

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Torvazin Plus 10 mg/10 mg  
Torvazin Plus 20 mg/10 mg  
Torvazin Plus 40 mg/10 mg  
tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### Torvazin Plus 10 mg/10 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg atorvastatínu (vo forme trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu) a 10 mg ezetimibu.

#### Torvazin Plus 20 mg/10 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 20 mg atorvastatínu (vo forme trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu) a 10 mg ezetimibu.

#### Torvazin Plus 40 mg/10 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 40 mg atorvastatínu (vo forme trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu) a 10 mg ezetimibu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Torvazin Plus 10 mg/10 mg tvrdé kapsuly: každá kapsula obsahuje 13 mg sacharózy.

Torvazin Plus 20 mg/10 mg tvrdé kapsuly: každá kapsula obsahuje 26 mg sacharózy.

Torvazin Plus 40 mg/10 mg tvrdé kapsuly: každá kapsula obsahuje 51,5 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdé kapsuly.

#### Torvazin Plus 10 mg/10 mg tvrdé kapsuly

Neoznačená samozatváracia tvrdá želatínová kapsula veľkosti 0, s karamelovo sfarbeným vrchnákom a žltou sfarbeným telom, naplnená peletami a jednou tabletou.

#### Torvazin Plus 20 mg/10 mg tvrdé kapsuly

Neoznačená samozatváracia tvrdá želatínová kapsula veľkosti 0, s červenkastohnedo sfarbeným vrchnákom a žltou sfarbeným telom, naplnená peletami a jednou tabletou.

#### Torvazin Plus 40 mg/10 mg tvrdé kapsuly

Neoznačená samozatváracia tvrdá želatínová kapsula veľkosti 0, s tmavohnedo sfarbeným vrchnákom a žltou sfarbeným telom, naplnená peletami a jednou tabletou.

*Obsah kapsuly*

#### Pelety atorvastatínu s okamžitým uvoľňovaním:

Pelety guľatého tvaru.

Tableta ezetimibu 10 mg:

Jedna okrúhla, plochá tableta so skosenými hranami so štylizovaným vyrytým E na jednej strane tablety a vyrytým 612 na druhej strane.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikácie**

Torvazin Plus tvrdé kapsuly sú indikované ako doplnok k diéte ako substitučná terapia na liečbu dospelých s primárnou (heterozygotnou familiárnou a nefamiliárnou) hypercholesterolémiou alebo kombinovanou (zmiešanou) hyperlipidémiou primerane kontrolovanou jednotlivými liečivami podávanými súbežne v rovnakej dávkovej hladine ako vo fixnej kombinácii.

### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

Pacient má držať primeranú diétu na zníženie lipidov a v tejto diéte má pokračovať aj počas liečby týmto liekom.

Odporúčaná denná dávka je jedna kapsula danej sily s jedlom alebo bez jedla.

Torvazin Plus nie je vhodný na počiatočnú liečbu. Začatie liečby alebo úprava dávky, ak je to potrebné, sa má vykonať len s monokomponentmi a po nastavení príslušných dávok je možný prechod na fixnú kombináciu vhodnej sily.

*Súbežné podávanie s adsorbentmi žlčových kyselín*

Tento liek sa má podať buď  $\geq 2$  hodiny pred alebo  $\geq 4$  hodiny po podaní adsorbentu žlčových kyselín.

*Súbežné podávanie s inými liekmi*

U pacientov užívajúcich antivirotiká proti hepatitíde typu C elbasvir/grazoprevir alebo letermovir na profylaxiu cytomegalovírusovej infekcie spolu s Torvazinom Plus, nemá dávka atorvastatínu v tomto lieku presiahnuť 20 mg/deň (pozri časti 4.4 a 4.5).

Použitie atorvastatínu sa neodporúča u pacientov, ktorí užívajú letermovir súbežne s cyklosporínom (pozri časti 4.4 a 4.5).

*Staršie osoby*

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

*Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Torvazinu Plus u detí a dospievajúcich do veku 18 rokov neboli doteraz stanovené (pozri časť 5.1). K dispozícii nie sú žiadne údaje.

*Porucha funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má Torvazin Plus používať s opatnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s aktívnym ochorením pečene je tento liek kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

*Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Torvazin Plus sa môže podávať vo forme jednorazovej dávky kedykoľvek v priebehu dňa s jedlom alebo bez jedla.

### 4.3 Kontraindikácie

Torvazin Plus je kontraindikovaný:

- u pacientov s precitlivosťou na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- u pacientov s aktívnym ochorením pečene alebo neobjasnenými pretrvávajúcimi zvýšeniami sérových transamináz presahujúcimi 3-násobok hornej hranice normálu (HHN).
- počas gravidity a dojčenia a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vhodné antikoncepčné opatrenia (pozri časť 4.6).
- u pacientov liečených antivirotikami proti hepatitíde typu C glekaprevirom/pibrentasvirom.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Myopatia/rabdomyolýza

Torvazin Plus obsahuje atorvastatín. Atorvastatín, tak ako iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy, môže v zriedkavých prípadoch ovplyvniť kostrové svalstvo a spôsobiť myalgiu, myozitídu a myopatiu, ktorá môže prerásť do rabdomyolýzy, čo je potenciálne život ohrozujúci stav charakteristický významne zvýšenými hladinami kreatínkinázy (CK) (> 10-násobok HHN), myoglobínémiou a myoglobínúriou, ktorý môže viesť k zlyhaniu obličiek.

V niekoľkých prípadoch bolo hlásené, že statíny vyvolávajú *de novo* alebo zhoršujú už existujúcu myasténiu gravis alebo očné myasténiu (pozri časť 4.8). Torvazin Plus sa má v prípade zhoršenia príznakov vysadiť. Boli hlásené rekurencie po (opätovnom) podaní rovnakého alebo iného statínu.

Pri použití ezetimibu po jeho uvedení na trh boli hlásené prípady myopatie a rabdomyolýzy. Väčšina pacientov, u ktorých vznikla rabdomyolýza, užívala statín súběžne s ezetimibom. Rabdomyolýza však bola hlásená veľmi zriedkavo pri monoterapii ezetimibom a veľmi zriedkavo pri pridaní ezetimibu k iným látkam, o ktorých je známe, že sú spojené so zvýšeným rizikom rabdomyolýzy.

#### Pred liečbou

Torvazin Plus sa má predpisovať s opatnosťou u pacientov s predispozičnými faktormi pre vznik rabdomyolýzy. Hladina CK sa má merať pred začiatkom liečby v nasledujúcich prípadoch:

- porucha funkcie obličiek
- hypotyreóza
- dedičné muskulárne poruchy v osobnej alebo rodinnej anamnéze
- muskulárna toxicita pri statíne alebo fibráte v anamnéze
- ochorenie pečene v anamnéze a/alebo konzumácia nadmerného množstva alkoholu
- u starších osôb (vek > 70 rokov) sa má potreba takéhoto merania zväziť na základe prítomnosti ostatných predispozičných faktorov pre rabdomyolýzu
- situácií, kedy môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických hladín, ako sú napr. interakcie (pozri časť 4.5) a osobitné skupiny pacientov vrátane genetických podskupín pacientov (pozri časť 5.2)

V takýchto situáciách treba zväziť riziko liečby vo vzťahu k možnému prínosu a odporúča sa klinické sledovanie.

