

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Торвазин Плюс 10 mg/10 mg твърди капсули
Торвазин Плюс 20 mg/10 mg твърди капсули
Торвазин Плюс 40 mg/10 mg твърди капсули

Torvazin Plus 10 mg/10 mg hard capsules
Torvazin Plus 20 mg/10 mg hard capsules
Torvazin Plus 40 mg/10 mg hard capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20210297/98/99
Разрешение №	BG/MA/MP - 63205-07/31-07-2023
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Торвазин Плюс 10 mg/10 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 10 mg of аторвастатин (*atorvastatin*) (като аторвастатин калций трихидрат) и 10 mg езетимиб (*ezetimibe*).

Торвазин Плюс 20 mg/10 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 20 mg of аторвастатин (*atorvastatin*) (като аторвастатин калций трихидрат) и 10 mg езетимиб (*ezetimibe*).

Торвазин Плюс 40 mg/10 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 40 mg of аторвастатин (*atorvastatin*) (като аторвастатин калций трихидрат) и 10 mg езетимиб (*ezetimibe*).

Помощно вещество с известно действие

Торвазин Плюс 10 mg/10 mg твърди капсули: всяка капсула съдържа 13 mg захароза.

Торвазин Плюс 20 mg/10 mg твърди капсули: всяка капсула съдържа 26 mg захароза.

Торвазин Плюс 40 mg/10 mg твърди капсули: всяка капсула съдържа 51.5 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули, твърди

Торвазин Плюс 10 mg/10 mg твърди капсули:

Твърда желатинова капсула, без обозначения, самозатваряща се, размер 0, с карамелено на цвят капаче и жълто тяло, съдържаща пелети и една таблетка.

Торвазин Плюс 20 mg/10 mg твърди капсули:

Твърда желатинова капсула, без обозначения, самозатваряща се, размер 0, с червеникаво-кафяво на цвят капаче и жълто тяло, съдържаща пелети и една таблетка.

Торвазин Плюс 40 mg/10 mg твърди капсули:

Твърда желатинова капсула, без обозначения, самозатваряща се, размер 0, с тъмно кафяво на цвят капаче и жълто тяло, съдържаща пелети и една таблетка.

Пълнеж на капсулата



Аторвастатин IR пелети:
Пелети в сферична форма

Езетимиб 10 mg таблетка:

Една кръгла, плоска таблетка със скосени ръбове, със стилизиран надпис „E“ от едната страна и „612“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Торвазин Плюс твърди капсули е показан като добавка към диетата за лечение на първична хиперхолестеролемия като заместващо лечение при възрастни пациенти, адекватно контролирани от отделните вещества, приемани едновременно в същите дози като тези на фиксираната комбинация, но като отделни продукти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Пациентът трябва да е на подходяща диета за понижаване на липидите и трябва да продължи тази диета по време на лечението с този лекарствен продукт.

Препоръчителната дневна доза е една капсула от дадената концентрация, със или без храна.

Торвазин Плюс не е подходящ за начално лечение. Започване на лечение или корекция на дозата, ако е необходимо, следва да се извършва само с монокомпонентни продукти, и след определяне на подходящите дози, ако е възможно да се премине към фиксираната комбинация с подходяща концентрация.

Едновременно приложение със секвестранти на жлъчните киселини

Лекарственият продукт трябва да се приема или ≥ 2 часа преди или ≥ 4 часа след приложение на секвестрант на жлъчните киселини.

Едновременно приложение с други лекарства

При пациенти, приемащи антивирусни средства за лечение на хепатит С елбасвир/гразопревир или летермовир за профилактика на цитомегаловирусна инфекция едновременно с Торвазин Плюс, дозата на аторвастатин в този лекарствен продукт не трябва да надвишава 20 mg/ден (вж. точки 4.4 и 4.5).

Употребата на аторвастатин не се препоръчва при пациенти, приемащи летермовир едновременно с циклоспорин (вж. точки 4.4 и 4.5).

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Торвазин Плюс при деца и юноши под 18 години не са установени (вж. точка 5.1). Липсват данни.



Чернодробно увреждане

Торвазин Плюс трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2). Този лекарствен продукт е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

За перорално приложение.

Торвазин Плюс може да се прилага като единична доза по всяко време на деня, със или без храна.

4.3 Противопоказания

Торвазин Плюс е противопоказан:

- при пациенти със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- при пациенти с активно чернодробно заболяване или неизяснено персистиращо повишение на серумните трансаминази, надвишаващо 3 пъти горната граница на нормата (ГН).
- по време на бременност, кърмене и при жени с детороден потенциал, които не използват подходящ метод на контрацепция (вж. точка 4.6).
- при пациенти, лекувани с антивирусните средства глекапревир/пибрентасвир за лечение на хепатит С.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миопатия/Рабдомиолиза

Торвазин Плюс съдържа аторвастатин. Аторвастатин, като други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, в редки случаи може да засегне скелетните мускули и да причини миалгия, миозит и миопатия, която може да прогресира до рабдомиолиза, потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се със значително повишаване на нивата на креатинфосфокиназата (КФК) (>10 пъти ГН), миоглобинемия и миоглобинурия, които може да доведат до бъбречна недостатъчност.

В няколко случая се съобщава, че статините индуцират *de novo* или влошават вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приложението на Торвазин плюс трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

В постмаркетингов опит с езетимиб са били докладвани случаи на миопатия и рабдомиолиза. Повечето пациенти, при които се е развила рабдомиолиза, са приемали статин едновременно с езетимиб. Рабдомиолиза обаче е била докладвана много рядко при монотерапия с езетимиб и много рядко при добавяне на езетимиб към други продукти, за които е известно, че повишават риска от рабдомиолиза.

Преди началото на лечението

Торвазин Плюс трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори към рабдомиолиза. Нивото на КФК трябва да бъде измерено преди началото на лечението в следните ситуации:

- бъбречно увреждане
- хипотиреоидизъм
- индивидуална или фамилна анамнеза за наследствени мускулни нарушения



- предхождаща анамнеза за мускулна токсичност при използването на статин или фибрат
- предхождаща анамнеза на чернодробно заболяване и/или когато са консумирани значителни количества алкохол
- при пациенти в старческа възраст (възраст >70 години), необходимостта от такива мерки трябва да се обмисли в зависимост от наличието на други предразполагащи фактори за рабдомиолиза
- ситуации, при които може да възникне повишаване на плазмените нива, като взаимодействия (вж. точка 4.5) и специални популации, включително и генетични субпопулации (вж. точка 5.2)

При такива ситуации, рискът от провеждане на лечение трябва да се оценява спрямо вероятните благоприятни резултати, като се препоръчва клинично проследяване.

Ако стойностите на КФК са значително повишени (>5 пъти ГН) в началото, не трябва да се започва лечение.

Определяне на креатинфосфокиназата

Креатинфосфокиназата (КФК) не трябва да се определя след тежки физически натоварвания или при наличието на други вероятни алтернативни причини за повишение на КФК, тъй като в тези случаи интерпретацията на установените стойности е затруднена.

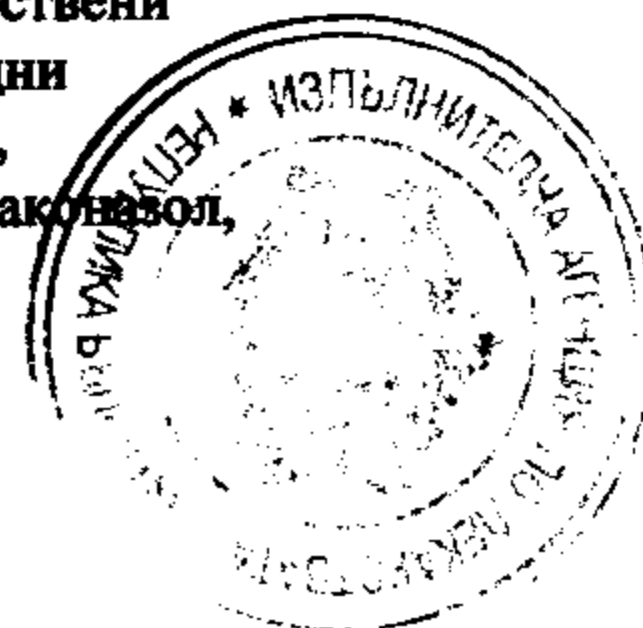
Ако изходните стойности на КФК са значително повишени (>5 пъти ГН), определянето на стойностите следва да бъде повторено в рамките на 5 до 7 дни по-късно за потвърждение на получените резултати.

