

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Torvazin Plus, 10 mg +10 mg, kapsułki twarde
Torvazin Plus, 20 mg + 10 mg, kapsułki twarde
Torvazin Plus, 40 mg + 10 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Torvazin Plus, 10 mg +10 mg, kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 10 mg atorwastatyny (w postaci atorwastatyny wapniowej trójwodnej) oraz 10 mg ezetymibu.

Torvazin Plus, 20 mg +10 mg, kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg atorwastatyny (w postaci atorwastatyny wapniowej trójwodnej) oraz 10 mg ezetymibu.

Torvazin Plus, 40 mg +10 mg, kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 40 mg atorwastatyny (w postaci atorwastatyny wapniowej trójwodnej) oraz 10 mg ezetymibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Torvazin Plus, 10 mg +10 mg, kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 13 mg sacharozy.

Torvazin Plus, 20 mg +10 mg, kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 26 mg sacharozy.

Torvazin Plus, 40 mg +10 mg, kapsułki twarde: każda kapsułka zawiera 51,5 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Torvazin Plus, 10 mg +10 mg, kapsułki twarde:

samozamykająca się twarda kapsułka żelatynowa, wielkości 0, z wieczkiem w kolorze karmelowym i korpusem w kolorze żółtym, wypełniona peletkami i jedną tabletką.

Torvazin Plus, 20 mg +10 mg, kapsułki twarde:

samozamykająca się twarda kapsułka żelatynowa, wielkości 0, z wieczkiem w kolorze rudobrazowym i korpusem w kolorze żółtym, wypełniona peletkami i jedną tabletką.

Torvazin Plus, 40 mg +10 mg, kapsułki twarde:

samozamykająca się twarda kapsułka żelatynowa, wielkości 0, z wieczkiem w kolorze ciemnobrazowym i korpusem w kolorze żółtym, wypełniona peletkami i jedną tabletką.

Wypełnienie kapsułki

Peletki Atorvastatin IR:

Peletki o kształcie sferoidalnym

Ezetimibe 10 mg tabletki:

Jedna okrągła, płaska tabletki o ukośnie ściętych brzegach z wygrawerowaną stylizowaną literą E po jednej stronie i wygrawerowaną liczbą 612 po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Torvazin Plus, kapsułki twarde, jest wskazany w uzupełnieniu leczenia dietetycznego jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub złożoną (mieszaną) hiperlipidemią, u których uzyskano odpowiednią kontrolę przy pomocy substancji zawartych w produkcie, podawanych jednocześnie w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę obniżającą stężenie lipidów we krwi i powinien pozostawać na tej diecie w czasie leczenia tym produktem leczniczym.

Zalecana dawka dobową to jedna kapsułka o danej mocy podawana z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Torvazin Plus nie jest odpowiedni do rozpoczynania terapii. Włączanie leczenia lub zmiany w dawkowaniu, jeśli są potrzebne, należy przeprowadzać wyłącznie stosując substancje czynne w postaci oddzielnych leków i dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek można przejść na lek Torvazin Plus.

Równoczesne stosowanie z lekami wiążącymi kwasy żółciowe

Ten produkt leczniczy należy przyjmować albo ≥ 2 godziny przed, albo ≥ 4 godziny po podaniu leku wiążącego kwasy żółciowe.

Równoczesne stosowanie z innymi lekami

U pacjentów przyjmujących leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające elbaswir z grazoprewirem lub letermowir stosowany w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii, jednocześnie z produktem leczniczym Torvazin Plus, dawka tego produktu leczniczego nie powinna przekraczać 20 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Nie zaleca się stosowania atorwastatyny u pacjentów przyjmujących letermowir jednocześnie z cyklosporyną (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby modyfikacji dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Torvazin Plus u dzieci w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 5.1). Nie ma dostępnych danych.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Torvazin Plus u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby modyfikacji dawkowania w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Torvazin Plus można podawać w postaci pojedynczej dawki o dowolnej porze dnia, z jedzeniem lub bez.

4.3 Przeciwwskazania

Lek Torvazin Plus jest przeciwwskazany:

- u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ,
- u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub z utrzymującą się podwyższoną aktywnością aminotransferaz w surowicy krwi niewyjaśnionego pochodzenia, 3-krotnie przekraczającą górną granicę wartości prawidłowych (GGN),
- w ciąży, i w okresie karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym, nie stosujących odpowiednich metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6)
- u pacjentów otrzymujących leki przeciwwirusowe, stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające glekaprewir z pibrentaswirem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Miopatia i (lub) rabdomioliza

Produkt leczniczy Torvazin Plus zawiera atorwastatynę. Atorwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może w rzadkich przypadkach oddziaływać na mięśnie szkieletowe i powodować bóle i stan zapalny mięśni oraz miopatię, która może prowadzić do rabdomiolizy, schorzenia potencjalnie zagrażającego życiu, charakteryzującego się znacznie zwiększoną aktywnością fosfokinazy kreatynowej (CPK) (przekraczającą ponad 10-krotnie GGN), mioglobinemią i mioglobinurią, co może prowadzić do niewydolności nerek.

W kilku przypadkach zaobserwowano, że statyny wywołują miastenie *de novo* lub nasilają już występującą miastenie lub miastenie oczną (patrz punkt 4.8). Jeśli nastąpi nasilenie objawów, należy przerwać stosowanie produktu Torvazin Plus. Odnotowano nawroty choroby po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny.

Po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu zgłaszano przypadki miopatii oraz rabdomiolizy. Większość pacjentów, u których doszło do wystąpienia rabdomiolizy, przyjmowała statyny równocześnie z ezetymibem. Jednak bardzo rzadko zgłaszano występowanie rabdomiolizy w przypadku monoterapii ezetymibem oraz w sytuacji równoczesnego stosowania ezetymibu z innymi produktami, które wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rabdomiolizy.

Przed rozpoczęciem leczenia

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu leczniczego Torvazin Plus pacjentom z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rabdomiolizy. W następujących przypadkach należy oznaczyć aktywność CPK przed rozpoczęciem leczenia:

- zaburzenie czynności nerek,
- niedoczynność tarczycy,
- podawane w wywiadzie lub istniejące w rodzinie przypadki dziedzicznych zaburzeń mięśniowych,
- występujące w wywiadzie toksyczne działanie na mięśnie podczas stosowania statyn lub fibratów,
- występująca w wywiadzie choroba wątroby i (lub) spożywanie znacznych ilości alkoholu,
- w przypadku osób w podeszłym wieku (> 70 lat) należy rozważyć konieczność przeprowadzenia takiego badania w oparciu o występowanie innych czynników predysponujących do rabdomiolizy,
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężeń w osoczu, takie jak interakcje (patrz punkt 4.5) oraz stosowanie w szczególnych grupach pacjentów, w tym subpopulacjach genetycznych (patrz punkt 5.2).

W takich sytuacjach należy rozważyć ryzyko związane z leczeniem w odniesieniu do możliwych korzyści. Zaleca się prowadzenie monitorowania klinicznego.

Jeśli aktywność CPK w punkcie początkowym jest istotnie podwyższona (przekracza > 5-krotnie GGN), nie należy rozpoczynać leczenia.

Pomiar aktywności fosfokinazy kreatynowej

Aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) nie należy oznaczać po intensywnym wysiłku fizycznym ani w przypadku występowania innych możliwych przyczyn zwiększenia aktywności CPK, gdyż te czynniki utrudnią interpretację wyniku badania. Jeśli aktywność CPK w punkcie początkowym jest istotnie podwyższona (przekracza > 5-krotnie GGN), należy wykonać kolejny pomiar po upływie 5–7 dni w celu potwierdzenia wyników.