Ak sú východiskové hladiny CK významne zvýšené (> 5-násobok HHN), nemá sa začínať s liečbou.

#### Meranie kreatínkinázy

Kreatínkináza (CK) sa nemá merať po namáhavom cvičení alebo ak je prítomná akákoľvek alternatívna možná príčina zvýšenia CK, pretože to sťažuje interpretáciu hodnoty.

Ak sú východiskové hladiny CK významne zvýšené (> 5-násobok HHN), hladiny sa majú znovu zmerať po 5 až 7 dňoch, aby sa výsledky potvrdili.

### Počas liečby

- Pacientov je potrebné požiadať, aby okamžite hlásili bolesť, kŕče alebo slabosť svalov, najmä ak je sprevádzaná malátnosťou alebo horúčkou, alebo ak svalové prejavy a príznaky pretrvávajú aj po prerušení liečby Torvazinom Plus.
- Ak sa počas liečby Torvazinom Plus vyskytnú u pacienta takéto príznaky, je potrebné zmerať jeho hladiny CK. Ak sa zistí, že sú tieto hladiny významne zvýšené (> 5-násobok HHN), liečba sa má zastaviť.
- Ak sú svalové príznaky závažné a spôsobujú každodenné nepríjemnosti, a to aj v prípade, ak sú hladiny CK  $\leq$  5-násobok HHN, má sa zvážiť prerušenie liečby.
- Ak príznaky pominú a hladiny CK sa vrátia do normálu, potom je možné uvažovať o opätovnom začatí liečby atorvastatínom alebo o začatí liečby iným liekom obsahujúcim statín v najnižšej dávke a pri dôkladnom sledovaní.
- Ak sa objaví klinicky významné zvýšenie hladín CK (> 10-násobok HHN) alebo ak sa diagnostikuje rabdomyolýza alebo existuje podozrenie na jej prítomnosť, Torvazin Plus sa má vysadiť.
- Počas liečby alebo po liečbe niektorými statínmi vrátane atorvastatínu boli hlásené veľmi zriedkavé prípady nekrotizujúcej myopatie sprostredkovanej imunitným systémom (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM). IMNM je klinicky charakterizovaná pretrvávajúcou slabosťou proximálnych svalov a zvýšenou sérovou hladinou kreatínkinázy, ktoré pretrvávajú napriek ukončeniu liečby statínmi, pozitívnymi protilátkami proti HMG-CoA-reduktáze a zlepšením pri podávaní imunosupresív.

### Súbežná liečba s inými liekmi

Keďže je atorvastatín zložkou Torvazinu Plus, riziko rabdomyolýzy sa zvyšuje, keď sa tento liek podáva súbežne s určitými liekmi, ktoré môžu zvyšovať plazmatickú koncentráciu atorvastatínu, ako sú napríklad silné inhibítory CYP3A4 alebo transportné proteíny (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, letermovir a inhibítory HIV proteázy vrátane ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, tipranaviru/ritonaviru, atď.). Riziko myopatie môže byť zvýšené aj pri súbežnom užívaní gemfibrozilu a iných derivátov kyseliny fibrovej, antivirotik na liečbu hepatitídy typu C (HCV) (napr. boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erytromycínu, niacínu alebo ezetimibu. Ak je to možné, namiesto týchto liekov sa majú zvážiť alternatívne (neinteragujúce) terapie. (Pozri časť 4.8)

V prípadoch, kedy je súbežné podávanie týchto liečiv s Torvazinom Plus nevyhnutné, má sa starostlivo zvážiť prínos a riziko súbežnej liečby. Keď pacienti užívajú lieky, ktoré zvyšujú plazmatickú koncentráciu atorvastatínu, odporúča sa nižšia maximálna dávka Torvazinu Plus. Okrem toho, v prípade silných inhibítorov CYP3A4 sa má zvážiť nižšia začiatočná dávka lieku Torvazin Plus a odporúča sa náležité klinické sledovanie týchto pacientov (pozri časť 4.5).

Atorvastatín sa nesmie podávať súbežne so systémovou kyselinou fusidovou alebo počas 7 dní po ukončení liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, u ktorých je použitie systémovej kyseliny fusidovej považované za nevyhnutné, má byť počas liečby kyselinou fusidovou liečba statínom prerušená. U pacientov užívajúcich kombináciu kyseliny fusidovej so statínmi boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych prípadov) (pozri časť 4.5). Pacient má byť poučený, aby vyhľadal lekársku pomoc hneď, ako sa u neho vyskytnú príznaky svalovej slabosti, bolesti alebo citlivosti. Liečba statínom môže byť obnovená sedem dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej. Vo výnimočných prípadoch, kedy je potrebná dlhodobá liečba systémovou kyselinou fusidovou, napr. pri liečbe ťažkých infekcií, má byť súbežné podávanie Torvazinu Plus a kyseliny fusidovej posúdené individuálne a pod starostlivým lekársym dohľadom.

### Pečeňové enzýmy

V kontrolovaných skúšaních súbežného podávania ezetimibu so statínom sa u pacientov pozorovali konšekutívne zvýšenia transamináz ( $\geq$  3-násobok HHN) (pozri časť 4.8).

Pred začiatkom liečby a pravidelne potom sa majú vykonávať vyšetrenia funkcie pečene. Pacientom, u ktorých sa objavia akékoľvek prejavy alebo príznaky poukazujúce na poškodenie pečene, sa majú

vykonať vyšetrenia funkcie pečene. Pacientov, u ktorých sa objavia zvýšené hladiny transamináz, je potrebné sledovať dotedy, kým sa abnormalita (abnormality) neupraví na pôvodný stav. Ak zvýšenie transamináz väčšie ako 3-násobok HHN pretrváva, odporúča sa zníženie dávky alebo vysadenie Torvazinu Plus.

Atorvastatín/ezetimib sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí konzumujú nadmerné množstvá alkoholu a/alebo majú ochorenie pečene v anamnéze.

#### Porucha funkcie pečene

Vzhľadom na to, že účinky zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene nie sú známe, Torvazin Plus sa u nich neodporúča (pozri časť 5.2).

#### Fibráty

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného s fibrátmi neboli doteraz stanovené. Ak je podozrenie na cholelitiázu u pacienta užívajúceho ezetimib a fenofibrát, je indikované vyšetrenie žlčníka a táto liečba sa má prerušiť (pozri časti 4.5 a 4.8).

#### Cyklosporín

Ak sa atorvastatín/ezetimib začína podávať počas liečby cyklosporínom, je potrebná opatrnosť. U pacientov užívajúcich Torvazin Plus a cyklosporín sa majú sledovať koncentrácie cyklosporínu (pozri časť 4.5).