По време на лечението

- Пациентите трябва да бъдат уведомени, че е необходимо незабавно да съобщават за всяка болка в мускулите, крампи или слабост, особено ако са придружени от неразположение или висока температура.
- Ако по време на лечение на пациент с Торвазин Плюс се появят такива симптоми, неговите нива на КФК трябва да бъдат измерени. Ако се установи, че тези нива са значително повишени (>5 пъти ГН), лечението трябва да бъде прекратено.
- Ако мускулните симптоми са сериозни и причиняват ежедневно дискомфорт, дори и стойностите на КФК да са завишени до ≤ 5 пъти ГН, трябва да се обмисли прекратяване на лечението.
- При изчезване на симптомите и нормализиране на стойностите на КФК, може да се започне отново лечение с аторвастатин или с друг лекарствен продукт, който съдържа статин, като се стартира с най-ниската доза и при стриктно проследяване.
- Лечението с Торвазин Плюс трябва да се преустанови, ако се появи клинично значимо повишаване на стойностите на КФК (>10 пъти ГН) или ако е диагностицирана или подозирана рабдомиолиза.
- По време на или след лечение с някои статини е имало много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ). Клинично ИМНМ се характеризира с персистираща проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатин киназата, които персistirат въпреки прекратяването на лечението със статини, положителни анти-НMG CoA редуктазни антитела и подобрение с имunosупресивни средства.

Едновременно лечение с други лекарствени продукти

Поради наличието на аторвастатин като компонент на Торвазин Плюс, рискът от рабдомиолиза е повишен, когато този лекарствен продукт се прилага едновременно с определени лекарствени продукти, които може да повишат плазмената концентрация на аторвастатин, като мощни инхибитори на CYP3A4 или транспортни протени (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол,



летермовир и HIV протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и др.). Рискът от миопатия също може да бъде повишен при едновременната употреба с гемфиброзил и други производни на фибринова киселина, антивирусни средства за лечение на хепатит С (HCV) (напр. боцепревир, телапревир, елбасвир/гразопревир, ледипасвир/софосбувир), еритромицин, ниацин или езетимиб. Ако е възможно, трябва да се обмислят алтернативни (невзаимодействащи) терапии вместо тези лекарствени продукти. (Вж. точка 4.8.)

В случаите, когато едновременното приложение на тези лекарствени продукти с Торвазин Плюс е наложително, ползата и рискът от едновременно лечение трябва внимателно да се обмисли. Когато пациенти приемат лекарствени продукти, които повишават плазмената концентрация на аторвастатин, се препоръчва по-ниската максимална доза Торвазин Плюс. В допълнение, в случай на мощни СYP3A4 инхибитори, по-ниската начална доза на аторвастатин трябва да се обмисли и се препоръчва подходящо клинично проследяване на тези пациенти (вж. точка 4.5).

Аторвастатин не трябва да се прилага едновременно с фузидова киселина за системно приложение или в рамките на 7 дни след преустановяване на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които системната употреба на фузидова киселина е крайно необходима, лечението със статин трябва да се преустанови по време на лечението с фузидова киселина. При пациенти, приемащи фузидова киселина и статини в комбинация, са съобщавани случаи на рабдомиолиза (включително някои с фатален изход) (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да потърсят медицинска помощ, ако изпитат някакви симптоми на мускулна слабост, болка или болезненост.

Лечението със статин може да бъде възстановено седем дни след последната доза на фузидова киселина.

В редки случаи, когато се налага продължителна системна употреба на фузидова киселина, напр. за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно приложение на Торвазин Плюс с фузидова киселина трябва да се обмисли за всеки конкретен случай поотделно под стриктно лекарско наблюдение.

Чернодробни ензими

При контролирани изпитвания за комбинирана терапия при пациенти, получаващи езетимиб и статин, е било наблюдавано последващо повишаване на стойностите на трансaminaзите (≥ 3 пъти ГН) (вж. точка 4.8).

Трябва да се извършват чернодробни функционални тестове преди започване на лечението и периодично след това. Пациенти, които развият някакви признаци или симптоми, предполагащи увреждане на черния дроб трябва да проведат чернодробни функционални тестове. Пациенти, при които се повишават стойностите на трансaminaзите трябва да бъдат проследявани до изчезване на отклонението (отклонения). В случай, че повишаването на трансaminaзите над 3 пъти ГН персистира, се препоръчва намаляване на дозата или прекратяване на Торвазин Плюс.

Този лекарствен продукт трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които консумират значителни количества алкохол и/или имат предхождащо чернодробно заболяване.

Чернодробно увреждане

Поради неизвестни ефекти при продължителна експозиция на езетимиб при пациенти с умерена или тежка по степен чернодробно увреждане, Торвазин Плюс не се препоръчва (вж. точка 5.2).

Фибрати

Безопасността и ефикасността на езетимиб приложен едновременно с фибрати не са установени. При съмнения за холелитиаза при пациенти, приемащи, приемащи езетимиб и фенофибрат, са



показани изследвания на жлъчния мехур и това лечение трябва да бъде преустановено (вж. точки 4.5 и 4.8).

Циклоспорин

Необходимо е повишено внимание при започване на лечението с този лекарствен продукт при определяне на циклоспорин. Концентрациите на циклоспорин трябва да бъдат проследявани при пациенти, приемащи Торвазин Плюс и циклоспорин (вж. точка 4.5).

Антикоагуланти

Ако Торвазин Плюс се прибави към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, международното нормализирано съотношение (INR) трябва да бъде контролирано по подходящ начин (вж. точка 4.5).

Интерстициална белодробна болест

Има съобщения за изолирани случаи на интерстициална белодробна болест при приложение на някои статини, особено при продължително лечение (вж. точка 4.8). Клиничните прояви могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло и треска). Ако има подозрение, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, лечението със статин трябва да се преустанови.

Захарен диабет

Някои доказателства предполагат, че статините като клас повишават кръвната глюкоза и при някои пациенти с висок риск за развитие на диабет в бъдеще, могат да доведат до такова ниво на хипергликемия, при което е подходящо прилагане на редовната грижа при диабет. Този риск, обаче се надделява от понижаването на съдовия риск със статини и следователно не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статини. Рисковите пациенти (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/L, индекс на телесна маса (BMI) > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат проследявани както клинично, така и биохимично, според националните ръководства.

Захароза и натрий

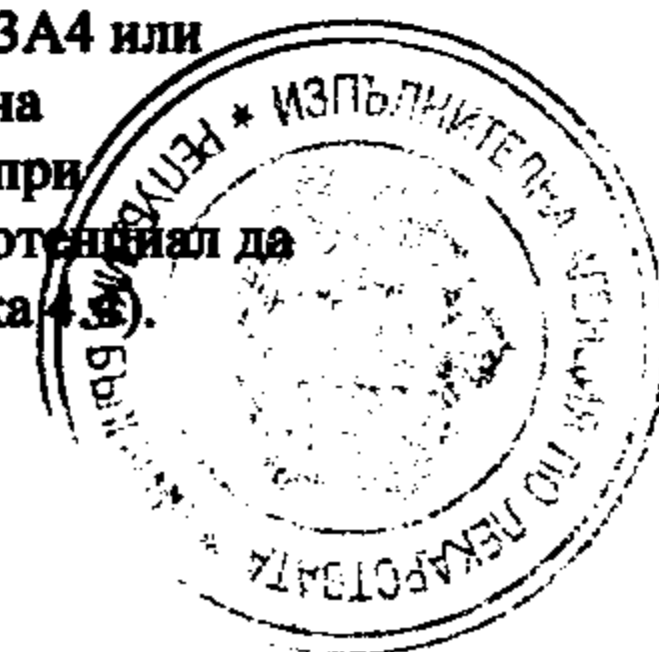
Този лекарствен продукт съдържа захароза като захарни сфери. Всяка капсула Торвазин Плюс 10 mg/10 mg съдържа 13 mg захароза, всяка капсула от 20 mg/10 mg съдържа 26 mg захароза и всяка капсула от 40 mg/10 mg съдържа 51,5 mg захароза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. по същество не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Аторвастатин, компонент на Торвазин Плюс, се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на чернодробните транспортери, органичния анион-транспортиращ полипептид 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3) транспортер. Метаболити на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Аторвастатин е идентифициран също като субстрат на ефлуксните транспортери P-гликопротеин (P-gp) и протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP), които може да ограничат интестиналната абсорбция и билиарния клирънс на аторвастатин (вж. точка 5.2). Едновременното приложение на лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 или транспортни протеини, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът също така може да бъде повишен при едновременна употреба на аторвастатин с други лекарствени продукти, които имат потенциал да предизвикат миопатия, като производни на фибринова киселина и езетимиб (вж. точка 4.5).