W trakcie leczenia

- Pacjentów trzeba poinformować o konieczności natychmiastowego zgłaszania wystąpienia bólu, skurczów lub osłabienia mięśni, w szczególności jeśli towarzyszy temu ogólne złe samopoczucie lub gorączka, lub jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe ze strony mięśni utrzymują się po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Torvazin Plus.
- Jeśli takie objawy wystąpią podczas stosowania produktu leczniczego Torvazin Plus, u pacjenta należy oznaczyć aktywność CPK. Jeśli aktywność będzie istotnie zwiększona (przekraczająca > 5-krotnie GGN), należy przerwać leczenie.
- Jeśli objawy ze strony mięśni mają duże nasilenie i powodują codzienny dyskomfort, nawet przy aktywności CPK $\leq$ 5-krotności GGN, należy rozważyć zakończenie leczenia.
- W przypadku ustąpienia objawów i powrotu aktywności CPK do zakresu wartości prawidłowych można rozważyć ponowne rozpoczęcie stosowania atorwastatyny lub wprowadzenie innego produktu zawierającego statynę w najmniejszej dawce, przy jednoczesnym uważnym monitorowaniu.
- Stosowanie produktu leczniczego Torvazin Plus należy przerwać w przypadku wystąpienia istotnego klinicznie zwiększenia aktywności CPK (przekraczającego > 10-krotnie GGN) bądź w sytuacji rozpoznania lub podejrzenia rhabdomiolizy.
- Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. Immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) w trakcie leczenia statynami, w tym atorwastatyną, lub po jego zakończeniu. Cechy klinicznie IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami, obecność przeciwciał przeciwko reduktazie HMG CoA i poprawa po zastosowaniu leków immunosupresyjnych.

Jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi

Ze względu na zawartość atorwastatyny w produkcie leczniczym Torvazin Plus ryzyko rhabdomiolizy jest zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z określonymi produktami leczniczymi, które mogą powodować zwiększenie stężenia atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory cytochromu CYP3A4 lub białek transportowych (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol, letermowir oraz inhibitory proteazy wirusa HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, typranawir z rytonawirem, itp.). Ryzyko wystąpienia miopatii może również zostać zwiększone poprzez równoczesne stosowanie gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) (np. boceprewir, telaprewir, elbaswir z grazoprewirem, ledypaswir z sofosbuwirem), erytromycyny, niacyny lub ezetymibu. Jeśli to możliwe, należy rozważyć inne (niepowodujące interakcji) metody leczenia zamiast stosowania tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.8).

Jeśli równoczesne podawanie tych produktów leczniczych wraz z produktem leczniczym Torvazin Plus jest konieczne, należy dokładnie rozważyć korzyści oraz ryzyko związane z takim leczeniem skojarzonym. W przypadku pacjentów, którzy przyjmują produkty lecznicze powodujące zwiększenie stężenia atorwastatyny w osoczu, zalecana jest mniejsza maksymalna dawka produktu leczniczego Torvazin Plus. Dodatkowo w przypadku silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4 należy rozważyć mniejszą dawkę początkową produktu leczniczego Torvazin Plus. Zaleca się również prowadzenie odpowiedniego monitorowania klinicznego takich pacjentów (patrz punkt 4.5).

Atorwastatyny nie wolno stosować jednocześnie z ogólnoustrojowymi postaciami kwasu fusydowego lub w ciągu 7 dni po zakończeniu leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie statynami należy przerwać na czas leczenia kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (także śmiertelnych) wśród pacjentów leczonych kwasem fusydowym w skojarzeniu ze statynami (patrz punkt 4.5). Pacjentowi należy zalecić, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni, niezwłocznie zgłosił się do lekarza.

Leczenie statynami można wznowić po upływie siedmiu dni od daty podania ostatniej dawki kwasu fusydowego.

W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest przedłużone ogólnoustrojowe podawanie kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Torvazin Plus i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych, pod ścisłym nadzorem lekarza.

Ryzyko miopatii i (lub) rabdomiolizy może się zwiększyć podczas jednoczesnego podawania inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. atorwastatyny) i daptomycyny (patrz punkt 4.5). Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie stosowania produktu leczniczego Torvazin Plus u pacjentów przyjmujących daptomycynę, chyba że korzyści z jednoczesnego podawania przewyższają ryzyko. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, aktywność CK należy mierzyć 2–3 razy w tygodniu i uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiegokolwiek przedmiotowe lub podmiotowe objawy mogące świadczyć o miopatii.

Enzymy wątrobowe

W badaniach z grupą kontrolną, dotyczących równoczesnego podawania, prowadzonych wśród pacjentów otrzymujących ezetymib i atorwastatynę obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz (≥ 3 -krotność GGN) (patrz punkt 4.8).

Badania czynnościowe wątroby należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia, a następnie okresowo powtarzać. W przypadku pacjentów, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe uszkodzenia wątroby, należy przeprowadzić badania czynnościowe wątroby. Pacjenci, u których dojdzie do zwiększenia aktywności aminotransferaz, powinni być pod obserwacją do momentu ustąpienia nieprawidłowości. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz powyżej 3-krotności GGN zalecane jest zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu leczniczego Torvazin Plus.

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu atorwastatyny/ezetymibu u pacjentów nadużywających alkoholu i (lub) z chorobami wątroby w wywiadzie.

Zaburzenie czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Torvazin Plus u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim ze względu na nieznany wpływ zwiększonego narażenia na ezetymib (patrz punkt 5.2).

Fibraty

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności ezetymibu podawanego jednocześnie z fibratami. Jeśli istnieje podejrzenie kamicy żółciowej u pacjenta otrzymującego ezetymib w połączeniu z fenofibratem, wskazane są badania pęcherzyka żółciowego a wymienioną terapię należy przerwać (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Cyklosporyna

Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia atorwastatyną/ezetymibem w trakcie stosowania cyklosporyny. U pacjentów stosujących równocześnie produkt leczniczy Torvazin Plus i cyklosporynę należy monitorować stężenie cyklosporyny (patrz punkt 4.5).

Leki przeciwzakrzepowe

W przypadku włączenia produktu leczniczego Torvazin Plus do leczenia warfaryną, innym lekiem przeciwzakrzepowym z grupy pochodnych kumaryny lub fluindionu należy odpowiednio monitorować wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) (patrz punkt 4.5).

Śródmiąższowa choroba płuc

W przypadku niektórych statyn, w szczególności w sytuacji leczenia długoterminowego, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki śródmiąższowej choroby płuc (patrz punkt 4.8). Do objawów może należeć duszność, nieproduktywny kaszel oraz pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). W przypadku podejrzenia, że u pacjenta doszło do rozwoju śródmiąższowej choroby płuc, leczenie statynami należy przerwać.

Cukrzyca

Istnieją dowody wskazujące na to, że statyny jako grupa leków powodują zwiększenie stężenia glukozy we krwi, a u niektórych pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości może dojść do rozwoju hiperglikemii wymagającej zastosowania odpowiedniego leczenia cukrzycy. Jednak zmniejszenie zagrożenia chorobami naczyniowymi podczas stosowania statyn przewyższa to ryzyko, dlatego nie powinno być ono powodem przerwania leczenia statynami. Pacjentów obciążonych ryzykiem (stężenie glukozy na czczo w przedziale 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie) należy kontrolować klinicznie i monitorować parametry biochemiczne, zgodnie z krajowymi wytycznymi.

Substancje pomocnicze

Ten lek zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Atorwastatyna, składnik produktu leczniczego Torvazin Plus, jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem nośników wątrobowych – polipeptydów 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3) transportujących aniony organiczne. Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest również zidentyfikowanym substratem pomp efluksowych P-glikoproteiny (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP), co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny (patrz punkt 5.2). Równoczesne podawanie produktów leczniczych będących inhibitorami cytochromu CYP3A4 lub białek transportowych może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu i zwiększonego ryzyka miopatii. Ryzyko to może również zwiększyć się podczas równoczesnego podawania atorwastatyny z innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować wystąpienie miopatii, takimi jak pochodne kwasu fibrynowego oraz ezetymib (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Torvazin Plus

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych podczas równoczesnego podawania ezetymibu i atorwastatyny.