#### Antikoagulanciá

Ak je Torvazin Plus pridaný k warfarínu, k inému kumarínovému antikoagulanciu alebo k fluindiónu, je potrebné náležite sledovať medzinárodný normalizovaný pomer (International Normalised Ratio, INR) (pozri časť 4.5).

#### Intersticiálne ochorenie pľúc

Pri užívaní niektorých statínov, hlavne pri dlhodobej liečbe, boli hlásené výnimočné prípady výskytu intersticiálneho ochorenia pľúc (pozri časť 4.8). Medzi prejavy patrí dyspnoe, neproduktívny kašeľ a zhoršenie celkového zdravotného stavu (únava, chudnutie a horúčka). Ak je podozrenie, že sa u pacienta objavilo intersticiálne ochorenie pľúc, liečbu statínmi je nutné prerušiť.

#### Diabetes mellitus

Niektoré dôkazy naznačujú, že statíny ako skupina zvyšujú glukózu v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu môžu vyvolať úroveň hyperglykémie, pri ktorej je potrebná štandardná diabetická liečba. Nad týmto rizikom však prevažuje zníženie vaskulárneho rizika statínmi, a preto nemá byť dôvodom na ukončenie liečby statínmi. U rizikových pacientov (glykémia nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvýšená hladina triglyceridov, hypertenzia) je potrebné sledovať klinický stav aj biochemické parametre v súlade s národnými odporúčaniami.

#### Pomocné látky

Tento liek obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Farmakodynamické interakcie

Atorvastatín, zložka Torvazinu Plus, sa metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátom pečeňových transportérov, polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (organic anion-transporting polypeptide 1B1, OATP1B1) a transportéra 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatínu sú substráty OATP1B1. Atorvastatín sa identifikoval aj ako substrát pre efluxné transportéry P-glykoproteínu (P-gp) a proteín rezistencie voči rakovine prsníka (breast cancer

resistance protein, BCRP), ktoré môžu limitovať absorpciu atorvastatínu z čreva a jeho žlčový klírens (pozri časť 5.2). Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi CYP3A4 alebo transportných proteínov, môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám atorvastatínu a k zvýšenému riziku myopatie. Toto riziko môže byť zvýšené aj pri súbežnom podávaní atorvastatínu s inými liekmi, ktoré môžu potenciálne indukovať myopatiu, ako sú deriváty kyseliny fibrovej a ezetimib (pozri časť 4.4).

#### Farmakokinetické interakcie

##### *Torvazin Plus*

Pri súbežnom podávaní ezetimibu s atorvastatínom neboli pozorované žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie.

##### *Účinky iných liekov na Torvazin Plus*

#### **Atorvastatín**

*Inhibítory CYP3A4:* ukázalo sa, že silné inhibítory CYP3A4 vedú k výrazne zvýšeným koncentráciám atorvastatínu (pozri tabuľku 1 a nižšie uvedené špecifické informácie). Ak je to možné, je potrebné zabrániť súbežnému podávaniu silných inhibítorov CYP3A4 (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, niektoré antivirotiká používané na liečbu HCV (napr. elbasvir/grazoprovir) a inhibítory HIV proteázy vrátane ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru atď.). V prípadoch, keď nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu týchto liekov s atorvastatínom, majú sa zväžiť nižšie začiatkové a maximálne dávky atorvastatínu a odporúča sa náležité klinické monitorovanie pacienta (pozri tabuľku 1).

Stredne silné inhibítory CYP3A4 (napr. erytromycín, diltiazem, verapamil a flukonazol) môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie atorvastatínu (pozri tabuľku 1). Pri užívaní erytromycínu v kombinácii so statínmi sa pozorovalo zvýšené riziko myopatie. Interakčné štúdie hodnotiace účinky amiodarónu alebo verapamilu na atorvastatín neboli vykonané. O amiodaróne a verapamile je známe, že inhibujú aktivitu CYP3A4 a súbežné podávanie s atorvastatínom môže viesť k zvýšenej expozícii atorvastatínu. Pri súbežnom užívaní so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 sa má preto zväžiť nižšia maximálna dávka atorvastatínu a odporúča sa náležité klinické sledovanie pacienta. Na začiatku užívania inhibítora alebo po úpravách dávky inhibítora sa odporúča náležité klinické sledovanie.

*Induktory cytochrómu P450 3A4:* Súbežné podávanie atorvastatínu s induktormi cytochrómu P450 3A4 (napr. efavirenz, rifampicín, ľubovník bodkovaný) môže viesť ku kolísavým zníženiam plazmatických koncentrácií atorvastatínu. Z dôvodu duálneho mechanizmu interakcie rifampicínu (indukcia cytochrómu P450 3A4 a inhibícia transportéru spätného vychytávania v pečeni OATP1B1) sa odporúča súbežné podávanie atorvastatínu s rifampicínom v rovnakom čase, pretože oneskorené podanie atorvastatínu po podaní rifampicínu bolo spojené s významným znížením plazmatických koncentrácií atorvastatínu. Účinok rifampicínu na koncentrácie atorvastatínu v hepatocytoch nie je však známy a ak nie je možné predísť súbežnému podávaniu, u pacientov sa má starostlivo sledovať účinnosť.

*Inhibítory transportérov:* Inhibítory transportných proteínov môžu zvýšiť systémovú expozíciu atorvastatínu. Cyklosporín aj letermovir sú inhibítory transportérov zapojených do dispozície atorvastatínu, t. j. OATP1B1/1B3, P-gp a BCRP, čo vedie k zvýšenej systémovej expozícii atorvastatínu (pozri tabuľku 1). Vplyv inhibície vychytávania transportérov hepatocyty na expozíciu atorvastatínu nie je známy. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, odporúča sa zníženie dávky a klinické monitorovanie účinnosti (pozri tabuľku 1).

Použitie atorvastatínu sa neodporúča u pacientov, ktorí užívajú letermovir súbežne s cyklosporínom (pozri časť 4.4).

*Gemfibrozil/deriváty kyseliny fibrovej:* Užívanie samotných fibrátov je ojedinele spojené s udalosťami súvisiacimi so svalmi vrátane rabdomyolýzy. Riziko týchto udalostí sa môže zvýšiť pri súbežnom

užívání derivátov kyseliny fibrovej a atorvastatínu. Ak nie je možné predísť súbežnému podávaniu, má sa použiť najnižšia dávka atorvastatínu na dosiahnutie terapeutického cieľa a pacienti majú byť primerane monitorovaní (pozri časť 4.4).

*Ezetimib:* Užívanie samotného ezetimibu je spojené s udalosťami súvisiacimi so svalmi vrátane rabdomyolýzy. Riziko týchto udalostí sa preto môže zvýšiť pri súbežnom užívaní ezetimibu a atorvastatínu. Odporúča sa náležité klinické sledovanie týchto pacientov.