Фармакокинетични взаимодействия

Торвазин Плюс

Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия, когато езетимиб е едновременно приложен с аторвастатин.

Ефекти на други лекарствени продукти върху Торвазин Плюс

Аторвастатин

Инхибитори на CYP3A4: Има данни, че мощните инхибитори на CYP3A4 водят до значително повишени концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1 и подробната информация по-долу). Едновременното прилагане на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, някои антивирусни средства, използвани за лечение на вируса на хепатит С (HCV) (напр. елбасвир/гразопревир) и HIV-протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.) по възможност трябва да се избягва. В случаи, когато не може да се избегне едновременното прилагане на тези лекарствени продукти с аторвастатин, трябва да се обмислят по-ниски начална и максимална дози на аторвастатин, и се препоръчва подходящо клинично проследяване на пациента (вж. Таблица 1).

Умерените инхибитори на CYP3A4 (напр. еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могат да повишат плазмените концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1). Наблюдаван е повишен риск от миопатия при употреба на еритромицин в комбинация със статини. Не са провеждани проучвания на взаимодействията, които да оценят ефектите на амиодарон или верапамил върху аторвастатин. Известно е, че амиодарон и верапамил инхибират активността на CYP3A4 и едновременното прилагане с аторвастатин може да доведе до повишена експозиция на аторвастатин. Поради това, при едновременна употреба с умерени инхибитори на CYP3A4, трябва да се обсъди по-ниска максимална доза на аторвастатин и да се проведе подходящо клинично проследяване на пациента. Клинично проследяване се препоръчва както при започване на терапията, така и при последваща промяна в дозата на инхибитора.

Индуктори на цитохром P450 3A4: Едновременното приложение на аторвастатин с индуктори на цитохром P450 3A4 (напр. ефавиренц, рифампицин, жълт кантарион) може да доведе до променливо намаляване на плазмените концентрации на аторвастатин. Поради механизма за двойно взаимодействие на рифампицин (индукция на цитохром P450 3A4 и инхибиране на транспортера на хепатоцитното захващане OATP1B1) се препоръчва едновременно прилагане на аторвастатин с рифампицин, тъй като по-късното приложение на аторвастатин след приложение на рифампицин е свързано със значително намаляване на плазмените концентрации на аторвастатин. Влиянието на рифампицин върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите, обаче е неизвестно и ако едновременното приложение не може да се избегне, пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно за ефикасност.

Инхибитори на транспортерите: Инхибиторите на транспортните протеини могат да увеличат системната експозиция на аторвастатин. Циклоспорин и летермовир са инхибитори на транспортери, участващи в разпределянето на аторвастатин, т.е. OATP1B1/1B3, P-gp и BCRP което води до повишена системна експозиция на аторвастатин (вж. Таблица 1). Ефектът от инхибирането на транспортерите на хепатоцитното захващане върху концентрацията на аторвастатин в хепатоцитите е неизвестен. Ако едновременното прилагане не може да се избегне се препоръчва понижаване на дозата и клинично наблюдение на ефектите (вж. Таблица 1). Употребата на аторвастатин не се препоръчва при пациенти, приемащи летермовир едновременно с циклоспорин (вж. точка 4.4).



Гемфиброзил / производни на фибринова киселина: Самостоятелната употреба на фибрати се свързва понякога със събития, свързани с мускулите, включително рабдомиолиза. Рискът от тези събития може да бъде повишен при едновременна употреба на производни на фибриновата киселина и аторвастатин. Ако едновременното прилагане не може да се избегне, трябва да се прилага най-ниската терапевтична доза аторвастатин и пациентите да се мониторираат внимателно (вж. точка 4.4).

Езетимиб: Употребата на езетимиб самостоятелно се свързва с мускулно-свързани събития, включително рабдомиолиза. Следователно рискът от тези събития може да бъде повишен от едновременната употреба на езетимиб и аторвастатин. Препоръчва се подходящо клинично проследяване при тези пациенти.

Колестипол: Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са пониски (приблизително с 25%), когато колестипол се прилага едновременно с аторвастатин. Липидните ефекти обаче са по-големи, когато аторвастатин и колестипол се прилагат едновременно, отколкото, когато при самостоятелно приложение на всеки от лекарствените продукти.

Фузидова киселина: Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се повиши при едновременното приложение на фузидова киселина за системно приложение и статини. Механизмът на това взаимодействие (дали е фармакодинамичен или фармакокинетичен, или и двете) все още не е известен. При пациенти, приемащи тази комбинация, са съобщавани случаи на рабдомиолиза (включително някои с фатален изход). Ако се налага лечение с фузидова киселина за системно приложение, лечението с Торвазин Плюс трябва да бъде прекратено по време на лечението с фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.

Колхицин: Въпреки че не са провеждани проучвания на взаимодействията на аторвастатин и колхицин, съобщавани са случаи на миопатия при едновременно приложение на аторвастатин с колхицин и трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се предписва аторвастатин с колхицин.

Таблица 1: Ефект на едновременно приложение на лекарствени продукти върху фармакокинетиката на аторвастатин

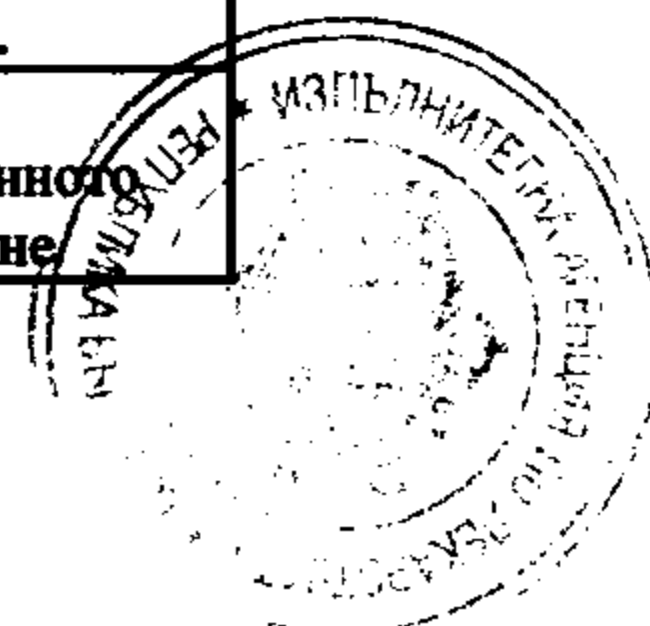
Едновременно приложение на лекарствен продукт и дозов режим	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Промяна в AUC*	Клинична препоръка [#]
Типранавир 500 mg два пъти дневно/ Ритонавир 200 mg два пъти дневно, 8 дни (от ден 14 до 21)	40 mg на ден 1, 10 mg на ден 20	9,4	В случаите, в които е необходимо едновременно приложение с аторвастатин не трябва да се надвишава 10 mg аторвастатин дневно. Препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти
Телапревир 750 mg през 8 часа, 10 дни	20 mg, еднократна доза	7,9	
Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, постоянна доза	10 mg веднъж дневно за 28 дни	8,7	



Глекапревир 400 mg веднъж дневно/ Пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	10 mg веднъж дневно за 7 дни	8,3	Едновременно приложение с продукти, съдържащи глекапревир или пибрентасвир е противопоказано (вж. точка 4.3).
Лопинавир 400 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	20 mg веднъж дневно за 4 дни	5,9	В случаите, когато е необходимо едновременно прилагане с аторвастатин, се препоръчват по-ниски поддържащи дози на аторвастатин. При дози на аторвастатин надвишаващи 20 mg, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно, 9 дни	80 mg веднъж дневно за 8 дни	4,5	
Саквинавир 400 mg два пъти дневно/ Ритонавир 300 mg два пъти дневно от дни 5-7, повишен до 400 mg два пъти дневно на ден 8), дни 4-18, 30 min след дозата на аторвастатин	40 mg веднъж дневно за 4 дни	3,9	В случаите, когато е необходимо едновременно прилагане с аторвастатин, се препоръчват по-ниски поддържащи дози на аторвастатин. При дози на аторвастатин надвишаващи 40 mg, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Дарунавир 300 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 9 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	3,4	
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 4 дни	40 mg еднократна доза	3,3	
Фозампренавир 700 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	2,5	Дозата на аторвастатин не трябва да надвишава дневната доза от 20 mg по време на едновременно приложение
Фозампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	2,3	
Летермовир 480 mg веднъж дневно, 10 дни	20 mg еднократна доза	3,29	