Wpływ innych produktów leczniczych na Torvazin Plus

Atorwastatyna

Inhibitory cytochromu CYP3A4: wykazano, że stosowanie silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4 prowadzi do znacznego zwiększenia stężenia atorwastatyny (patrz Tabela 1 oraz szczegółowe informacje poniżej). Należy w miarę możliwości unikać równoczesnego podawania silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4 (np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, styrypentolu, ketokonazolu, worykonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu, niektórych leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu HCV (np. elbaswir z grazoprewirem) oraz inhibitorów proteazy wirusa HIV, w tym rytonawiru, lopinawiru, atazanawiru, indynawiru, darunawiru, itp.). W sytuacjach, w których nie można uniknąć równoczesnego podawania tych leków z atorwastatyną,

należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej oraz maksymalnej dawki atorwastatyny. Zaleca się również prowadzenie odpowiedniego monitorowania klinicznego takich pacjentów (patrz Tabela 1).

Umiarkowane inhibitory cytochromu CYP3A4 (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil i flukonazol) mogą powodować zwiększenie stężenia atorwastatyny w osoczu (patrz Tabela 1). W przypadku leczenia skojarzonego erytromycyną i statynami obserwowano zwiększone ryzyko miopatii. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji, oceniających wpływ amiodaronu lub werapamilu na atorwastatynę. Wiadomo, że zarówno amiodaron, jak i werapamil hamują aktywność cytochromu CYP3A4, a równoczesne podawanie z atorwastatyną może skutkować zwiększonym narażeniem na atorwastatynę. Z tego powodu w przypadku równoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki maksymalnej atorwastatyny. Zaleca się również prowadzenie odpowiedniego monitorowania klinicznego tych pacjentów. Zaleca się prowadzenie odpowiedniego monitorowania klinicznego po rozpoczęciu stosowania inhibitora lub dostosowaniu jego dawki.

Induktory cytochromu P450 3A4: równoczesne podawanie atorwastatyny z induktorami cytochromu P450 3A4 (np. efawirenzem, ryfampicyną, zielem dziurawca zwyczajnego) może prowadzić do zmniejszenia stężeń atorwastatyny w osoczu. Ze względu na podwójny mechanizm interakcji ryfampicyny (indukcja cytochromu P450 3A4 oraz hamowanie aktywności transportera wychwyty OATP1B1 w hepatocytach) zaleca się równoczesne podawanie atorwastatyny z ryfampicyną, ponieważ opóźnione podanie atorwastatyny po zastosowaniu ryfampicyny zostało powiązane z istotnym zmniejszeniem stężeń atorwastatyny w osoczu. Oddziaływanie ryfampicyny na stężenia atorwastatyny w hepatocytach jest jednak nieznane i jeśli nie można uniknąć równoczesnego podawania, pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem skuteczności.

Inhibitory transporterów: inhibitory białek transportowych mogą powodować zwiększenie narażenia układowego na atorwastatynę. Cyklosporyna i letermowir są inhibitorami transporterów biorących udział w procesie rozkładu atorwastatyny, tzn. OATP1B1/1B3, P-gp i BCRP prowadząc do zwiększonej ogólnoustrojowej ekspozycji na atorwastatynę (patrz Tabela 1). Wpływ hamowania transporterów wychwyty wątrobowego na ekspozycję na atorwastatynę w hepatocytach nie jest znany. Jeśli nie można uniknąć równoczesnego podawania, zaleca się zmniejszenie dawki oraz monitorowanie kliniczne pod kątem skuteczności (patrz Tabela 1). Nie zaleca się stosowania atorwastatyny u pacjentów przyjmujących letermowir jednocześnie z cyklosporyną (patrz punkt 4.4).

Gemfibrozyl/pochodne kwasu fibrynowego: stosowanie fibratów w monoterapii wiąże się czasem z występowaniem działań niepożądanych dotyczących mięśni, w tym rhabdomyolizy. Ryzyko ich wystąpienia może zostać zwiększone poprzez równoczesne stosowanie pochodnych kwasu fibrynowego i atorwastatyny. Jeśli nie można uniknąć równoczesnego podawania, należy zastosować najmniejszą dawkę atorwastatyny aby uzyskać efekt terapeutyczny a pacjentów należy odpowiednio monitorować (patrz punkt 4.4).

Ezetymib: stosowanie ezetymibu w monoterapii jest związane z działaniami niepożądanymi związanymi z mięśniami, w tym z rhabdomyolizą. Ryzyko wystąpienia tych działań może być w związku z tym większe podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu i atorwastatyny. Zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjentów.

Kolestypol: stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu były mniejsze (o około 25%) podczas równoczesnego podawania kolestypolu z atorwastatyną. Wpływ na stężenie lipidów był jednak większy w przypadku równoczesnego podawania atorwastatyny i kolestypolu niż kiedy stosowano tylko jedną z tych substancji.

Kwas fusydowy: ryzyko miopatii, w tym rhabdomyolizy może być zwiększone podczas jednoczesnego ogólnoustrojowego podawania kwasu fusydowego ze statynami. Mechanizm tej interakcji (bez względu na to, czy ma ona charakter farmakodynamiczny, czy farmakokinetyczny, czy oba) nie jest

jeszcze znany. Istnieją doniesienia o przypadkach rhabdomyolizy (także śmiertelnych) wśród pacjentów leczonych takim skojarzeniem.

U pacjentów, u których ogólnoustrojowe podawanie kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie produktem leczniczym Torvazin Plus należy przerwać na czas leczenia kwasem fusydowym. Patrz także punkt 4.4.

Kolchicyna: chociaż nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji pomiędzy atorwastatyną i kolchicyną, zgłaszano przypadki miopatii podczas równoczesnego podawania atorwastatyny i kolchicyny. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania atorwastatyny w przypadku stosowania kolchicyny.

Daptomycyna. Zgłaszano przypadki miopatii i (lub) rhabdomyolizy podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. atorwastatyny) z daptomycyną. Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, zaleca się odpowiednią kontrolę kliniczną (patrz punkt 4.4).

Tabela 1: *Wpływ jednocześnie podawanych leków na farmakokinetykę atorwastatyny*

Jednocześnie podawane leki oraz schemat dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Zmiana AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne [#]
Typranawir 500 mg BID/ Rytonawir 200 mg BID, 8 dni (dzień 14 do 21)	40 mg dnia 1, 10 mg dnia 20	9,4	W przypadkach, gdy konieczne jest jednoczesne podawanie atorwastatyny, dobową dawkę atorwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg. Zaleca się monitorowanie kliniczne pacjentów.
Telaprewir 750 mg co 8 godzin, 10 dni	20 mg, SD	7,9	
Cyklosporyna 5,2 mg/kg/doba, stała dawka	10 mg OD przez 28 dni	8,7	
Glekaprewir 400 mg OD + pibrentaswir 120 mg OD, 7dni	10 mg, OD, 7 dni	8,3	Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir lub pibrentaswir (patrz punkt 4.3)
Lopinawir 400 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	20 mg OD przez 4 dni	5,9	W przypadkach, gdy konieczne jest jednoczesne podawanie atorwastatyny, zaleca się zmniejszenie dawki podtrzymującej atorwastatyny. Przy dawkach atorwastatyny przekraczających 20 mg, zaleca się monitorowanie kliniczne pacjentów.
Klarytromycyna 500 mg BID, 9 dni	80 mg OD przez 8 dni	4,5	
Sakwinawir 400 mg BID/ Rytonawir 300 mg BID od dnia 5 do 7, zwiększone do 400 mg BID dnia 8), dni 4 do 18, 30 min po podaniu atorwastatyny	40 mg OD przez 4 dni	3,9	W przypadkach, gdy konieczne jest jednoczesne podawanie atorwastatyny, zaleca się zmniejszenie dawki podtrzymującej atorwastatyny. Przy dawkach atorwastatyny przekraczających 40 mg, zaleca się monitorowanie kliniczne pacjentów.
Darunawir 300 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 9 dni	10 mg OD przez 4 dni	3,4	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	3,3	
Fosamprenawir 700 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	2,5	