*Kolestipol:* Pri súbežnom podávaní kolestipolu s atorvastatínom boli plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov znížené (o približne 25 %). Ak sa však atorvastatín a kolestipol podávali súbežne, účinky na hladinu lipidov boli väčšie, ako pri podávaní každého z liečiv osamote.

*Kyselina fusidová:* Pri súbežnom podávaní systémovej kyseliny fusidovej so statínmi môže byť zvýšené riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy. Mechanizmus tejto interakcie (či je farmakodynamický alebo farmakokinetický, alebo oboje) nie je ešte známy. U pacientov užívajúcich túto kombináciu boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych prípadov). Ak je liečba systémovej kyselinou fusidovou nevyhnutná, liečba Torvazinom Plus sa má prerušiť počas celej liečby kyselinou fusidovou. Pozri tiež časť 4.4.

*Kolchicín:* Hoci sa interakčné skúšania s atorvastatínom a kolchicínom nevykonali, pri súbežnom podávaní atorvastatínu a kolchicínu sa hlásili prípady myopatie a pri predpisovaní atorvastatínu s kolchicínom sa má postupovať s opatnosťou.

Tabuľka 1: *Vplyv súbežne podávaných liekov na farmakokinetiku atorvastatínu*

Súbežne podávaný liek a dávkovací režim	Atorvastatín		
	Dávka (mg)	Pomer AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické odporúčanie <sup>#</sup>
tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 8 dní (14. až 21. deň)	40 mg v 1. deň, 10 mg v 20. deň	9,4	V prípadoch, kedy je súbežné podávanie s atorvastatínom nevyhnutné, neprekračujte dávku 10 mg atorvastatínu denne. Odporúča sa klinické sledovanie týchto pacientov.
telaprevir 750 mg q8h (každých 8 hodín), 10 dní	20 mg, SD	7,9	
cyklosporín 5,2 mg/kg/deň, stabilná dávka	10 mg OD počas 28 dní	8,7	
glekaprevir 400 mg OD/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dní	10 mg OD, počas 7 dní	8,3	Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi glekaprevir alebo pibrentasvir je kontraindikované (pozri časť 4.3).
lopinavir 400 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dní	20 mg OD počas 4 dní	5,9	V prípadoch, kedy je súbežné podávanie s atorvastatínom nevyhnutné, odporúčajú sa nižšie udržiavacie dávky atorvastatínu. Pri dávkach atorvastatínu prekračujúcich 20 mg sa odporúča klinické sledovanie týchto pacientov.
klaritromycín 500 mg BID, 9 dní	80 mg OD počas 8 dní	4,5	
sakvinavir 400 mg BID/ritonavir (300 mg BID od 5. – 7. dňa, zvýšené na 400 mg BID v 8. dni) 4. – 18. deň, 30 minút po podaní dávky atorvastatínu	40 mg OD počas 4 dní	3,9	V prípadoch, kedy je súbežné podávanie s atorvastatínom nevyhnutné, odporúčajú sa nižšie udržiavacie dávky atorvastatínu. Pri dávkach atorvastatínu prekračujúcich 40 mg sa odporúča klinické
darunavir 300 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 9 dní	10 mg OD počas 4 dní	3,4	

Súbežne podávaný liek a dávkovací režim	Atorvastatín		
	Dávka (mg)	Pomer AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické odporúčanie <sup>#</sup>
itakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	3,3	sledovanie týchto pacientov.
fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dni	10 mg OD počas 4 dni	2,5	
fosamprenavir 1 400 mg BID, 14 dni	10 mg OD počas 4 dni	2,3	
letermovir 480 mg OD, 10 dni	20 mg SD	3,29	Pri súbežnom podávaní s liekmi obsahujúcimi letermovir dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg.
elbasvir 50 mg OD/grazoprevir 200 mg OD, 13 dni	10 mg SD	1,95	Pri súbežnom podávaní s liekmi obsahujúcimi elbasvir alebo grazoprevir dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg.
nelfinavir 1 250 mg BID, 14 dni	10 mg OD počas 28 dni	1,74	Žiadne osobitné odporúčanie.
grapefruitový džús, 240 ml OD*	40 mg SD	1,37	Súbežná konzumácia veľkého množstva grapefruitového džúsu a atorvastatínu sa neodporúča.
diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg SD	1,51	Po začatí podávania dávky alebo po úpravách dávky diltiazemu sa odporúča náležité klinické sledovanie týchto pacientov.
erytromycín 500 mg QID, 7 dni	10 mg SD	1,33	Odporúča sa nižšia maximálna dávka a klinické sledovanie týchto pacientov.
amlodipín 10 mg, jednorazová dávka	80 mg SD	1,18	Žiadne osobitné odporúčanie.
cimetidín 300 mg QID, 2 týždne	10 mg OD počas 2 týždňov	1,00	Žiadne osobitné odporúčanie.
kolestipol 10 g BID, 24 týždňov	40 mg OD počas 8 týždňov	0,74**	Žiadne osobitné odporúčanie.
suspenzia antacida obsahujúceho hydroxid horečnatý a hydroxid hlinitý, 30 ml QID, 17 dni	10 mg OD počas 15 dni	0,66	Žiadne osobitné odporúčanie.
efavirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg počas 3 dni	0,59	Žiadne osobitné odporúčanie.
rifampicín 600 mg OD, 7 dni (podávaných v rovnakom čase)	40 mg SD	1,12	Ak nie je možné predísť súbežnému podávaniu, odporúča sa súbežné podanie atorvastatínu s rifampicínom v rovnakom čase s klinickým sledovaním.
rifampicín 600 mg OD, 5 dni (oddelené dávky)	40 mg SD	0,20	



Súbežne podávaný liek a dávkovací režim	Atorvastatín		
	Dávka (mg)	Pomer AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické odporúčanie <sup>#</sup>
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dní	40 mg SD	1,35	Odporúča sa nižšia začiatočná dávka a klinické sledovanie týchto pacientov.
fenofibrát 160 mg OD, 7 dní	40 mg SD	1,03	Odporúča sa nižšia začiatočná dávka a klinické sledovanie týchto pacientov.
boceprevir 800 mg TID, 7 dní	40 mg SD	2,3	Odporúča sa nižšia začiatočná dávka a klinické sledovanie týchto pacientov. Dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg počas súbežného podávania s boceprevirom.

<sup>&</sup> Predstavuje pomer liečob (súbežne podávaný liek plus atorvastatín oproti samotnému atorvastatínu).

<sup>#</sup> Klinický význam pozri v častiach 4.4 a 4.5.

\* Obsahuje jednu alebo viacero zložiek, ktoré inhibujú CYP3A4 a môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4. Prijem jedného 240 ml pohára grapefruitového džúsu tiež viedol k zníženiu AUC aktívneho orthohydroxy metabolitu o 20,4 %. Veľké množstvo grapefruitového džúsu (viac ako 1,2 l denne počas 5 dní) zvýšilo AUC atorvastatínu 2,5-násobne a AUC aktívnych (atorvastatín a metabolity) inhibítorov HMG-CoA-reduktázy 1,3-násobne.