			продукти, съдържащи летермовир.
Елбасвир 50 mg веднъж дневно/ Гразопревир 200 mg веднъж дневно, 13 дни	10 mg еднократна доза	1,95	Дозата на аторвастатин не трябва да надвишава 20 mg дневно по време на съвместното приложение с продукти, съдържащи елбасвир или гразопревир.
Нелфинавир 1250 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 28 дни	1,74	Няма специални препоръки.
Сок от грейпфрут, 240 mL веднъж дневно*	40 mg еднократна доза	1,37	Не се препоръчва едновременния прием на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин.
Дилтиазем 240 mg веднъж дневно, 28 дни	40 mg еднократна доза	1,51	След започване на терапията или след промяна на дозировката на дилтиазем, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	10 mg еднократна доза	1,33	Препоръчва се пониска максимална доза и клинично проследяване на пациентите.
Амлодипин 10 mg, еднократна доза	80 mg еднократна доза	1,18	Няма специални препоръки.
Циметидин 300 mg четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 2 седмици	1,00	Няма специални препоръки.
Колестипол 10 g два пъти дневно, 24 седмици	40 mg веднъж дневно за 8 седмици	0,74**	Няма специални препоръки.
Антиацидна суспензия от магнезиев и алуминиев хидроксида, 30 mL четири пъти дневно, 17 дни	10 mg веднъж дневно за 15 дни	0,66	Няма специални препоръки.
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg за 3 дни	0,59	Няма специални препоръки.
Рифампин 600 mg веднъж дневно, 7 дни (едновременно приложен)	40 mg еднократна доза	1,12	Ако едновременно прилагане не



Рифампин 600 mg веднъж дневно, 5 дни (дозите са разделени)	40 mg еднократна доза	0,20	може да се избегне, се препоръчва клинично проследяване при едновременно прилагане на аторвастатин и рифампин.
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	1,35	Препоръчва се пониска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти.
Фенофибрат 160 mg веднъж дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	1,03	Препоръчва се пониска доза и клинично проследяване на тези пациенти.
Боцепревир 800 mg три пъти дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	2,3	Препоръчва се пониска начална доза и клинично проследяване при тези пациенти. Дозата на аторвастатин не трябва да превишава дневната доза от 20 mg при едновременно прилагане с боцепревир.

- * Представя съотношението на лечението (едновременно приложение на аторвастатин с друго лекарство и приложението на аторвастатин самостоятелно).
- * Вж. точки 4.4 и 4.5 относно клиничната значимост.
- * Съдържа една или повече съставки, които инхибират CYP3A4 и могат да повишат плазмените концентрации на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP3A4. Приемът на една чаша 240 mL сок от грейпфрут също води до понижаване на AUC от 20,4% за активния ортохидроксид метаболит. Големи количества сок от грейпфрут (над 1,2 L дневно за 5 дни) повишава AUC на аторвастатин 2,5 пъти и AUC на активните съставки (аторвастатин и метаболити) на инхибитори на HMG-CoA редуктаза 1,3 пъти.
- ** Съотношение въз основа на единична проба, взета 8-16 часа след дозата.

Езетимиб

Антиациди: Едновременното приложение на антиациди понижава степента на абсорбция на езетимиб, но не оказва влияние на бионаличността на езетимиб. Това понижаване на степента на абсорбция не се счита за клинично значимо.



Холестирамин: Едновременното приложение на холестирамин намалява средната площ под кривата (AUC) на общия езетимиб (езетимиб + езетимиб глюкуронид) приблизително с 55%. Допълнителното понижаване на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C), дължащо се на добавянето на този лекарствен продукт към холестирамин, може да бъде намалено от това взаимодействие (вж. точка 4.2).

Циклоспорин: При проучване с осем пациента след бъбречна трансплантация и креатининов клирънс > 50 mL/min с постоянна доза циклоспорин, еднократна доза езетимиб от 10 mg е довела до 3,4 пъти (в граници от 2,3 до 7,9 пъти) увеличаване на средната AUC за общия езетимиб в сравнение със стойностите при контролната група от здрави индивиди, приемащи само езетимиб при друго проучване (n = 17). В друго проучване, пациенти с бъбречна трансплантация и тежка бъбречна недостатъчност, приемащи циклоспорин и множество други лекарства, е била установена 12 пъти по-висока експозиция на общия езетимиб в сравнение с контролната група, приемаща само езетимиб. В едно двупериодично кръстосано проучване при дванадесет здрави доброволци, прилагането на 20 mg езетимиб дневно за 8 дни с еднократна доза от 100 mg циклоспорин на 7-ия ден, е довело до средно 15% увеличение на AUC на циклоспорин (в граници 10% намаляване до 51% увеличаване) в сравнение с еднократна доза от 100 mg циклоспорин, приложена самостоятелно. Контролирано проучване върху ефекта от едновременно приложение на езетимиб върху експозицията на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация не е провеждано. Необходимо е повишено внимание при започване на езетимиб при определяне на циклоспорин. Концентрациите на циклоспорин трябва да бъдат проследявани при пациенти, приемащи Торвазин Плюс и циклоспорин (вж. точка 4.4).

Фибрати: При пациенти, приемащи фенофибрат и езетимиб, лекарите трябва да бъдат наясно с възможния риск от развитие на холелитиаза и заболявания на жлъчния мехур (вж. точки 4.4 и 4.8). При съмнения за холелитиаза при пациенти, приемащи езетимиб и фенофибрат, е показано да се изследва жлъчния мехур, като това лечение трябва да бъде прекратено (вж. точка 4.8). Едновременната употреба на фенофибрат или гемфиброзил слабо увеличава общата концентрация на езетимиб (съответно приблизително 1,5 и 1,7 пъти). Едновременната употреба на езетимиб и други фибрати не е проучвана. Фибратите могат да увеличат екскрецията на холестерола в жлъчката, което води до развитието на холелитиаза. При проучвания с животни езетимиб понякога повишава холестерола в жлъчката на жлъчния мехур, но не при всички биологични видове (вж. точка 5.3). Литогенен риск, свързан с терапевтичната употреба на езетимиб, не може да бъде изключен.

Влияние на Торвазин Плюс върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Аторвастатин

Дигоксин: При многократно приложение на дигоксин едновременно с 10 mg аторвастатин, равновесната концентрация в плазмата на дигоксин се повишава слабо. Пациенти, приемащи дигоксин, трябва да бъдат внимателно проследявани.

Перорални контрацептиви: Едновременното приложение на аторвастатин с перорален контрацептив води до повишение в плазмените концентрации на норетистерон и етинилестрадиол.