Fosamprenawir 1400 mg BID 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	2,3	
Letermowir 480 mg OD, 10 dni	20 mg SD	3,29	Dawka atorwastatyny nie powinna przekraczać dobowej dawki 20 mg podczas jednoczesnego podawania z produktami zawierającymi letermowir.
Elbaswir 50 mg OD + grazoprewir 200 mg OD, 13 dni	10 mg SD	1,95	Nie należy przekraczać dawki dobowej atorwastatyny wynoszącej 20 mg w przypadku równoczesnego podawania z produktami zawierającymi elbaswir lub grazoprewir.
Nelfinawir 1250 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 28 dni	1,74	Brak szczególnych zaleceń.
Sok grejpfrutowy, 240 ml OD*	40 mg SD	1,37	Nie zaleca się jednoczesnego spożywania dużej ilości soku grejpfrutowego i przyjmowania atorwastatyny.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg SD	1,51	Po rozpoczęciu leczenia lub po zmianach dawki diltiazemu, zaleca się prowadzenie odpowiedniego monitorowania klinicznego pacjentów.
Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	10 mg SD	1,33	Zaleca się zmniejszenie dawki maksymalnej oraz monitorowanie kliniczne pacjentów.
Amlodypina 10 mg, dawka pojedyncza	80 mg SD	1,18	Brak szczególnych zaleceń.
Cymetydyna 300 mg QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 2 tygodnie	1,00	Brak szczególnych zaleceń.
Kolestypol 10 g BID, 24 tygodnie	40 mg OD przez 8 tygodni	0,74**	Brak szczególnych zaleceń.
Zawiesina zobojętniająca kwas żołądkowy składająca się z wodorotlenków magnezu i glinu, 30 ml QID, 17 dni	10 mg OD przez 15 dni	0,66	Brak szczególnych zaleceń.
Efawirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg przez 3 dni	0,59	Brak szczególnych zaleceń.
Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (jednoczesne podawanie)	40 mg SD	1,12	Jeżeli nie ma możliwości uniknięcia jednoczesnego podawania, zaleca się podawanie atorwastatyny razem z ryfampicyną w tym samym czasie, z zachowaniem monitorowania klinicznego.
Ryfampicyna 600 mg OD, 5 dni (oddzielne dawkowanie)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni	40 mg SD	1,35	Zaleca się zmniejszenie dawki początkowej oraz monitorowanie kliniczne pacjentów.

Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg SD	1,03	Zaleca się zmniejszenie dawki początkowej oraz monitorowanie kliniczne pacjentów.
Boceprewir 800 mg TID, 7 dni	40 mg SD	2,3	Zalecana jest mniejsza dawka początkowa i monitorowanie kliniczne tych pacjentów. Nie należy przekraczać dawki dobowej atorwastatyny wynoszącej 20 mg w przypadku równoczesnego podawania z boceprewirem.

- & Przedstawia stosunek pomiędzy podawaniem leku jednocześnie z atorwastatyną a atorwastatyną stosowaną w monoterapii.
- # Znaczenie kliniczne - patrz punkty 4.4 i 4.5.
- * Zawiera jeden lub więcej składników, które hamują CYP3A4 i mogą zwiększać stężenie produktów leczniczych w osoczu metabolizowanych przez CYP3A4. Spożycie jednorazowo 240 ml (szklanki) soku grejpfrutowego powodowało zmniejszenie AUC aktywnego ortohydroksylowego metabolitu o 20,4%.
Duże ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l dziennie przez 5 dni) zwiększały 2,5-krotnie AUC dla atorwastatyny oraz 1,3-krotnie AUC dla aktywnych inhibitorów reduktazy HMG-CoA (atorwastatyny i metabolitów).
- ** Stosunek określony na podstawie pojedynczej próbki pobranej 8–16 godzin po podaniu dawki.
OD = raz na dobę; SD = pojedyncza dawka; BID = dwa razy na dobę; TID = trzy razy na dobę QID = cztery razy na dobę

Ezetymib

Leki zobojętniające: równoczesne podawanie leków zobojętniających powodowało zmniejszenie szybkości wchłaniania ezetymibu, nie miało jednak wpływu na jego dostępność biologiczną. Tę zmniejszoną szybkość wchłaniania uznaje się za nieistotną klinicznie.

Kolestyramina: równoczesne podawanie kolestyraminy powodowało zmniejszenie średniej wartości pola powierzchni pod krzywą (AUC) dla ezetymibu całkowitego (ezetymib + glukuronid ezetymibu) o około 55%. Efekt zmniejszenia stężenia cholesterolu w lipoproteinach o małej gęstości (LDL-C) wynikający z dodania atorwastatyny/ezetymibu do kolestyraminy może być osłabiony na skutek tej interakcji (patrz punkt 4.2).

Cyklosporyna: w badaniu przeprowadzonym w grupie ośmiu pacjentów po przeszczepieniu nerki z kliresem kreatyniny > 50 ml/min i przyjmujących stałą dawkę cyklosporyny podanie pojedynczej dawki ezetymibu wynoszącej 10 mg skutkowało 3,4-krotnym zwiększeniem (zakres od 2,3-krotnego do 7,9-krotnego wzrostu) średniej wartości AUC całkowitego ezetymibu w porównaniu ze zdrową populacją kontrolną z innego badania, otrzymującą ezetymib w monoterapii (n = 17). W innym badaniu w przypadku pacjenta po przeszczepieniu nerki z ciężką niewydolnością nerek, otrzymującego cyklosporynę oraz kilka innych produktów leczniczych, całkowite narażenie na ezetymib było 12-krotnie większe w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej otrzymującymi ezetymib w monoterapii. W obejmującym dwa okresy badania prowadzonym w układzie naprzemiennym w grupie dwunastu zdrowych ochotników podawanie codziennie 20 mg ezetymibu przez 8 dni wraz z pojedynczą dawką 100 mg cyklosporyny w dniu 7. skutkowało średnim zwiększeniem wartości AUC cyklosporyny o 15 % (zakres od zmniejszenia o 10 % do zwiększenia o 51 %) w porównaniu z samym podaniem pojedynczej dawki 100 mg cyklosporyny. Nie przeprowadzono badania z grupą kontrolną oceniającego wpływ równoczesnego podawania ezetymibu na narażenie na cyklosporynę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia z użyciem ezetymibu w trakcie stosowania cyklosporyny.

U pacjentów stosujących jednocześnie produkt leczniczy Torvazin Plus i cyklosporynę należy monitorować stężenia cyklosporyny (patrz punkt 4.4).

Fibraty: lekarze powinni pamiętać, że u pacjentów otrzymujących fenofibrat i ezetymib istnieje ryzyko kamicy żółciowej i choroby pęcherzyka żółciowego (patrz punkt 4.4 i 4.8). Jeśli istnieje podejrzenie kamicy żółciowej u pacjenta otrzymującego ezetymib i fenofibrat, wskazane są badania pęcherzyka żółciowego a wymienioną terapię należy przerwać (patrz punkt 4.8). Jednoczesne podawanie fenofibratu lub gemfibrozylu nieznacznie zwiększało całkowite stężenia ezetymibu (odpowiednio o 1,5 i 1,7 razy). Nie badano jednoczesnego stosowania ezetymibu z innymi fibratami. Fibraty mogą zwiększać wydzielanie cholesterolu do żółci, prowadząc do kamicy żółciowej. Czasami w badaniach na zwierzętach ezetymib zwiększał zawartość cholesterolu w żółci w pęcherzyku żółciowym, choć nie u wszystkich gatunków (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju kamicy związanego z terapeutycznym stosowaniem ezetymibu.