\*\* Pomer založený na jednej vzorke odobratej 8 – 16 hodín po dávke.

OD = jedenkrát denne; SD = jednorazová dávka; BID = dvakrát denne; TID = trikrát denne; QID = štyrikrát denne.

## Ezetimib

*Antacidá:* Súbežné podávanie antacid znížilo mieru absorpcie ezetimibu, ale nemalo žiadny vplyv na biologickú dostupnosť ezetimibu. Toto zníženie miery absorpcie sa nepovažuje za klinicky významné.

*Kolestyramín:* Súbežné podávanie kolestyramínu znížilo priemernú plochu pod krivkou (AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + glukuronid ezetimibu) približne o 55 %. Prírastok zníženia cholesterolu lipoproteínu s nízkou hustotou (LDL-C) v dôsledku pridania atorvastatínu/ezetimibu k kolestyramínu môže byť touto interakciou zmenšený (pozri časť 4.2).

*Cyklosporín:* V štúdiu, ktorej sa zúčastnilo osem pacientov po transplantácii obličky s klírensom kreatinínu > 50 ml/min na stabilnej dávke cyklosporínu, mala jednorazová 10 mg dávka ezetimibu za následok 3,4-násobné (rozsah 2,3- až 7,9-násobné) zvýšenie priemernej hodnoty AUC celkového ezetimibu v porovnaní so zdravou kontrolnou populáciou z inej štúdie, v ktorej pacienti dostávali ezetimib samotný (n = 17). V inej štúdiu, pacient po transplantácii obličky so závažnou renálnou insuficienciou, ktorý dostával cyklosporín a viacero iných liekov, preukázal 12-násobne väčšiu expozíciu celkovému ezetimibu v porovnaní so súbežnými kontrolnými pacientmi, ktorí dostávali ezetimib samotný. V dvojdozovej skríženej štúdiu u dvanástich zdravých osôb viedlo denné podávanie ezetimibu 20 mg počas 8 dní spolu s jednorazovou 100 mg dávkou cyklosporínu na 7. deň k priemernému nárastu AUC cyklosporínu o 15 % (rozsah: 10 % pokles až 51 % nárast) v porovnaní s jednorazovou 100 mg dávkou samotného cyklosporínu. Kontrolovaná štúdia účinku súbežného podávania ezetimibu na expozíciu cyklosporínu u pacientov po transplantácii obličky sa nevykonalo. Keď sa začína podávať ezetimib počas liečby cyklosporínom, je potrebná opatrnosť. U pacientov užívajúcich Torvazin Plus a cyklosporín sa majú sledovať koncentrácie cyklosporínu (pozri časť 4.4).

*Fibráty:* U pacientov užívajúcich fenofibrát a ezetimib majú byť lekári informovaní o možnom riziku cholelitiázy a ochorenia žlčníka (pozri časti 4.4 a 4.8).

Ak je u pacienta liečeného ezetimibom a fenofibrátom podozrenie na cholelitiázu, sú indikované vyšetrenia žlčníka a táto liečba sa má prerušiť (pozri časť 4.8). Súbežné podávanie fenofibrátu alebo gemfibrozilu mierne zvýšilo koncentrácie celkového ezetimibu (približne 1,5- a 1,7-násobne, v uvedenom poradí). Súbežné podávanie ezetimibu s inými fibrátmi sa neskúmalo. Fibráty môžu zvýšiť vylučovanie cholesterolu do žlče, čo vedie k cholelitiáze. V štúdiách na zvieratách ezetimib niekedy zvyšoval hladinu cholesterolu v žlčnikovej žlči, ale nie u všetkých druhov (pozri časť 5.3). Litogénne riziko spojené s terapeutickým použitím ezetimibu nemožno vylúčiť.

#### Účinky Torvazinu Plus na farmakokinetiku iných liekov

#### Atorvastatín

*Digoxín:* Pri súbežnom podávaní viacnásobných dávok digoxínu a 10 mg atorvastatínu sa koncentrácie digoxínu v rovnovážnom stave mierne zvýšili. Pacienti, ktorí užívajú digoxín, majú byť náležite sledovaní.

*Perorálne kontraceptíva:* Súbežné podávanie atorvastatínu s perorálnym kontraceptívom spôsobuje zvýšenia plazmatických koncentrácií noretisterónu a etinylestradiolu.

*Warfarín:* V klinickej štúdiu u pacientov dostávajúcich dlhodobú liečbu warfarínom spôsobilo súbežné podávanie atorvastatínu v dávke 80 mg denne s warfarínom malé zníženie protrombínového času o približne 1,7 sekúnd počas prvých 4 dní podávania dávky, ktoré sa upravilo na normálnu hodnotu v priebehu 15 dní liečby atorvastatínom. Hoci sa hlásili len veľmi zriedkavé prípady klinicky významných interakcií s antikoagulanciami, má sa pred začiatkom liečby atorvastatínom a dostatočne často na začiatku liečby u pacientov užívajúcich kumarínové antikoagulanciá stanoviť protrombínový čas, aby sa zaistilo, že nedôjde k žiadnej významnej zmene protrombínového času. Po preukázaní stabilného protrombínového času môže byť protrombínový čas monitorovaný v intervaloch obvykle odporúčaných pre pacientov liečených kumarínovými antikoagulanciami. Ak sa dávka atorvastatínu zmení alebo preruší, je potrebné zopakovať rovnaký postup. U pacientov, ktorí neužívali antikoagulanciá, nebola liečba atorvastatínom spojená s krvácaním alebo so zmenami v protrombínovom čase.

Tabuľka 2: Vplyv atorvastatínu na farmakokinetiku súbežne podávaných liekov

Atorvastatín a dávkovací režim	Súbežne podávaný liek		
	Liek/dávka (mg)	Pomer AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické odporúčanie
80 mg OD počas 10 dní	Digoxín 0,25 mg OD, 20 dní	1,15	Pacienti, ktorí užívajú digoxín, majú byť náležite sledovaní.
40 mg OD počas 22 dní	Perorálne kontraceptívum OD, 2 mesiace - noretisterón 1 mg - etinylestradiol 35 mikrogramov	1,28 1,19	Žiadne osobitné odporúčanie.
80 mg OD počas 15 dní	* Fenazón, 600 mg SD	1,03	Žiadne osobitné odporúčanie.
10 mg SD	Tipranavir 500 mg BID/ ritonavir 200 mg BID, 7 dní	1,08	Žiadne osobitné odporúčanie.
10 mg OD počas 4 dní	Fosamprenavir 1 400 mg BID, 14 dní	0,73	Žiadne osobitné odporúčanie.
10 mg OD počas 4 dní	Fosamprenavir 700 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 dní	0,99	Žiadne osobitné odporúčanie.

<sup>&</sup> Predstavuje pomer liečob (súbežne podávaný liek plus atorvastatín verzus samotný atorvastatín).