Варфарин: В клинично проучване при пациенти, получаващи продължителна терапия с варфарин, едновременното приложение на аторвастатин 80 mg дневно с варфарин причинява леко намаление от 1,7 секунди на протромбиновото време през първите 4 дни на дозиране, което се връща към нормалното в рамките на 15 дни от лечението с аторвастатин. Въпреки че много рядко са съобщавани клинично значими взаимодействия с антикоагуланти, протромбиновото време трябва да се определи преди започване на аторвастатин при пациенти, получаващи кумаринови антикоагуланти и достатъчно често в началото на терапията, за да се гарантира, че не възниква



значителна промяна в протромбиновото време. Когато се документира стабилно протромбиново време, то може да бъде мониторирано на интервали, което обикновено се препоръчва при пациенти на кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на аторвастатин е променена или преустановена, същата процедура трябва да бъде повторена. Терапията с аторвастатин не се свързва с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

Таблица 2: Ефект на аторвастатин върху фармакокинетиката на едновременно приложени лекарствени продукти

Аторвастатин и схема на дозиране	Едновременно приложен лекарствен продукт		
	Лекарствен продукт/Доза (mg)	Промяна в AUC ^a	Клинична препоръка
80 mg веднъж дневно за 10 дни	Дигоксин 0,25 mg веднъж дневно, 20 дни	1,15	Пациенти, приемащи дигоксин, трябва да бъдат внимателно проследявани.
40 mg веднъж дневно за 22 дни	Перорален контрацептив веднъж дневно, 2 месеца - норетистерон 1 mg - етинилестрадиол 35 микрограма	1,28 1,19	Няма специални препоръки.
80 mg веднъж дневно за 15 дни	* Феназон, 600 mg еднократна доза	1,03	Няма специални препоръки.
10 mg, еднократна доза	Типранавир 500 mg два пъти дневно/ритонавир 200 mg два пъти дневно, 7 дни	1,08	Няма специални препоръки.
10 mg, веднъж дневно за 4 дни	Фозампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	0,73	Няма специални препоръки
10 mg, веднъж дневно за 4 дни	Фозампренавир 700 mg два пъти дневно/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	0,99	Няма специални препоръки.

^a Представя лечение (едновременно приложение на друго лекарство плюс аторвастатин в сравнение с приложение на аторвастатин самостоятелно).

* Едновременното прилагане на многократни дози аторвастатин и феназон показват малък или недоловим ефект върху клирънса на феназон.

Езетимиб

В предклинични проучвания е установено, че езетимиб не индуцира метаболизиращите лекарства ензими от групата на цитохром P450. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между езетимиб и лекарства, за които е известно, че се метаболизират от цитохромите P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансферазата.

В клинични проучвания за оценка на лекарствените взаимодействия езетимиб не оказва въздействие върху фармакокинетиката на дапсон, декстрометорфан, дигоксин, орални контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел), глипизид, толбутамид или мидазолам при едновременното им приложение.

Циметидин, приложен с езетимиб, не повлиява на бионаличността на езетимиб.



Антикоагуланти: В едно проучване с участието на дванадесет здрави индивида от мъжки пол едновременно приложение на езетимиб (10 mg веднъж дневно) няма значителен ефект върху бионаличността на варфарин и протромбиновото време. Все пак след пускане на пазара са докладвани случаи на повишаване на стойността на международното нормализирано отношение (INR) при пациенти, при които езетимиб е добавен към варфарин или флуиндион. Ако този лекарствен продукт бъде прибавен към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, по подходящ начин трябва да се контролира адекватно стойността на международното нормализирано отношение (INR) (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да прилагат подходящи контрацептивни мерки по време на лечението (вж. точка 4.3).

Бременност

Торвазин Плюс е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Няма налични клинични данни относно употребата на този лекарствен продукт по време на бременност.

Аторвастатин

Безопасността при бременни жени не е установена. Не са провеждани контролирани клинични проучвания с аторвастатин при бременни жени. Рядко са получавани съобщения за вродени аномалии след вътрематочна експозиция на HMG-CoA-редуктазни инхибитори. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Лечението на майката с аторвастатин може да понижи феталните нива на мевалонат, който е прекурсор на холестероловия биосинтез. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено прекратяването на липидопонижаващия лекарствен продукт по време на бременност би трябвало да има малък ефект по отношение на дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия.

По тези причини, Торвазин Плюс трябва да се прилага при жени, които са бременни, опитват се да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението с този лекарствен продукт трябва да се преустанови за периода на бременността или докато се установи липса на бременност (вж. точка 4.3).

Езетимиб

Няма налични клинични данни относно употребата на езетимиб по време на бременност.

Кърмене

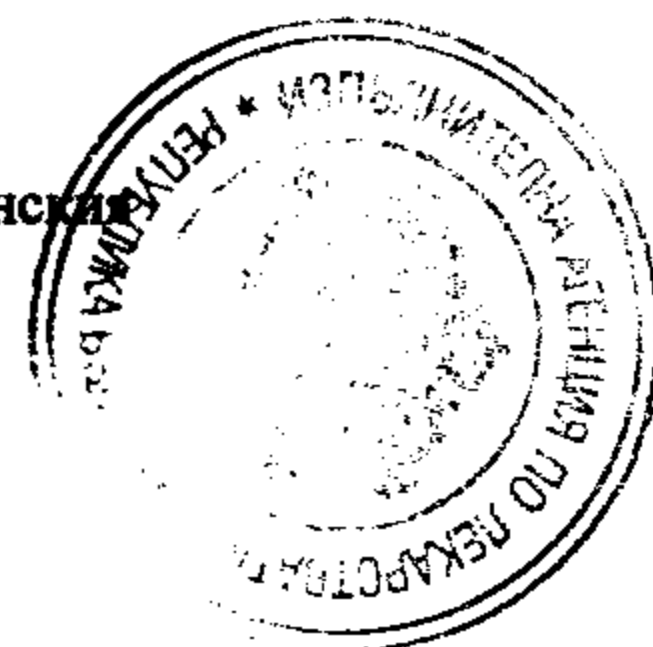
Този лекарствен продукт е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3). Поради вероятността от сериозни нежелани реакции, жени приемачи Торвазин Плюс не трябва да кърмят своите бебета. При плъхове, плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са сходни с тези в млякото. Изследванията на плъхове показват, че езетимиб се отделя с кърмата. Не е известно дали активните съставки на този лекарствен продукт преминават в кърмата при хора.

Фертилитет

Няма проведени проучвания за ефектите на Торвазин Плюс върху фертилитета.

Аторвастатин

Проучванията при животни не показват влияние на аторвастатин върху мъжкия или женския фертилитет.



Езетимиб

Езетимиб не е имал ефект върху фертилитета при мъжки и женски пътхове.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

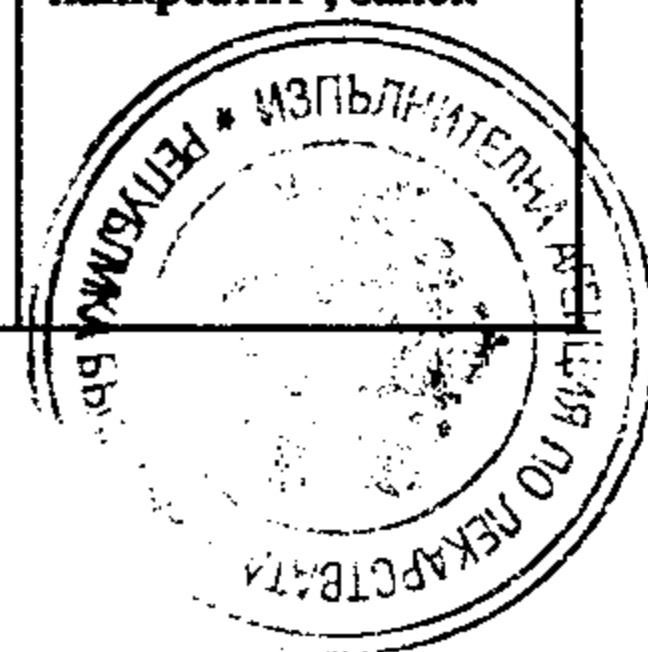
Торвазин Плюс не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при управление на превозни средства или работа с машини, трябва да се има предвид, че по време на лечението може да се появи световъртеж.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

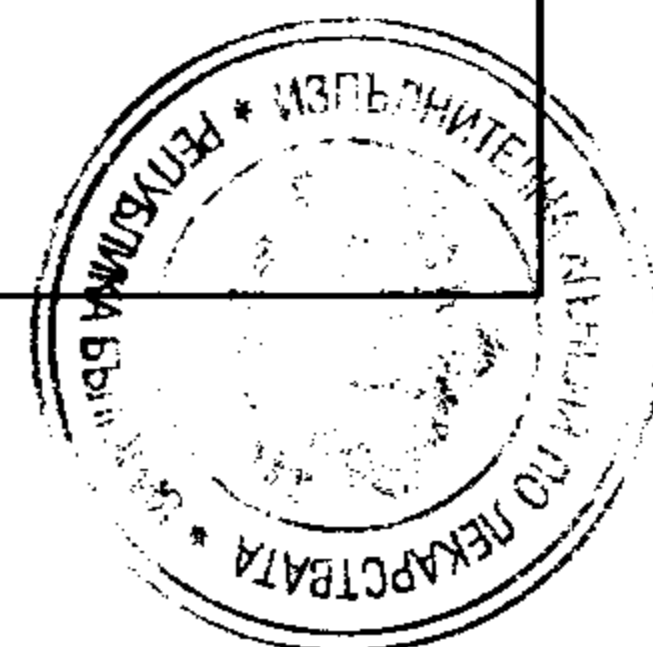
Табличен списък на нежеланите реакции

Честотите се определят както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни).