Wpływ produktu leczniczego Torvazin Plus na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Atorwastatyna

Digoksyna: podczas jednoczesnego podawania dawek wielokrotnych digoksyny i 10 mg atorwastatyny zaobserwowano niewielkie zwiększenie stężenia digoksyny w stanie stacjonarnym. Należy odpowiednio monitorować pacjentów przyjmujących digoksynę.

Doustne środki antykoncepcyjne: jednoczesne podawanie atorwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych zwiększało stężenie noretyndronu i etynyloestradiolu w osoczu.

Warfaryna: badania kliniczne pacjentów przewlekłe leczonych warfaryną wykazały, że jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę z warfaryną, spowodowało niewielkie skrócenie (o ok. 1,7 sekundy) czasu protrombinowego podczas pierwszych 4 dni przyjmowania obu leków. Czas protrombinowy powracał do normy w ciągu 15 dni leczenia atorwastatyną. Pomimo, że bardzo rzadko obserwowano przypadki klinicznie istotnych interakcji z lekami przeciwzakrzepowymi, zaleca się pomiar czasu protrombinowego przed rozpoczęciem podawania atorwastatyny u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryn oraz powtarzanie odpowiednio często badania w początkowej fazie leczenia w celu upewnienia się, że nie występuje żadna istotna zmiana czasu protrombinowego. Po stwierdzeniu, że czas protrombinowy jest stabilny, badanie należy przeprowadzać ze zwykłą częstością zalecaną dla pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe z grupy kumaryn. W przypadku zmiany dawki lub odstawienia atorwastatyny należy powtórzyć postępowanie opisane powyżej. Nie zaobserwowano krwawienia ani zmian czasu protrombinowego podczas leczenia atorwastatyną u pacjentów nie przyjmujących leków przeciwzakrzepowych.

Tabela 2: *Wpływ atorwastatyny na farmakokinetykę jednocześnie podawanych leków*

Atorwastatyna oraz schemat dawkowania	Jednocześnie podawany lek		
	Lek / Dawka (mg)	Zmiana AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne
80 mg OD przez 10 dni	Digoksyna 0,25 mg OD, 20 dni	1,15	Należy odpowiednio monitorować pacjentów przyjmujących digoksynę.
40 mg OD przez 22 dni	Doustne środki antykoncepcyjne OD, 2 miesiące - noretyndron 1 mg - etynyloestradiol 35 mikrogramów	1,28 1,19	Brak szczególnych zaleceń.
80 mg OD przez 15 dni	* Fenazon, 600 mg SD	1,03	Brak szczególnych zaleceń.

10 mg, SD	Typranawir 500 mg BID/Rytonawir 200 mg BID, 7 dni	1,08	Brak szczególnych zaleceń.
10 mg, OD przez 4 dni	Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	0,73	Brak szczególnych zaleceń.
10 mg, OD przez 4 dni	Fosamprenawir 700 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	0,99	Brak szczególnych zaleceń.

& Przedstawia stosunek pomiędzy jednoczesnym podawaniem leku z atorwastatyną w stosunku do atorwastatyny stosowanej w monoterapii.

* Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek atorwastatyny i fenazonu miało niewielki lub niewykrywalny wpływ na klirens fenazonu.

OD = raz na dobę; SD = pojedyncza dawka; BID = dwa razy na dobę

Ezetymib

W badaniach przedklinicznych wykazano, że ezetymib nie powoduje indukcji enzymów metabolizujących leki, wchodzących w skład cytochromu P450. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie interakcji pomiędzy ezetymibem i lekami metabolizowanymi przez izoenzymy 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, 3A4 cytochromu P450 lub N-acetylotransferazę.

W badaniach dotyczących interakcji klinicznych stwierdzono brak wpływu ezetymibu na farmakokinetykę dapsonu, dekstrometorfanu, digoksyny, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol i lewonogestrel), glipizydu, tolbutamidu lub midazolamu podczas jednoczesnego stosowania tych leków. Cymetydyna podawana jednocześnie z ezetymibem nie miała wpływu na jego biodostępność.

Leki przeciwzakrzepowe: Jednoczesne stosowanie ezetymibu (w dawce 10 mg raz na dobę) nie wykazało istotnego wpływu na biodostępność warfaryny oraz czas protrombinowy w badaniu przeprowadzonym z udziałem 12 zdrowych mężczyzn. Odnotowano jednak zwiększenie Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (INR) u pacjentów przyjmujących ezetymib jednocześnie z warfaryną lub fluindionem. W przypadku stosowania atorwastatyny/ezetymibu w połączeniu z warfaryną, innym kumarynowym środkiem przeciwzakrzepowym lub fluindionem zaleca się monitorowanie wartości INR (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas leczenia atorwastatyną (patrz punkt 4.3).

Ciąża

Torvazin Plus jest przeciwwskazany w czasie ciąży (patrz punkt 4.3). Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania atorwastatyny/ezetymibu w okresie ciąży.

Atorwastatyna

Nie określono bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań klinicznych z grupą kontrolną, dotyczących stosowania atorwastatyny u kobiet w okresie ciąży. Zgłaszano rzadkie przypadki występowania wad rozwojowych po narażeniu wewnątrzmacicznym płodu na inhibitory reduktazy HMG-CoA. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Leczenie kobiet ciężarnych atorwastatyną może zredukować u płodu poziom mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżycą jest procesem przewlekłym i zwykle zaprzestanie

stosowania w trakcie ciąży produktów leczniczych obniżających stężenie lipidów powinno mieć niewielki wpływ na długoterminowe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią.

Dlatego też Torvazin Plus nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży i kobiet, które próbują zajść w ciążę lub podejrzewają, że są w ciąży. Leczenie atorwastatyną/ezetymibem powinno zostać przerwane na czas trwania ciąży lub do momentu ustalenia, że pacjentka nie jest w ciąży (patrz punkt 4.3).

Ezetymib

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania ezetymibu w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące stosowania ezetymibu w monoterapii nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Stosowanie atorwastatyny/ezetymibu jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych kobiety nie powinny karmić piersią w okresie przyjmowania produktu leczniczego Torvazin Plus. U szczurów stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu są zbliżone do stężeń w mleku. W badaniach na szczurach wykazano, że ezetymib przenika do mleka samic (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy składniki czynne tego produktu leczniczego przenikają do mleka kobiecego.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Torvazin Plus na płodność.

Atorwastatyna

W badaniach na zwierzętach atorwastatyna nie miała wpływu na płodność mężczyzn i kobiet (patrz punkt 5.3).

Ezetymib

Ezetymib nie miał wpływu na płodność samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Torvazin Plus wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W trakcie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy jednak wziąć pod uwagę, że zgłaszano występowanie zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczne zestawienie zdarzeń niepożądanych

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych uszeregowano w następujący sposób: Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (nie można oszacować częstości na podstawie dostępnych danych).