\* Pri súbežnom podávaní viacnásobných dávok atorvastatínu a fenazónu sa preukázal malý alebo žiadny detegovateľný účinok v klírense fenazónu.

OD = jedenkrát denne; SD = jednorazová dávka; BID = dvakrát denne.

## Ezetimib

V predklinických štúdiách sa zistilo, že ezetimib neindukuje enzýmy cytochrómu P450, ktoré metabolizujú liečivá. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie medzi ezetimibom a liečivami, o ktorých je známe, že sú metabolizované cytochrómami P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 alebo N-acetyltransferázou.

V klinických interakčných štúdiách nemal ezetimib počas súbežného podávania žiadny účinok na farmakokinetiku dapsonu, dextrometorfanu, digoxínu, perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a levonorgestrel), glipizidu, tolbutamidu alebo midazolamu.

Cimetidín podávaný spolu s ezetimibom nemal žiadny vplyv na biologickú dostupnosť ezetimibu.

*Antikoagulancia:* V štúdiu, ktorej sa zúčastnilo dvanásť zdravých dospelých mužov, nemalo súbežné podávanie ezetimibu (10 mg jedenkrát denne) významný účinok na biologickú dostupnosť warfarínu a protrombínový čas. Po uvedení lieku na trh sa však vyskytli hlásenia o zvýšení medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) u pacientov, ktorým bol ezetimib pridaný k warfarínu alebo k fluindiónu. Ak sa atorvastatín/ezetimib pridáva k warfarínu, k inému kumarínovému antikoagulantu alebo k fluindiónu, má sa primerane monitorovať INR (pozri časť 4.4).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby používať náležité antikoncepčné opatrenia (pozri časť 4.3).

### Gravidita

Torvazin Plus je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o použití atorvastatínu/ezetimibu počas gravidity.

### *Atorvastatín*

Bezpečnosť u gravidných žien nebola zatiaľ stanovená. Žiadne kontrolované klinické skúšania s atorvastatínom sa u gravidných žien neuskutočnili. Zriedkavo boli hlásené kongenitálne anomálie po intrauterinnej expozícii inhibítorom HMG-CoA-reduktázy. Skúšania na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Liečba matky atorvastatínom môže znížiť fetálne hladiny mevalonátu, ktorý je prekursorom biosyntézy cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces a spravidla prerušenie liečby liekmi znižujúcimi lipidy počas gravidity by malo mať malý vplyv na dlhodobé riziko spojené s primárnou hypercholesterolémiou.

Z týchto dôvodov sa Torvazin Plus nesmie používať u žien, ktoré sú gravidné, pokúšajú sa otehotniť alebo majú podozrenie, že sú gravidné. Liečba atorvastatínom/ezetimibom sa musí prerušiť počas gravidity alebo pokiaľ sa nepotvrdí, že žena nie je gravidná (pozri časť 4.3).

### *Ezetimib*

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o použití ezetimibu počas gravidity. Štúdie na zvieratách s ezetimibom v monoterapii nepreukázali žiadne priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryofetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

### Dojčenie

Atorvastatín/ezetimib je počas dojčenia kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Z dôvodu možnosti závažných nežiaducich reakcií nemajú ženy užívajúce Torvazin Plus dojčiť svoje deti. U potkanov sú plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov podobné

koncentráciám v mlieku. V štúdiách na potkanoch sa zistilo, že ezetimib sa vylučuje do materského mlieka (pozri časť 5.3). Nie je známe, či sa liečivá tohto lieku vylučujú do ľudského mlieka.

#### Fertilita

S Torvazinom Plus sa nevykonali žiadne štúdie fertility.

#### *Atorvastatín*

V štúdiách na zvieratách nemal atorvastatín žiadny účinok na fertilitu samcov alebo samíc (pozri časť 5.3).

#### *Ezetimib*

Ezetimib nemal žiadny účinok na fertilitu samcov alebo samíc potkana (pozri časť 5.3).

### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Torvazin Plus má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov sa však má vziať do úvahy, že sa hlásil závrat.

### 4.8 Nežiaduce účinky

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ); neznáme (frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<b>Infekcie a nákazy</b>	nazofaryngitída <sup>1</sup>				
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>			trombocytopénia <sup>1</sup>		trombocytopénia <sup>2</sup>
<b>Poruchy imunitného systému</b>	alergické reakcie <sup>1</sup>			anafylaxia <sup>1</sup>	precitlivosť vrátane vyrážky, žihľavky, anafylaxie, a angioedému <sup>2</sup>
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	hyperglykémia <sup>1</sup>	hypoglykémia <sup>1</sup> , zvýšenie telesnej hmotnosti <sup>1</sup> , anorexia <sup>1,2</sup> , znížená chuť do jedla <sup>2</sup>			
<b>Psychické poruchy</b>		nočné mory <sup>1</sup> , insomnie <sup>1</sup>			depresia <sup>2</sup>
<b>Poruchy nervového systému</b>	bolesť hlavy <sup>1,2</sup>	závrat <sup>1</sup> , parestézia <sup>1,2</sup> , hypoestézia <sup>1</sup> , dysgeúzia <sup>1</sup> , amnézia <sup>1</sup>	periférna neuropatia <sup>1</sup>		závrat <sup>2</sup> , myasténia gravis
<b>Poruchy oka</b>		rozmazané	porucha		očná

		videnie <sup>1</sup>	zraku <sup>1</sup>		myasténia
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		tinitus <sup>1</sup>		strata sluchu <sup>1</sup>	
<b>Poruchy ciev</b>		nával horúčavy <sup>2</sup> , hypertenzia <sup>2</sup>			
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	faryngolaryngeálna bolesť <sup>1</sup> , epistaxa <sup>1</sup>	kašeľ <sup>2</sup>			dyspnoe <sup>2</sup>
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	zápcha <sup>1</sup> , flatulencia <sup>1,2</sup> , dyspepsia <sup>1</sup> , nauzea <sup>1</sup> , hnačka <sup>1,2</sup> , abdominálna bolesť <sup>2</sup>	vracanie <sup>1</sup> , horná a dolná abdominálna bolesť <sup>1</sup> , eruktácia <sup>1</sup> , pankreatitída <sup>1</sup> , dyspepsia <sup>2</sup> , gastroezofageálna refluxná choroba <sup>2</sup> , nauzea <sup>2</sup> , sucho v ústach <sup>2</sup> , gastritída <sup>2</sup>			pankreatitída <sup>2</sup> , zápcha <sup>2</sup>
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>		hepatitída <sup>1</sup>	cholestáza <sup>1</sup>	zlyhanie pečene <sup>1</sup>	hepatitída <sup>2</sup> , cholelitiáza <sup>2</sup> , cholecystitída <sup>2</sup>
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		urtikária <sup>1,2</sup> , pruritus <sup>1,2</sup> , kožná vyrážka <sup>1,2</sup> , alopecia <sup>1</sup>	angioneurotický edém <sup>1</sup> , bulózna dermatitída vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy <sup>1</sup>		multiformný erytém <sup>2</sup>
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	myalgia <sup>1,2</sup> , artralgia <sup>1</sup> , bolesť v končatine <sup>1</sup> , svalové spazmy <sup>1</sup> , opuch kĺbov <sup>1</sup> , bolesť chrčba <sup>1</sup>	bolesť krku <sup>1,2</sup> , svalová únava <sup>1,2</sup> , artralgia <sup>2</sup> , svalové spazmy <sup>2</sup> , bolesť chrčba <sup>2</sup> , bolesť v končatine <sup>2</sup>	myopatia <sup>1</sup> , myozitída <sup>1</sup> , rabdomyolýza <sup>1</sup> , svalová ruptúra <sup>1</sup> , tendonopatia niekedy komplikovaná ruptúrou	syndróm podobný lupusu <sup>1</sup>	nekrotizujúca myopatia sprostredkovaná imunitným systémom <sup>1</sup> , myopatia/rabdomyolýza <sup>2</sup> (pozri časť 4.4)
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>				gynekomastia <sup>1</sup>	
<b>Celkové poruchy</b>	únava <sup>2</sup>	celkový pocit choroby <sup>1</sup> ,			

