorvastatinei. Aproximativ 70% din activitatea inhibitorie a HMG-CoA-reductazei este atribuită metaboliților săi activi.

Ezetimib

Ezetimibul este metabolizat în primul rând la nivelul intestinului subțire și în ficat prin glucuronoconjugare (o reacție de fază II) și excretat ulterior prin bilă. La toate speciile evaluate s-a observat o metabolizare oxidativă minimă (o reacție de fază I). Principalii compuși derivați din medicament detectați în plasmă sunt ezetimib și ezetimib-glucuronoconjugat, constituind aproximativ 10-20% și respectiv 80-90% din cantitatea totală de medicament din plasmă. Atât ezetimibul, cât și ezetimib-glucuronoconjugatul sunt eliminați lent din plasmă, dovedind existența unui circuit entero-hepatic important. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru ezetimib și ezetimib-glucuronoconjugat este de aproximativ 22 de ore.

Eliminare

Atorvastatină

Atorvastatina este eliminată, în principal, prin bilă după metabolizarea hepatică și/sau extrahepatică. Cu toate acestea, medicamentul nu pare a fi supus unui circuit enterohepatic semnificativ. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare la om este de aproximativ 14 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică al activității inhibitorii a HMG-CoA-reductazei este de aproximativ 20 până la 30 de ore, datorită metaboliților săi activi.

Atorvastatina este substrat al transportorilor hepatici, polipeptidului de transport al anionilor organici 1B1 (OATP1B1) și transportorului 1B3 (OATP1B3). Metaboliții atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1. Atorvastatina este de asemenea identificată ca substrat al transportorilor de eflux de tip glicoproteină-P (P-gp) și proteina de rezistență la cancerul mamar (BCRP), care pot limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei.

Ezetimib

După administrarea orală de ezetimib ¹⁴C (20 mg) la om, cantitatea totală de ezetimib a reprezentat aproximativ 93% din radioactivitatea totală plasmatică. Aproximativ 78% din radioactivitatea administrată s-a regăsit în materiile fecale și 11% din radioactivitatea administrată s-a regăsit în urină, de-a lungul unei perioade de recoltare de 10 zile. După 48 de ore nu au mai fost valori de radioactivitate detectabile în plasmă.

Vârstnici

Atorvastatină

La persoanele vârstnice sănătoase, concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi sunt mai mari decât la tineri, dar efectul asupra lipidelor este comparabil cu cel observat la pacienții tineri.

Ezetimib

La vârstnici (≥65 ani), concentrațiile plasmatice de ezetimib total sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât la tineri (18-45 ani). Efectul de scădere a concentrației plasmatice a LDL-colesterolului și profilul de siguranță sunt comparabile între vârstnicii și tinerii tratați cu ezetimib.

Insuficiență hepatică

Atorvastatină

Concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi sunt crescute marcat (C_{max} de aproximativ 16 ori, ASC de aproximativ 11 ori) la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice generate de alcoolism (clasa B în clasificarea Child-Pugh).

Ezetimib

După administrarea unei doze unice de ezetimib 10 mg, ASC medie pentru ezetimib total a crescut de aproximativ 1,7 ori la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5 sau 6), comparativ cu subiecții sănătoși. Într-un studiu de 14 zile în cadrul căruia s-au administrat doze repetate (10 mg zilnic) la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), ASC medie pentru cantitatea totală de ezetimib a crescut de aproximativ 4 ori în ziua 1 și în ziua 14, în comparație cu subiecții sănătoși. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Din cauza efectelor necunoscute ale expunerii prelungite la ezetimib la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scor Child-Pugh >9), ezetimibul nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență renală

Atorvastatină

Afecțiunile renale nu influențează concentrațiile plasmatice sau efectele hipolipemiente ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi.

Ezetimib

După o singură doză de ezetimib 10 mg administrată la pacienți cu boală renală severă (n = 8; clearance mediu al creatininei ≤30 ml/min/1,73 m²), ASC medie pentru cantitatea totală de ezetimib a crescut de

aproximativ 1,5 ori, în comparație cu subiecții sănătoși (n = 9). Acest rezultat nu este considerat semnificativ clinic. La pacienții cu disfuncție renală nu este necesară ajustarea dozei. În acest studiu, un pacient inclus suplimentar (pacient post-transplant renal tratat cu mai multe medicamente, inclusiv ciclosporină) a prezentat o expunere de 12 ori mai mare la doza de ezetimib.

Sex

Atorvastatină

Concentrațiile atorvastatinei și ale metaboliților săi activi sunt diferite la femei (femei: valori cu aproximativ 20% mai mari pentru C_{max} și cu 10% mai mici pentru ASC) față de bărbați. Aceste diferențe nu au semnificație clinică, rezultând faptul că nu există diferențe clinic semnificative în ceea ce privește efectul asupra lipidelor, la bărbați și femei.

Ezetimib

La femei, concentrațiile plasmatice de ezetimib total sunt ușor mai ridicate (aproximativ 20%) față de bărbați. Efectul de scădere a concentrației plasmatice a LDL-colesterolului și profilul de siguranță sunt comparabile între bărbații și femeile tratate cu ezetimib.