Grupa układowo-narządowa wg MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie nosogardzieli ¹				

Zaburzenia krwi i układu limfatycznego			trombocytopenia ¹		trombocytopenia ²
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje uczuleniowe ¹			anafilaksja ¹	nadwrażliwość (w tym wysypka, pokrzywka, anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy) ²
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hiperglikemia ¹	hipoglikemia ¹ zwiększenie masy ciała ¹ , anoreksja ^{1,2} , pogorszenie apetytu			
Zaburzenia psychiczne		koszmary senne ¹ , bezsenność ¹			depresja ²
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy ^{1,2}	zawroty głowy ¹ , parestezje ^{1,2} , hipoestezja ¹ , zaburzenia smaku ¹ , niepamięć	neuropatia obwodowa ¹		zawroty głowy ² miastenia
Zaburzenia oka		niewyraźne widzenie ¹	zaburzenia widzenia ¹		miastenia oczna
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne ¹		utrata słuchu ¹	
Zaburzenia naczyniowe		uderzenia gorąca ² , nadciśnienie ²	zapalenie naczyń krwionośnych		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	ból gardła i krtani ¹ , krwawienie z nosa ¹	kaszel ²			duszność ²
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcia ¹ , wzdęcia z oddawaniem wiatrów ^{1,2} , dyspepsja ¹ , nudności ¹ , biegunka ^{1,2} , bóle brzucha ²	wymioty ¹ , ból w nadbrzuszu i podbrzuszu ¹ , odbijanie się ¹ , zapalenie trzustki ¹ , dyspepsja ² , refluks żołądkowo-przełykowy ² , nudności ² ,			zapalenie trzustki ² , zaparcia ²

		suchość w ustach ² , zapalenie żołądka ²			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zapalenie wątroby ¹	cholestaza ¹	niewydolność wątroby ¹	zapalenie wątroby ² , kamica żółciowa ² , zapalenie pęcherzyka żółciowego ²
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		pokrzywka ^{1,2} , świąd skóry ^{1,2} , wysypka skórna ^{1,2} , łysienie ¹	obrzęk naczyńioru chowy ¹ , pęcherzowe zapalenie skóry, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka ¹ liszajowata reakcja polekowa		rumień wielopostaciowy ²
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni ^{1,2} , bóle stawów ¹ , ból kończyny ¹ , skurcze mięśni ¹ , obrzęk stawów ¹ , ból pleców ¹	ból szyi ^{1,2} , nużliwość mięśni ^{1,2} , ból stawów ² , skurcze mięśni ² , ból pleców ² , ból kończyny ²	miopatia ¹ , zapalenie mięśni ¹ , rabdomioli za ¹ , zerwanie mięśni, tendinopatia czasami powikłana zerwaniem ścięgna ¹	zespół toczniopodobny ¹	immuno zależna miopatia martwicz ¹ , miopatia ¹ , rabdomioliza ² (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				ginekomastia ¹	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie ²	uczucie zmęczenia ¹ , osłabienie ^{1,2} , ból w klatce piersiowej ^{1,2} , ból ² , obrzęki obwodowe ^{1,2} ,			

		zmęczenie ¹ , gorączka ¹			
Badania diagnostyczne	nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby ¹ , zwiększenie aktywności CPK we krwi ¹ , zwiększenie aktywności ALAT i(lub) AspAT ²	obecność białych krwinek w moczu ¹ , zwiększenie aktywności CPK we krwi ² , zwiększenie aktywności gamma- glutamylotransf- erazy ² , nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby ²			

¹ Zgłaszane w związku ze stosowaniem atorwastatyny

² Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych ezetymibu (w monoterapii lub podawanego w skojarzeniu ze statyną) lub ezetymibu zgłoszone w wyniku stosowania po wprowadzeniu do obrotu, podawanego samodzielnie lub w skojarzeniu ze statyną. Działania niepożądane obserwowano u pacjentów leczonych ezetymibem (n = 2 396) i z większą częstością niż w przypadku placebo (n = 1 159) lub u pacjentów leczonych ezetymibem podawanym w skojarzeniu ze statyną (n = 11 308) i z większą częstością niż w przypadku podawania samej statyny (n = 9 361). Działania niepożądane występujące po wprowadzeniu produktu do obrotu uzyskano ze zgłoszeń dotyczących ezetymibu podawanego samodzielnie lub w skojarzeniu ze statyną.

Przy stosowaniu niektórych statyn opisywano następujące zdarzenia niepożądane:

- zaburzenia seksualne
- pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie przy długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4)
- cukrzyca: częstość występowania będzie zależeć od obecności czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie w wywiadzie).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Torvazin Plus

W przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie objawowe, w razie potrzeby należy zastosować leczenie wspomagające. Należy monitorować czynność wątroby oraz aktywność CK w surowicy.

Atorwastatyna

Ze względu na duży stopień wiązania atorwastatyny z białkami osocza hemodializa nie powinna znacząco zwiększać klirensu atorwastatyny.

Ezetymib

W badaniach klinicznych podawanie ezetymibu 15 zdrowym ochotnikom w dawce 50 mg /dobę przez okres do 14 dni lub 18 pacjentom z pierwotną hipercholesterolemią w dawce 40 mg /dobę przez okres do 56 dni było ogólnie dobrze tolerowane.

Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania: większość nie była związana z działaniami niepożądanymi. Zgłoszone działania niepożądane nie były ciężkie. U zwierząt nie zaobserwowano toksyczności po pojedynczych doustnych dawkach ezetymibu 5 000 mg / kg u szczurów i myszy i 3 000 mg / kg u psów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zmniejszające stężenie lipidów, połączenia różnych leków zmniejszających stężenie lipidów, kod ATC: C10BA05

Torvazin Plus to produkt leczniczy zmniejszający stężenie lipidów, który wybiórczo hamuje wchłanianie cholesterolu oraz związanych steroli roślinnych w jelitach, a także hamuje endogenną syntezę cholesterolu.

Mechanizm działania

Torvazin Plus

Za stężenie cholesterolu w osoczu odpowiada wchłanianie w jelitach oraz synteza endogenna. Ten produkt leczniczy zawiera ezetymib i atorwastatynę, dwa związki zmniejszające stężenie lipidów o uzupełniających się mechanizmach działania. Produkt leczniczy Torvazin Plus powoduje obniżenie zwiększonego stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-C, apolipoproteiny B (Apo B), triglicerydów (TG) oraz cholesterolu z lipoprotein o gęstości innej niż duża (nie-HDL-C), a także powoduje zwiększenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C) poprzez podwójne hamowanie wchłaniania i syntezy cholesterolu.

Atorwastatyna

Atorwastatyna jest selektywnym, kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego tempo syntezy cholesterolu, katalizującego przemianę 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu będącego prekursorem steroli, w tym cholesterolu. Triglicerydy i cholesterol w wątrobie są wbudowywane do lipoprotein o bardzo małej gęstości (ang. *very low-density lipoproteins*, VLDL) i uwalniane do osocza w celu transportu do tkanek obwodowych. Z lipoprotein frakcji VLDL powstają lipoproteiny o małej gęstości (LDL), które są głównie katabolizowane za pośrednictwem receptora o wysokim powinowactwie do lipoprotein frakcji LDL (receptora LDL).

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy poprzez hamowanie aktywności reduktazy HMG-CoA, co w efekcie hamuje biosyntezę cholesterolu w wątrobie i prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów, nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm lipoprotein frakcji LDL.

Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie oraz liczbę cząstek lipoprotein frakcji LDL. Jej działanie prowadzi do nasilonego i utrzymującego się zwiększenia aktywności receptora LDL oraz do korzystnych zmian jakościowych krążących cząsteczek lipoprotein frakcji LDL. Atorwastatyna skutecznie zmniejsza stężenie LDL-C u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy zazwyczaj nie reagują na leczenie zmniejszające stężenie lipidów we krwi.

W badaniu oceniającym odpowiedź na dawkę wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego (30-46%), LDL-C (41-61%), apolipoproteiny B (34-50%) oraz triglicerydów (14-33%), prowadząc jednocześnie do zmiennego zwiększenia stężeń HDL-C oraz apolipoproteiny A1. Wyniki te są zbliżone wśród pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, niewystępującymi rodzinnie postaciami hipercholesterolemii oraz mieszaną hiperlipidemią, w tym u pacjentów z cukrzycą nieinsulinozależną.