<b>a reakcie v mieste podania</b>		asténia <sup>1,2</sup> , bolesť hrudníka <sup>1,2</sup> , bolesť <sup>2</sup> , periférny edém <sup>1,2</sup> , únava <sup>1</sup> , pyrexia <sup>1</sup>			
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	abnormálne výsledky funkcie pečene <sup>1</sup> , zvýšenie kreatínkinázy v krvi <sup>1</sup> , zvýšenie ALT a/alebo AST <sup>2</sup>	pozitívne leukocyty v moči <sup>1</sup> , zvýšenie ALT a/alebo AST <sup>2</sup> , zvýšenie kreatínkinázy v krvi <sup>2</sup> , zvýšenie gamaglutamyl-transferázy <sup>2</sup> , abnormálne výsledky funkcie pečene <sup>2</sup>			

<sup>1</sup> Hlásené pri atorvastatíne

<sup>2</sup> Nežiaduce reakcie pozorované v klinických štúdiách s ezetimibom (v monoterapii alebo podávaným súbežne so statínom) alebo pri užívaní samotného ezetimibu alebo ezetimibu so statínom po uvedení lieku na trh. Nežiaduce reakcie sa pozorovali u pacientov liečených ezetimibom (n = 2 396) a vo väčšej miere ako pri placebe (n = 1 159), alebo u pacientov liečených ezetimibom podávaným súbežne so statínom (n = 11 308) a vo väčšej miere ako pri podávaní samotného statínu (n = 9 361). Nežiaduce reakcie po uvedení lieku na trh sa odvodili z hlásení pri podávaní ezetimibu samostatne alebo so statínom.

Nasledujúce nežiaduce udalosti boli hlásené v súvislosti s niektorými statínmi:

- sexuálna dysfunkcia
- výnimočné prípady výskytu intersticiálnej choroby pľúc, najmä pri dlhodobej liečbe (pozri časť 4.4)
- diabetes mellitus: frekvencia bude závisieť od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glykémia nalačno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, zvýšené triglyceridy, hypertenzia v anamnéze).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

### *Torvazin Plus*

V prípade predávkovania treba vykonať symptomatické a podporné opatrenia. Majú sa vykonať vyšetrenia funkcie pečene a sledovať sérové hladiny CK.

### *Atorvastatín*

Z dôvodu značnej väzby atorvastatínu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že hemodialýza významne zvýši klírens atorvastatínu.

### *Ezetimib*

V klinických štúdiách bolo podávanie ezetimibu 50 mg/deň 15 zdravým osobám až po dobu 14 dní alebo 40 mg/deň 18 pacientom s primárnou hyperlipidémiou až po dobu 56 dní vo všeobecnosti dobre tolerované.

Bolo hlásených niekoľko prípadov predávkovania, väčšina nebola spojená s nežiaducimi účinkami. Hlásené nežiaduce účinky neboli závažné. U zvierat sa nepozorovala žiadna toxicita po jednorazových perorálnych dávkach 5 000 mg/kg ezetimibu u potkanov a myši a 3 000 mg/kg u psov.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypolipidemiká, kombinácie rôznych liečiv upravujúcich hladinu lipidov, ATC kód: C10BA05

Torvazin Plus (ezetimib/atorvastatín) je liek znižujúci lipidy, ktorý selektívne inhibuje črevnú absorpciu cholesterolu a príbuzných rastlinných sterolov a inhibuje endogénnu syntézu cholesterolu.

#### Mechanizmus účinku

##### *Torvazin Plus*

Plazmatický cholesterol pochádza z črevnej absorpcie a endogénnej syntézy. Tento liek obsahuje ezetimib a atorvastatín, dve látky znižujúce lipidy s komplementárnymi mechanizmami účinku. Torvazin Plus znižuje zvýšený celkový cholesterol (celkový-C), LDL-C, apolipoproteín B (Apo B), triglyceridy (TG) a cholesterol nevysokodenzitných lipoproteínov (non-HDL-C) a zvyšuje cholesterol vysokodenzitných lipoproteínov (HDL-C) duálnou inhibíciou absorpcie a syntézy cholesterolu.

##### *Atorvastatín*

Atorvastatín je selektívny, kompetitívny inhibítor HMG-CoA-reduktázy, enzým limitujúci rýchlosť zodpovedný za premenu 3-hydroxy-3-metylglutarylkoenzýmu A na mevalonát, čo je prekursor sterolov vrátane cholesterolu. V pečeni sú triglyceridy a cholesterol zabudované do lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (VLDL) a uvoľňované do plazmy k transportu do periférnych tkanív. Lipoproteíny s nízkou hustotou (LDL) sa tvoria z VLDL a sú primárne katabolizované cez receptor s vysokou afinitou k LDL (LDL receptor).

Atorvastatín znižuje plazmatické koncentrácie cholesterolu a sérové koncentrácie lipoproteínov inhibíciou HMG-CoA-reduktázy a následne biosyntézy cholesterolu v pečeni a zvyšuje počet LDL receptorov pečene na povrchu bunky, čím sa urýchľuje vychytávanie a katabolizmus LDL.

Atorvastatín znižuje tvorbu LDL a počet LDL častíc. Atorvastatín zapríčiňuje výrazné a trvalé zvýšenie aktivity LDL receptoru spojené s prospešnými zmenami kvality cirkulujúcich LDL častíc. Atorvastatín účinne znižuje hladiny LDL-C u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, čo je populácia, ktorá obvykle nereaguje na liečivá znižujúce lipidy.