Polimorfism SLOC1B1

Atorvastatină

Captarea hepatică a inhibitorilor de HMG-CoA reductază, incluzând atorvastatina, implică transportorul OATP1B1. La pacienții cu polimorfism SLOC1B1, există un risc de expunere crescută la atorvastatină, care poate duce la un risc crescut de rhabdmioliză (vezi pct. 4.4). Polimorfismul genelor care codifică OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) este asociat cu o expunere (ASC) la atorvastatină de 2,4 ori mai mare decât la persoanele fără acest genotip variant (c.521TT). De asemenea, la acești pacienți, este posibilă o insuficiență genetică a captării hepatice a atorvastatinei. Consecințele posibile asupra eficacității sunt necunoscute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Torvazin Plus

În studiile în care s-a administrat asocierea de ezetimib și statine, efectele toxice observate au fost mai ales cele asociate în mod tipic cu administrarea de statine. Unele dintre efectele toxice au fost mai intense decât cele observate în timpul tratamentului cu statine administrate în monoterapie. Acest fapt este atribuit interacțiunilor farmacocinetice și farmacodinamice în cadrul tratamentului asociat. În studiile clinice nu au apărut astfel de interacțiuni. Miopatiile au apărut la șobolani doar după expunerea la doze care erau de câteva ori mai mari decât dozele terapeutice utilizate la om (de aproximativ 20 de ori valoarea ASC pentru statine și de 500 la 2000 de ori valoarea ASC pentru metaboliții activi).

Într-o serie de teste *in vivo* și *in vitro*, ezetimibul, administrat în monoterapie sau asociat cu statine, nu a prezentat potențial genotoxic. Testele pe termen lung asupra carcinogenității ezetimibului au fost negative. Administrarea asociată de ezetimib cu statine nu a fost teratogenă la șobolan. La femelele gestante de iepure a fost observat un număr redus de malformații scheletale (fuziune a vertebrelor toracice și caudale, număr redus de vertebre caudale).

Atorvastatină

Într-o baterie de 4 teste *in vitro* și o determinare *in vivo*, atorvastatina nu a manifestat potențial mutagen și clastogen. Atorvastatina nu a fost carcinogenă la șobolani dar, la șoareci, doze crescute (care au determinat ASC_{0-24h} de 6-11 ori mai mare decât cea atinsă la om la doza maximă recomandată) au determinat adenoame hepatocelulare la masculi și carcinoame hepatocelulare la femele.

Conform dovezilor din studiile experimentale efectuate la animale, inhibitorii de HMG-CoA pot afecta dezvoltarea embrionilor și feteșilor. La șobolan, iepure și câine, atorvastatina nu a avut niciun efect asupra fertilității și nu a avut efect teratogen; cu toate acestea, la doze toxice materne s-a observat toxicitate fetală la șobolan și iepure. Dezvoltarea puilor de șobolan a fost întârziată și supraviețuirea post natală a fost

redușă, pe parcursul expunerii femelelor la doze crescute de atorvastatină. A fost dovedit transferul placentar la șobolan. La șobolan, concentrațiile plasmatice de atorvastatină sunt similare cu cele din lapte. La om, nu se cunoaște dacă atorvastatina sau metabolizii săi se excretă în lapte.

Ezetimib

Studiile cu doze multiple de ezetimib efectuate la animale nu au identificat organe țintă pentru efecte toxice. La câinii tratați timp de patru săptămâni cu ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg și zi) concentrațiile colesterolului în bila din canalul cistic au crescut cu un indice cuprins între 2,5-3,5. Cu toate acestea, într-un studiu cu durata de un an, la câinii cărora li s-au administrat doze de până la 300 mg/kg și zi nu a fost observată creșterea incidenței litiazei biliare sau alte efecte hepatobiliare. Semnificația acestor date pentru om nu este cunoscută. Nu poate fi exclus riscul litogen asociat cu administrarea în scop terapeutic a ezetimibului.

Testele conventionale *in vivo* și *in vitro* cu ezetimib nu au identificat nicio dovadă a potențialului de genotoxicitate.

Studiile de carcinogenicitate la rozătoare efectuate cu ezetimib nu au arătat o creștere în incidența tumorilor.

Ezetimibul nu a avut efect asupra fertilității la femelele și masculii de șobolan și nici nu s-a demonstrat că ar avea efect teratogen la șobolani sau iepuri, de asemenea, nu a afectat dezvoltarea prenatală sau postnatală. Ezetimibul a traversat bariera placentară la femelele gestante de șobolan și iepure la care s-au administrat doze repetate de 1000 mg/kg și zi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Carbonat de calciu
Hidroxipropilceluloză
Polisorbat 80
Croscarmeloză sodică (SD711)
Sfere de zahăr (conțin sucroză și amidon de porumb)
Talc
Manitol
Celuloză microcristalină
Hidroxipropilceluloză de joasă substituție (L-HPC B1)
Povidonă K-25
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu

Capsula:

Torvazin Plus 10 mg/10 mg capsule:

Cap: Dioxid de titan (E171), Oxid galben de fer (E172), Oxid roșu de fer (E172), Oxid negru de fer (E172), Gelatină
Corp: Dioxid de titan (E171), Oxid galben de fer (E172), Gelatină

Torvazin Plus 20 mg/10 mg capsule:

Cap: Dioxid de titan (E171), Oxid roșu de fer (E172), Gelatină
Corp: Dioxid de titan (E171), Oxid galben de fer (E172), Gelatină

Torvazin Plus 40 mg/10 mg capsule:

Cap: Dioxid de titan (E171), Oxid galben de fer (E172), Oxid roșu de fer (E172), Oxid negru de fer (E172), Gelatină

Corp: Dioxid de titan (E171), Oxid galben de fer (E172), Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original pentru a fi ferit de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere (OPA-Al-PVC//Al) conținând 30, 60, 70, 80, 90, 100 sau 120 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta,
Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12434/2019/01-02-03-04-05-06-07

12435/2019/01-02-03-04-05-06-07

12436/2019/01-02-03-04-05-06-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2023