Zostało udowodnione, że zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i apolipoproteiny B obniża ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i zmniejsza śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Ezetymib

Ezetymib hamuje selektywnie wchłanianie cholesterolu i pokrewnych steroli roślinnych w jelitach. Działa po podaniu doustnym. Jego mechanizm działania jest odmienny od innych grup związków zmniejszających stężenie cholesterolu (np. statyn, leków [żywic] wiążących kwasy żółciowe, pochodnych kwasu fibrynowego oraz stanoli roślinnych). Celem działania ezetymibu na poziomie molekularnym jest transporter steroli, białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), które odgrywa rolę w wychwytywaniu cholesterolu i fitosteroli w jelitach.

Ezetymib wiąże się z rąbkami szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu, co prowadzi do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie. Ze względu na różne mechanizmy działania obu leków w zakresie zmniejszenia stężenia cholesterolu, ich działanie ma charakter komplementarny. W trwającym 2 tygodnie badaniu klinicznym w grupie 18 pacjentów z hipercholesterolemią ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu w jelitach o 54% w porównaniu z placebo.

Przeprowadzono szereg badań przedklinicznych w celu określenia selektywności hamowania wchłaniania cholesterolu przez ezetymib. Ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu znakowanego izotopem węgla C14, nie miał zaś wpływu na wchłanianie triglicerydów, kwasów tłuszczowych, kwasów żółciowych, progesteronu, etynyloestradiolu i rozpuszczalnych w tłuszczach witamin A oraz D.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków zniosła obowiązek przedłożenia wyników badań przedłożenia wyników badań dotyczących leczenia z użyciem produktu leczniczego Torvazin Plus we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z hipercholesterolemią oraz mieszaną hiperlipidemią (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Torvazin Plus

Wykazano, że stosowanie tego produktu leczniczego jest równoważne biologicznie z równoczesnym podawaniem odpowiednich dawek ezetymibu oraz atorwastatyny w tabletkach.

Wchłanianie

Atorwastatyna

Atorwastatyna wchłania się szybko po podaniu doustnym; maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest osiągane w ciągu 1 do 2 godzin. Zakres wchłaniania wzrasta proporcjonalnie do dawki atorwastatyny. Dostępność biologiczna atorwastatyny po przyjęciu tabletek powlekanych wynosi 95-99%

w porównaniu z dostępnością biologiczną roztworów atorwastatyny. Całkowita dostępność biologiczna atorwastatyny wynosi około 12%, a ogólnoustrojowa aktywność hamująca reduktazę HMG-CoA wynosi około 30%. Mała ogólnoustrojowa dostępność jest spowodowana wstępnym klirensiem przez błonę śluzową przewodu pokarmowego i (lub) metabolizmem pierwszego przejścia przez wątrobę.

Ezetymib

Po podaniu doustnym ezetymib jest szybko wchłaniany i w znacznym stopniu sprzęgany do czynnego farmakologicznie glukuronianu fenolowego (glukuronian ezetymibu). Średnie maksymalne stężenia (C_{max}) w osoczu występują w ciągu 1–2 godzin w przypadku glukuronianu ezetymibu lub w ciągu 4–12 godzin w przypadku ezetymibu. Nie można określić bezwzględnej dostępności biologicznej ezetymibu, ponieważ substancja ta jest prawie całkowicie nierozpuszczalna w wodnych roztworach, które mogą być stosowane do wstrzykiwań.

Równoczesne przyjmowanie pokarmów (posiłków o dużej lub małej zawartości tłuszczu) nie ma wpływu na dostępność biologiczną ezetymibu po podaniu doustnym w postaci tabletek 10 mg.

Dystrybucja

Atorwastatyna

Średnia objętość dystrybucji atorwastatyny wynosi około 381 l. Atorwastatyna wiąże się z białkami osocza w $\geq 98\%$.

Ezetymib

Ezetymib oraz glukuronid ezetymibu są wiązane przez białka osocza ludzkiego odpowiednio w 99,7% oraz 88–92%.

Metabolizm

Atorwastatyna

Atorwastatyna jest metabolizowana z udziałem cytochromu P 450 3A4 do pochodnych orto- i para-hydroksylowych oraz różnych produktów beta-oksydacji. Związki te są dalej metabolizowane w wyniku glukuronidacji. Hamowanie *in vitro* reduktazy HMG-CoA przez metabolity orto- i para-hydroksylowe jest równoważne hamowaniu przez atorwastatynę. Około 70% działania hamującego reduktazę HMG-CoA przypisuje się czynnym metabolitom.

Ezetymib

Ezetymib jest metabolizowany przede wszystkim w jelicie cienkim i w wątrobie poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym (reakcja II fazy), a następnie wydalany z żółcią. U wszystkich badanych gatunków zwierząt obserwowano również minimalny metabolizm oksydacyjny (reakcja I fazy). Ezetymib i glukuronian ezetymibu są dwiema głównymi pochodnymi leku wykrywanymi w osoczu. Stanowią one odpowiednio 10–20% oraz 80–90% całkowitego stężenia leku w osoczu. Zarówno ezetymib, jak i glukuronian ezetymibu są powoli eliminowane z osocza. Stwierdzono istotne krążenie jelitowo-wątrobowe tych substancji. Okres półtrwania ezetymibu i glukuronianu ezetymibu wynosi około 22 godziny.

Eliminacja

Atorwastatyna

Po przejściu wątrobowych i (lub) pozawątrobowych przemian metabolicznych atorwastatyna jest wydalana głównie z żółcią. Jednak nie wydaje się, aby lek podlegał efektowi pierwszego przejścia. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji atorwastatyny w osoczu człowieka wynosi około 14 godzin. Z powodu obecności czynnych metabolitów okres półtrwania działania hamującego reduktazę HMG-CoA wynosi około 20–30 godzin.

Atorwastatyna jest substratem transporterów wątrobowych – polipeptydów transportujących aniony organiczne 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest także zidentyfikowanym substratem pomp efluksowych P-glikoproteiny (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP) – co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny.

Ezetymib

Po podaniu doustnym ezetymibu znakowanego izotopem węgla C^{14} (20 mg) ludziom, całkowity ezetymib w osoczu stanowił około 93% całkowitej aktywności promieniotwórczej. W stolcu i w moczu odzyskano odpowiednio około 78% i 11% całkowitej dawki izotopu promieniotwórczego w okresie 10-dniowej zbiórki. Po 48 godzinach od podania nie stwierdzono wykrywalnego poziomu aktywności promieniotwórczej w osoczu.

Osoby w podeszłym wieku

Atorwastatyna

Stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu są wyższe u zdrowych osób w podeszłym wieku, niż u osób młodszych, jednak działanie zmniejszające stężenie lipidów we krwi jest w obu grupach porównywalne.

Ezetymib

Stężenia ezetymibu całkowitego w osoczu są około 2-krotnie większe u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat) niż u osób młodych (18–45 lat). Stopień zmniejszenia stężenia LDL-C oraz profil bezpieczeństwa są porównywalne u osób w podeszłym wieku i młodszych pacjentów leczonych z użyciem ezetymibu.

Zaburzenie czynności wątroby

Atorwastatyna

Stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu są znacznie zwiększone (ok. 16-krotnie w przypadku wartości C_{max} oraz ok. 11-krotnie w przypadku wartości AUC) u pacjentów z uszkodzeniem wątroby wynikającym z przewlekłego nadużywania alkoholu (klasa B w skali Childa-Pugha).