Системо-органен клас по MedDRA	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	назофарингит ¹				
Нарушения на кръвта и лимфната система			тромбоцитопения ¹		тромбоцитопения ²
Нарушения на имунната система	алергични реакции ¹			анафилаксия ¹	свръхчувствителност, включително обрив, уртикария, анафилаксия и ангиоедем ²
Нарушения на метаболизма и храненето	хипергликемия ¹	хипогликемия ¹ , покачване на теллото ¹ , анорексия ^{1,2}			
Психични нарушения		кошмари ¹ , безсъние ¹			депресия ²
Нарушения на нервната система	главоболие ^{1,2}	замаяност ¹ , парестезия ^{1,2} , хипоестезия ¹ , дисгеузия ¹ , амнезия ¹	периферна невропатия ¹		замаяност ² , миастения гравис
Нарушения на очите		замъглено зрение ¹	зрителни нарушения ¹		очна миастения
Нарушения на ухото и лабиринта		шум в ушите ¹		загуба на слуха ¹	
Съдови нарушения		горещи вълни ² , хипертония ²			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	фаринго-ларингеална болка ¹ , епистаксис ¹	кашлица ²			диспнея ²
Стомашно-чревни нарушения	запек ¹ , флатуленция ^{1,2} , диспепсия ¹ , гадене ¹ , диария ^{1,2} , болка в корема ²	повръщане ¹ , болка в горната и долната част на корема ¹ , оригване ¹ ,			панкреатит ² , запек ²



		панкреатит ¹ , диспепсия ² , гастро-езофагеална рефлуксна болест ² , гадене ² , сухота в устата ² , гастрит ²			
Хепатобиларни нарушения		хепатит ¹	холелитиаза ¹	чернодробна недостатъчност ¹	хепатит ² , холелитиаза ² , холецистит ²
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		уртикария ^{1,2} , пруритус ^{1,2} , кожен обрив ^{1,2} , алоpecia ¹	ангионевротичен оток ¹ , булезен дерматит, включително мултиформен еритем, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза ¹		еритема мултиформе ²
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия ^{1,2} , артралгия ¹ , болка в крайниците ¹ , мускулни спазми ¹ , подуване на ставите ¹ , болки в гърба ¹	болка във врата ^{1,2} , мускулна слабост ^{1,2} , артралгия ² , мускулни спазми ² , болка в гърба ² , болка в крайниците ²	миопатия ¹ , миозит ¹ , рабдомиолиза ¹ , руптура на мускула ¹ , тендинопатия, понякога усложнена от разкъсване ¹	лупус-подобен синдром ¹	Имуномедирана некротизираща миопатия ¹ , миопатия/рабдомиолиза ² (вж. точка 4.4)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				гинекомастия ¹	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора ²	неразположение ¹ , астения ^{1,2} , болка в гърдите ^{1,2} , болка ² , периферен оток ^{1,2} , умора ¹ , пирексия ¹			
Изследвания	отклонения в изследвания на чернодробната функция ¹ , повишени нива на креатинкиназа в кръвта ¹ , повишаване на АЛАТ и/или АСАТ ²	Положителна урина за бели кръвни клетки ¹ , повишени нива на креатинкиназа в кръвта ² , повишаване на гама-глутамил-трансфераза ² , отклонения в изследванията на			



		чернодробната функция ²			
--	--	------------------------------------	--	--	--

¹ Съобщено при аторвастатин

² Нежелани реакции, наблюдавани при клинични проучвания на езетимиб (като монотерапия или едновременно прилаган със статин) или в доклади за езетимиб при постмаркетинговата употреба самостоятелно или със статин. Нежеланите реакции са наблюдавани при пациенти, лекувани с езетимиб (n = 2 396) и с по-висока честота от плацебо (n = 1 159) или при пациенти, лекувани с езетимиб, едновременно прилаган със статин (n = 11 308) и с по-висока честота в сравнение със статин, прилаган самостоятелно (n = 9 361). Постмаркетинговите нежелани реакции са получени от доклади, съдържащи езетимиб, прилаган самостоятелно или със статин.

Следните нежелани реакции са съобщени при някои статини:

- сексуална дисфункция
- изключителна случай на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.4)
- захарен диабет: честотата ще зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (кръвна захар на гладно $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², повишени триглицериди, анамнеза за хипертония)

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Торвазин Плюс

В случай на предозиране трябва да се предприемат симптоматични и поддържащи мерки. Трябва да се направят чернодробни функционални тестове и нивата на КФК трябва да бъдат проследявани.

Аторвастатин

Поради високата степен на свързване на аторвастатин с плазмените протеини, не се очаква хемодиализата да ускори значително клирънса на аторвастатин.

Езетимиб

При клинични проучвания приложението на езетимиб в доза 50 mg/дневно на 15 здрави участници в продължение на 14 дни или в доза 40 mg/дневно на 18 пациенти с първична хиперлипидемия в продължение на 56 дни е като цяло с добра поносимост.

Докладвани са няколко случая на предозиране, повечето от които не са свързани с нежелани реакции. Съобщените нежелани реакции не са сериозни. При животни не е наблюдавана токсичност след еднократна перорална доза от 5 000 mg/kg езетимиб при плъхове и мишки и 3 000 mg/kg при кучета.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: средства, понижаващи серумните липиди, комбинации от различни модифициращи липидите средства, АТС код: С10ВА05

Торвазин Плюс е липидопонижаващ продукт, който селективно инхибира интестиналната абсорбция на холестерол и свързани растителни стероли и инхибира ендогенната синтеза на холестерола.

Механизъм на действие

Торвазин Плюс

Холестеролът в плазмата се получава от интестинална абсорбция и ендогенна синтеза. Този лекарствен продукт съдържа езетимиб и аторвастатин, две съставки, които понижават нивото на липидите посредством комплементарни механизми на действие. Торвазин Плюс намалява повишения общ холестерол (общ-С), LDL-С, аполипопротеин В (Аpo В), триглицеридите (TG) и холестерола в липопротеините с не-висока плътност (non-HDL-С), и повишава холестерола в липопротеините с висока плътност (HDL-С) чрез двоен механизъм на действие – инхибиране абсорбцията на холестерола и неговия синтез.

Аторвастатин

Аторвастатин е селективен, конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, ограничаващ скоростта на ензим, отговорен за превръщането на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А в мевалонат, прекурсор на стероли, включително холестерола. Триглицеридите и холестеролът в черния дроб са включени в липопротеини с много ниска плътност (VLDL) и се освобождават в плазмата, за да се доставят на периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се образуват от VLDL и се катаболизират главно чрез рецептора с висок афинитет към LDL (LDL рецептор).

Аторвастатин понижава холестерола в плазмата и концентрациите на липопротеини в серума чрез инхибиране броя на HMG-CoA редуктазата и последваща биосинтеза на холестерол в черния дроб и увеличава броя на чернодробните LDL рецептори на клетъчната повърхност за увеличено усвояване и катаболизъм на LDL.

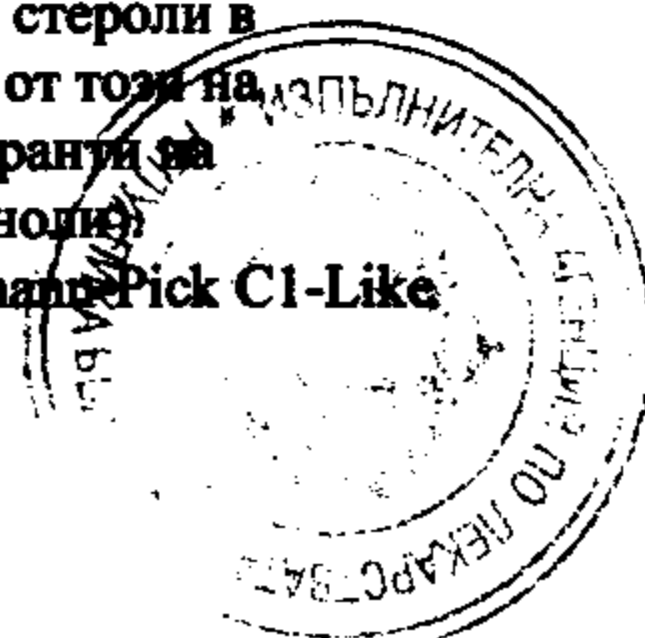
Аторвастатин намалява образуването на LDL и броя на LDL частиците. Аторвастатин причинява значително и продължително повишение на активността на LDL рецепторите, свързано с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL частици. Аторвастатин е ефективен за намаляване на LDL-С при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, популация, която обикновено не отговаря на лечението с понижаващи липидите лекарствени продукти.