Ezetymib

Po podaniu pojedynczej dawki 10 mg ezetymibu średnia wartość AUC dla ezetymibu całkowitego uległa w przybliżeniu 1,7-krotnemu zwiększeniu w przypadku pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (wynik oceny w skali Childa-Pugha 5 lub 6) w porównaniu z osobami zdrowymi. W trwającym 14 dni badaniu obejmującym podanie kilku dawek (10 mg na dobę) pacjentom z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (wynik oceny w skali Childa-Pugha 7–9) średnia wartość AUC dla ezetymibu całkowitego uległa w przybliżeniu 4-krotnemu zwiększeniu w dniu 1. i dniu 14. w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania ezetymibu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (wynik oceny w skali Childa-Pugha > 9) ze względu na nieznaną wpływ zwiększonego narażenia na ezetymib (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenie czynności nerek

Atorwastatyna

Choroba nerek nie wpływa na stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu ani na ich oddziaływanie na stężenie lipidów.

Ezetymib

Po podaniu pojedynczej dawki 10 mg ezetymibu pacjentom z ciężką chorobą nerek ($n = 8$; średnia wartość $Cl_{kr} \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) średnia wartość AUC dla ezetymibu całkowitego uległa w przybliżeniu 1,5-krotnemu zwiększeniu w porównaniu z osobami zdrowymi ($n = 9$). Wynik ten jest uważany za nieistotny klinicznie. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z niewydolnością nerek.

U dodatkowego pacjenta z tego badania biorącego udział w badaniu (poddanego przeszczepowi nerki i przyjmującego wiele leków, w tym cyklosporynę) stwierdzono 12-krotne zwiększenie ekspozycji na całkowity ezetymib.

Płeć

Atorwastatyna

Stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów u kobiet różni się od stężenia u mężczyzn (stężenie maksymalne w osoczu jest w przybliżeniu 20% większe, zaś AUC jest 10% mniejsze). Różnice te nie mają znaczenia klinicznego, a różnica we wpływie na stężenie lipidów we krwi u kobiet i mężczyzn nie jest istotna.

Ezetymib

U kobiet stwierdzono nieco większe (około 20%) stężenia całkowitego ezetymibu w osoczu niż u mężczyzn. Nie stwierdzono różnic pod względem zmniejszenia stężenia LDL-C i profilu bezpieczeństwa u mężczyzn i kobiet leczonych ezetymibem.

Polimorfizm SLC01B1:

Atorwastatyna

W wychwytywaniu przez wątrobę wszystkich inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyny, bierze udział transporter OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem SLC01B1 występuje ryzyko zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę, co może prowadzić do podwyższonego ryzyka rabdomiolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm w genie kodującym OATP1B1 (SLC01B1 C.521CC) jest związany z 2,4-krotnie wyższą ekspozycją na atorwastatynę (AUC) niż u osób nie będących nosicielami tego wariantu genotypu (c.521TT). U takich pacjentów możliwe jest także wystąpienie genetycznie upośledzonego wychwytu atorwastatyny przez wątrobę. Możliwy wpływ na skuteczność leku jest nieznan.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Torvazin Plus

W badaniach, w których ezetymib stosowany był w skojarzeniu ze statynami, działania toksyczne były zasadniczo typowe jak przy stosowaniu statyn. Niektóre z tych działań były bardziej nasilone niż przy stosowaniu statyn w monoterapii. Efekt ten można przypisać farmakokinetycznym i farmakodynamicznym interakcjom występującym podczas leczenia skojarzonego. W badaniach klinicznych nie obserwowano takich interakcji. Miopatia występowała u szczurów dopiero po podaniu dawek kilkakrotnie większych od dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi (około 20-krotnie większa wartość AUC dla statyn oraz 500 do 2 000 razy większa wartość AUC dla czynnych metabolitów).

W szeregu badań *in vivo* i *in vitro* ezetymib, w połączeniu ze statynami, nie wykazywał działania genotoksycznego. Wyniki badań rakotwórczego działania ezetymibu podczas długotrwałego stosowania były ujemne.

Jednoczesne podawanie ezetymibu i statyn nie miało działania teratogennego u szczurów. U ciężarnych królików obserwowano niewielką liczbę wad układu szkieletowego (zrośnięcie kręgów piersiowych i ogonowych, mniejsza liczba kręgów ogonowych).

Atorwastatyna

Badania atorwastatyny nie wykazały właściwości mutagennych ani klastogennych w zestawie 4 testów *in vitro* i 1 próbie *in vivo*. Badania na szczurach nie wykazały rakotwórczego działania atorwastatyny, jednakże duże dawki podawane myszom (odpowiadające 6 -11 razy większej wartości AUC_{0-24h} w porównaniu do wartości osiąganych u ludzi przy największej zalecanej dawce) wywołały gruczolaki wątrobowokomórkowe u samców oraz nowotwory wątrobowokomórkowe u samic.

Badania eksperymentalne na zwierzętach wykazały, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój embrionów i płodów. Atorwastatyna podawana szczurom, królikom i psom nie miała wpływu na płodność i nie była teratogenna. Jednakże, zauważono szkodliwy wpływ na rozwój płodu u szczurów i królików w przypadku zastosowania dawek toksycznych u matek. U szczurów po zastosowaniu dużych dawek atorwastatyny u matek obserwowano opóźniony rozwój potomstwa oraz zmniejszenie przeżywalności poporodowej. W badaniach na szczurach wykazano, że atorwastatyna przenika przez barierę łożyskową oraz, że jej stężenie w osoczu jest zbliżone do stężenia w mleku. Nie ma danych na temat przenikania atorwastatyny ani jej metabolitów do mleka ludzkiego.

Ezetymib

Badania na zwierzętach dotyczące toksycznego działania wielokrotnych dawek ezetymibu nie wskazały na istnienie narządu narażonego na takie działanie. U psów, którym podawano ezetymib przez cztery tygodnie ($\geq 0,03$ mg/kg na dobę) stwierdzono zwiększenie stężenia cholesterolu w żółci znajdującej się w pęcherzyku żółciowym o 2,5 do 3,5 razy. W trwającym rok badaniu prowadzonym u psów otrzymujących lek w dawkach do 300 mg/kg/dobę nie stwierdzono jednak zwiększenia częstości występowania kamicy żółciowej lub innego oddziaływania na wątrobę i drogi żółciowe. Nie wiadomo, czy wyniki tych badań mają jakieś odniesienie do ludzi. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju kamieni żółciowych podczas leczenia ezetymibem.

Konwencjonalne testy *in vivo* i *in vitro* z ezetymibem nie wykazały żadnych dowodów na działanie genotoksyczne.

Długoterminowe badania rakotwórczości ezetymibu u gryzoni nie wykazały zwiększenia częstości występowania nowotworów.

Ezetymib nie miał wpływu na płodność samic i samców szczurów, jak również nie działał teratogennie na szczury czy króliki, nie miał też wpływu na rozwój prenatalny lub postnatalny. Ezetymib przenikał przez barierę łożyskową u ciężarnych szczurów i królików podczas stosowania wielokrotnych dawek po 1 000 mg/kg/dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Wapnia węglan
Hydroksypropyloceluloza
Polisorbat 80
Kroscarmeloza sodowa
Sacharoza, ziarenka (sacharoza i skrobia kukurydziana)
Talk
Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Powidon (K-25)
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki:

Torvazin Plus, 10 mg +10 mg, kapsułki twarde:

Wieczko: tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172), żelaza tlenek czarny (E 172), żelatyna

Korpus: tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), żelatyna

Torvazin Plus, 20 mg +10 mg, kapsułki twarde:

Wieczko: tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172), żelatyna

Korpus: tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), żelatyna

Torvazin Plus, 40 mg +10 mg, kapsułki twarde:

Wieczko: tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172), żelaza tlenek czarny (E 172), żelatyna

Korpus: tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku: 30, 60, 70, 80, 90, 100 i 120 kapsulek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38
1106 Budapest
Węgry

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25859, 25860, 25861

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.05.2020

Data przedłużenia pozwolenia: 29.05.2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.09.2024