Установено е, че аторвастатин понижава концентрациите на общия-С (30%-46%), LDL-С (41%-61%), аполипопротеин В (34%-50%) и триглицериди (14%-33%), като същевременно води до променливо повишаване на HDL-С и аполипопротеин А1 в доза-отговор проучване. Тези резултати са приложими при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилна хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, включително пациенти с неинсулинозависим захарен диабет.

Редуцирането на общия холестерол, LDL-С и аполипопротеин В е с доказан ефект при понижаване риска от сърдечно-съдови инциденти и смъртност от сърдечно-съдови заболявания.

Езетимиб

Езетимиб избирателно инхибира абсорбцията на холестерола и сродни растителни стероли в червата. Езетимиб е перорално активен и механизмът му на действие се различава от този на другите класове съединения за понижаване на холестерола (напр. статини, секвестранти за жлъчните киселини [смоли], производни на фибринова киселина и растителни станолони). Прицелното място на молекулно ниво на езетимиб е преносителят за стероли Niemann-Pick C1-Like



1 (NPC1L1), който е отговорен за обратното всмукване в тънките черва на холестерола и фитостеролите.

Езетимиб се локализира на повърхността на ресничките в тънките черва и инхибира абсорбцията на холестерола, като по този начин намалява транспортирания от тънките черва към черния дроб холестерол; статините понижават синтеза на холестерола в черния дроб и заедно тези различни механизми осигуряват допълващо се действие по отношение снижаването на холестерола. При 2-седмично клинично проучване с участието на 18 пациенти с хиперхолестеролия приложението на езетимиб инхибира с 54% абсорбцията на холестерол в червата в сравнение с плацебо.

Проведена е поредица от предклинични проучвания за определяне на избирателността на езетимиб по отношение на инхибирането на абсорбцията на холестерола. Езетимиб инхибира абсорбцията на [¹⁴C]-холестерола, без да повлиява на абсорбцията на триглицеридите, мастните киселини, жлъчните киселини, прогестерона, етинилестрадиола или мастно разтворимите витамини А и D.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Торвазин Плюс във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на хиперхолестеролия (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Торвазин Плюс

Доказано е, че този лекарствен продукт е биоеквивалентен на приложените едновременно в съответни дози езетимиб и аторвастатин таблетки.

Абсорбция

Аторвастатин

Аторвастатин се абсорбира бързо след перорално приложение, максимални плазмени концентрации (C_{max}) се достигат за 1 до 2 часа. Степента на абсорбция се увеличава пропорционално на дозата на аторвастатин. След перорален прием, бионаличността на аторвастатин филмирани таблетки е 95% до 99% в сравнение с тази на пероралния разтвор. Абсолютната бионаличност на аторвастатин е приблизително 12%, а системната наличност на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е приблизително 30%. Ниската системна наличност се дължи на пресистемен клирънс в стомашно-чревна лигавица и/или чернодробен „first-pass“ метаболизъм.

Езетимиб

След перорално приложение, езетимиб се абсорбира и се конюгира в голяма степен, като се образува фармакологично активният фенолов глюкуронид (езетимиб-глюкуронид). Средните максимални плазмени концентрации (C_{max}) се достигат за 1 до 2 часа за езетимиб-глюкуронида и за 4 до 12 часа за езетимиб. Абсолютната бионаличност на езетимиб не може да бъде определена тъй като съединението е неразтворимо във водна среда, годна за изготвяне на инжекционни разтвори.

Едновременното приложение с храна (с високо съдържание на мазнини или без мазнини) няма ефект върху бионаличността на перорално приложението езетимиб като таблетки от 10 mg.

Разпределение

Аторвастатин

Средният обем на разпределение на аторвастатин е приблизително 381 L. Аторвастатин се свързва с плазмените протеини в $\geq 98\%$.



Езетимиб

Езетимиб и езетимиб-глюкуронид се свързват съответно в 99,7% и в 88 до 92% с плазмените протеини при хора.

Биотрансформация

Аторвастатин

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 до орто- и парахидроксилирани производни и различни бета-окислителни продукти. Освен по други пътища, тези продукти допълнително се метаболизират чрез глюкурониране. *In vitro* инхибиране на HMG-CoA редуктазата от орто- и парахидроксилираните метаболити е еквивалентно на това на аторвастатин. Приблизително 70% от циркулиращата инхибиторна активност за HMG-CoA редуктазата се дължи на активните метаболити.

Езетимиб

Езетимиб се метаболизира основно в тънките черва и черния дроб чрез глюкуронова конюгация (реакция фаза II) с последваща билиарна екскреция. Оксидативният метаболизъм (реакция фаза I) е минимален и е описан при всички наблюдавани видове. Езетимиб и езетимиб-глюкуронид са основните производни на лекарството, които се установяват в плазмата, представляват съответно от 10 до 20% и от 80 до 90% от общото количество на лекарствения продукт в плазмата. Езетимиб и езетимиб-глюкуронид бавно се елиминират от плазмата, като е доказано, че участват в голяма степен в ентерохепатален кръговрат. Полуживотът на езетимиб и езетимиб-глюкуронид е приблизително 22 часа.

Елиминиране

Аторвастатин

Аторвастатин се елиминира предимно с жлъчката след хепатален и/или екстрахепатален метаболизъм. Въпреки това, лекарственият продукт не претърпява значителен ентерохепатален кръговрат. Средният плазмен елиминационен полуживот на аторвастатин при хора е приблизително 14 часа. Полуживотът на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е приблизително 20 до 30 часа, поради участието на активните метаболити.

Аторвастатин е субстрат на чернодробните транспортери, органичния анион-транспортиращ полипептид 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3) транспортер. Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Аторвастатин е идентифициран също като субстрат на ефлуксните транспортери P-гликопротеин (P-gp) и протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP), които може да ограничат интестиналната абсорбция и билиарния клирънс на аторвастатин.

Езетимиб

След перорален прием на ¹⁴C-езетимиб (20 mg) от пациентите, общият езетимиб е свързан с около 93% от общата радиоактивност в плазмата. Приблизително 78% и 11% от радиоактивността на приложената доза се установяват съответно в изпражненията и урината за 10 дневен период на събиране. След 48 часа не се установява доловима остатъчна радиоактивност в плазмата.

Старческа възраст

Аторвастатин

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са по-високи при здрави индивиди в старческа възраст, отколкото при млади, докато липидните ефекти са сравними с тези наблюдавани при по-млада група пациенти.

Езетимиб

Плазмените концентрации на общия езетимиб са около 2 пъти по-високи при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) в сравнение с по-младите (от 18 до 45 години). Намалението на LDL-C и



профилът на безопасност са сравними между пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти, които се лекуват с езетимиб.

Чернодробно увреждане

Аторвастатин

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са значително повишени (около 16 пъти за C_{max} и около 11 пъти за AUC) при пациенти с хронично алкохолно чернодробно заболяване (клас В по Childs-Pugh).

Езетимиб

След еднократна доза от 10 mg езетимиб, средната AUC за общия езетимиб нараства приблизително 1,7 пъти при пациентите с леко чернодробно увреждане (скор по Child Pugh 5 или 6), в сравнение със здравите лица. При 14-дневно проучване с многократно дозиране на лекарството (10 mg дневно), пациентите с умерено чернодробно увреждане (скор по Child Pugh 7 до 9) имали увеличение на средната AUC за общия езетимиб приблизително 4 пъти през Ден 1 и Ден 14 в сравнение със здравите лица. Не се налага коригиране на дозата за пациентите с леко по степен чернодробно увреждане. Поради липсата на данни относно ефектите на увеличената експозиция на езетимиб при пациентите с умерено или тежко чернодробно увреждане (скор по Child Pugh > 9), езетимиб не се препоръчва за приложение при такива пациенти (вж. точки 4.2 и 4.4).

Бъбречно увреждане

Аторвастатин

Бъбречното заболяване не оказва влияние върху плазмените концентрации или върху липидните ефекти на аторвастатин и неговите активни метаболити.

Езетимиб

След еднократна доза езетимиб от 10 mg при пациенти с тежко по степен бъбречно заболяване ($n = 8$; среден $CrCl \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), средната AUC за общия езетимиб се е увеличила приблизително 1,5 пъти в сравнение със здравите лица ($n = 9$). Този резултат не се счита за клинично значим. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Един пациенти в това проучване (след бъбречна трансплантация и на лечение с множество лекарствени продукти включително циклоспорин) е имал 12 пъти по-висока експозиция на общия езетимиб.

Пол

Аторвастатин

Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити при жените се различават от тези при мъжете (жени: приблизително 20% по-високи за C_{max} и приблизително 10% по-ниски за AUC). Тези разлики нямат клинично значение, в резултат на което не са наблюдавани клинично значими разлики в липидните ефекти сред мъже и жени.

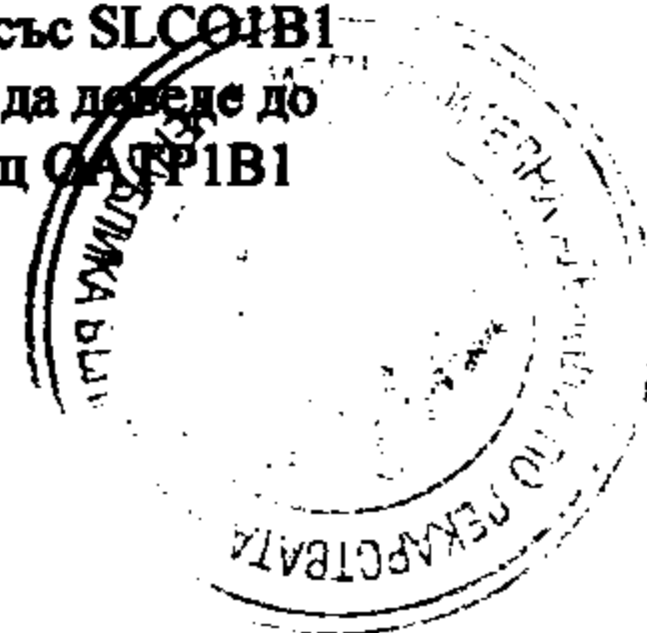
Езетимиб

Плазмените концентрации на общия езетимиб са малко по-високи (приблизително 20%) при жените в сравнение с мъжете. Намалението на LDL-C и профилът на безопасност при мъже и жени са сравними при лечението с езетимиб.

SLCO1B1 полиморфизъм

Аторвастатин

Чернодробното захващане на всички инхибитори на HMG-CoA редуктазата, включително аторвастатин, се извършва посредством OATP1B1 транспортер. При пациенти със SLCO1B1 полиморфизъм има риск от повишена експозиция на аторвастатин, което може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. точка 4.4). Полиморфизмът в гена, кодиращ OATP1B1



(SLCO1B1 с.521CC) е свързан с 2,4 пъти по-висока системна експозиция на аторвастатин (AUC), в сравнение с индивиди без този генотипен вариант (с.521TT). При тези пациенти е възможно генетично да е нарушено чернодробното захващане на аторвастатин. Възможни последствия върху ефикасността са неизвестни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Торвазин Плюс

В проучвания с едновременно прилагане на езетимиб и статини наблюдаваните токсични ефекти по същество са характерните за статините. Някои токсични ефекти са по-изразени в сравнение с наблюдаваните при самостоятелното използване на статини. Този резултат се отдава на фармакокинетичните и фармакодинамичните взаимодействия между отделните лекарствени продукти при едновременното им прилагане. Подобни взаимодействия не са наблюдавани в клиничните проучвания. При плъхове миопатия настъпва само след експозиция на дози, които са неколкостратно по-високи от терапевтичните при хора (приблизително 20 пъти за AUC при статините и от 500 до 2 000 пъти AUC за активните метаболити).

В поредица от *in vivo* и *in vitro* анализи езетимиб, прилаган самостоятелно или в комбинация със статини, не проявява генотоксичен потенциал.

Едновременното прилагане на езетимиб и статини не оказва тератогенен ефект при плъхове. При бременни зайци е наблюдаван нисък процент на скелетни деформации (сливане на гръдни и опашни прешлени, намален брой опашни прешлени).

Аторвастатин

Аторвастатин е отрицателен за мутагенен и кластогенен потенциал в батерия от 4 *in vitro* тестове и в 1 *in vivo* анализ. Не е установено, че аторвастатин е канцерогенен при плъхове, но при прилагане на високи дози при мишки (довели до 6-11 пъти по-високи стойности на AUC_{0-24h} в сравнение с тези при хора, приемали най-високата препоръчителна доза) са се появили случаи на хепатоцелуларен аденом при мъжките и хепатоцелуларен карцином при женските животни.

Има данни от експериментални проучвания при животни, че инхибитори на HMG-CoA редуктазата могат да повлияят на развитието на ембрионите или фетусите. При плъхове, зайци и кучета аторвастатин няма ефект върху фертилитета и не е тератогенен, обаче, при токсични за майката дози е наблюдавана фетална токсичност при плъхове и зайци. развитието на поколението при плъхове е било забавено и постнаталното оцеляване намалено по време на експозиция на майката на високи дози аторвастатин. При плъхове има доказателства за преминаване на лекарството през плацентата. При плъхове, плазмените концентрации на аторвастатин са сходни с тези в млякото. Не е известно дали аторвастатин или неговите метаболити се екскретират в кърмата.

Езетимиб

Проучвания при животни по отношение на хроничната токсичност на езетимиб не са установили таргетните органи за токсичните ефекти. При кучета третирани четири седмици с езетимиб ($\geq 0,03$ mg/kg/дневно) концентрацията на холестерола в жлъчния мехур е нараснала от 2,5 до 3,5 пъти. Въпреки това, по време на едногодишно проучване с кучета, третирани с дози до 300 mg/kg/дневно, не е установена повишена честота на холелитиаза или други жлъчно-чернодробни ефекти. Не е известна значимостта на тези данни за хората. Не може да се каже, че съществува литогенен риск, свързан с терапевтичното приложение на езетимиб.

Тестовите за дългосрочна канцерогенност на езетимиб са били отрицателни.

Езетимиб не е повлиял фертилитета на мъжките или женските плъхове, не е показал тератогенен ефект при плъхове или зайци, не е повлиял върху пренаталното или постнаталното развитие.



Езетимиб преминава през плацентарната бариера при бременни плъхове и зайци, когато се дава многократно в доза от 1 000 mg/kg/дневно. Едновременното прилагане на езетимиб и ловастатин довежда до летални за ембриона ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина:

Калциев карбонат

Хидроксипропил целулоза

Полисорбат 80

Кроскармелоза натрий (SD711)

Захарни сфери (съдържат захароза и царевично нишесте)

Талк

Манитол

Микрокристална целулоза

Ниско заместена хидроксипропил целулоза (L-HPC B1)

Повидон К-25

Натриев лаурилсулфат

Магнезиев стеарат

Обвивка на капсулата:

Торвазин Плюс 10 mg/10 mg твърди капсули:

Капаче: титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172), желатин

Тяло: титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), желатин

Торвазин Плюс 20 mg/10 mg твърди капсули:

Капаче: титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), желатин

Тяло: титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), желатин

Торвазин Плюс 40 mg/10 mg твърди капсули:

Капаче: титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), черен железен оксид (E172), желатин

Тяло: титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), желатин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

36 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30 °C в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката



30, 60, 70, 80, 90, 100 или 120 твърди капсули в блистер от ОРА/АI/PVC//АI, поставен в кутия от прегънат картон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Egis Pharmaceuticals PLC, Site 1.
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Торвазин Плюс 10 mg/10 mg твърди капсули: Рег. №: 20210297
Торвазин Плюс 20 mg/10 mg твърди капсули: Рег. №: 20210298
Торвазин Плюс 40 mg/10 mg твърди капсули: Рег. №: 20210299

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 05.10.2021 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април, 2023 г.