V štúdií sledujúcej odpoveď na liečbu v závislosti od dávky bolo dokázané, že atorvastatín znižuje koncentrácie celkového cholesterolu (30 % – 46 %), LDL-C (41 % – 61 %), apolipoproteínu B (34 % – 50 %) a triglyceridov (14 % – 33 %), pričom súčasne vyvolal vo variabilnej miere zvýšenie HDL-C a apolipoproteínu A1. Tieto výsledky sú zhodné u pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, non-familiárnymi formami hypercholesterolémie a zmiešanými hyperlipidémiami vrátane pacientov s diabetom mellitus nezávislým od inzulínu. Dokázalo sa, že zníženie celkového cholesterolu, LDL-C a apolipoproteínu B znižuje riziko kardiovaskulárnych udalostí a kardiovaskulárnej mortality.

##### *Ezetimib*

Ezetimib selektívne inhibuje črevnú absorpciu cholesterolu a príbuzných rastlinných sterolov. Ezetimib je perorálne aktívny a má mechanizmus účinku, ktorý sa líši od iných skupín látok znižujúcich cholesterol (napr. statíny, adsorbenty žlčových kyselín [živice], deriváty kyseliny fibrovej a rastlinné stanoly). Molekulovým cieľom ezetimibu je sterolový transportér Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ktorý je zodpovedný za intestinálne vychytávanie cholesterolu a fytoosterolov.

Ezetimib sa lokalizuje na kefkovitý lem tenkého čreva a inhibuje absorpciu cholesterolu, čo vedie k zníženiu dodávky črevného cholesterolu do pečene; statíny znižujú syntézu cholesterolu v pečeni a spoločne tieto odlišné mechanizmy zabezpečujú komplementárnu redukciu cholesterolu. V dvojtýždňovej klinickej štúdií u 18 pacientov s hypercholesterolémiou ezetimib inhiboval črevnú absorpciu cholesterolu o 54 % v porovnaní s placebom.

Na určenie selektivity ezetimibu na inhibíciu absorpcie cholesterolu sa vykonala séria predklinických štúdií. Ezetimib inhiboval absorpciu [<sup>14</sup>C]-cholesterolu bez účinku na absorpciu triglyceridov, mastných kyselín, žlčových kyselín, progesterónu, etinylestradiolu alebo v tukoch rozpustných vitamínov A a D.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Torvazinom Plus vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe hypercholesterolémie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### *Torvazin Plus*

Preukázalo sa, že tento liek je bioekvivalentný so súbežne podávanými zodpovedajúcimi dávkami tabliet ezetimibu a atorvastatínu.

#### Absorpcia

##### *Atorvastatín*

Atorvastatín sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje, maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{max}$ ) sa dosiahnu za 1 až 2 hodiny. Rozsah absorpcie vzrastá proporcionálne s dávkou atorvastatínu. Po perorálnom podaní je biologická dostupnosť atorvastatínu vo forme filmom obalených tabliet v porovnaní s perorálnym roztokom 95 % až 99 %. Absolútna biologická dostupnosť atorvastatínu je približne 12 % a systémová dostupnosť inhibičnej aktivity HMG-CoA-reduktázy je približne 30 %. Nízka systémová dostupnosť sa pripisuje presystémovému klírensu v sliznici gastrointestinálneho traktu a/alebo metabolizmu pri prvom prechode pečeňou.

##### *Ezetimib*

Po perorálnom podaní je ezetimib rýchlo absorbovaný a extenzívne konjugovaný na farmakologicky aktívny fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{max}$ ) ezetimib-glukuronidu sa dosiahnu za 1 až 2 hodiny a ezetimibu za 4 až 12 hodín. Absolútnu biologickú dostupnosť ezetimibu nemožno stanoviť, pretože zlúčenina je prakticky nerozpustná vo vodných médiách vhodných na injekciu.

Súbežné podanie jedla (jedál s vysokým obsahom tukov alebo bez tuku) nemalo žiadny vplyv na perorálnu biologickú dostupnosť ezetimibu podávaného vo forme 10 mg tabliet.

#### Distribúcia

##### *Atorvastatín*

Priemerný distribučný objem atorvastatínu je približne 381 l. Na plazmatické bielkoviny sa viaže  $\geq 98$  % atorvastatínu.

##### *Ezetimib*

99,7 % ezetimibu a 88 až 92 % ezetimib-glukuronidu sa viaže na proteíny ľudskej plazmy.

#### Biotransformácia

##### *Atorvastatín*

Atorvastatín sa metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 na orto- a parahydroxylované deriváty a rôzne produkty beta oxidácie. Okrem iných ciest sa tieto produkty ďalej metabolizujú glukuronidáciou. Inhibícia HMG-CoA-reduktázy prostredníctvom orto- a parahydroxylovaných



metabolitov *in vitro* je ekvivalentná inhibícií atorvastatínom. Približne 70 % cirkulujúcej inhibičnej aktivity HMG-CoA-reduktázy sa pripisuje aktívnym metabolitom.

#### *Ezetimib*

Ezetimib je primárne metabolizovaný v tenkom čreve a v pečeni konjugáciou na glukuronid (reakcia fázy II) s následným vylučovaním do žlče. U všetkých hodnotených druhov sa pozoroval minimálny oxidatívny metabolizmus (reakcia fázy I). Ezetimib a ezetimib-glukuronid sú hlavné, od liečiva odvodené látky detegované v plazme, pričom ezetimib tvorí 10 až 20 % a ezetimib-glukuronid 80 až 90 % celkového liečiva v plazme. Ezetimib aj ezetimib-glukuronid sú pomaly eliminované z plazmy s dôkazom významnej enterohepatálnej cirkulácie. Počas ezetimibu a ezetimib-glukuronidu je približne 22 hodín.

#### Eliminácia

##### *Atorvastatín*

Atorvastatín sa primárne vylučuje žľou po metabolizme v pečeni a/alebo mimo pečene. Nezdá sa však, že by liek prechádzal významnou enterohepatálnou recirkuláciou. Priemerný plazmatický polčas eliminácie atorvastatínu je u ľudí približne 14 hodín. Počas inhibičnej aktivity HMG-CoA-reduktázy je približne 20 až 30 hodín pre prispievanie aktívnych metabolitov.

Atorvastatín je substrátom pečňových transportérov, polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (OATP1B1) a transportéra 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatínu sú substráty OATP1B1. Atorvastatín sa identifikoval aj ako substrát pre efluxné transportéry P-glykoproteínu (P-gp) a proteín rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP), ktoré môžu limitovať absorpciu atorvastatínu z čreva a jeho žľový klirens.

#### *Ezetimib*

Po perorálnom podaní ezetimibu značeného <sup>14</sup>C (20 mg) ľudským jedincom tvoril celkový ezetimib približne 93 % celkovej rádioaktivity v plazme. Počas 10-dňového obdobia zberu sa izolovalo približne 78 % podanej rádioaktivity v stolici a 11 % v moči. Po 48 hodinách neboli v plazme detegovateľné hladiny rádioaktivity.

#### Staršie osoby

##### *Atorvastatín*

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sú vyššie u zdravých starších osôb ako u mladých dospelých, pričom účinky na hladinu lipidov boli porovnateľné s účinkami, ktoré sa pozorovali v populáciách mladších pacientov.

#### *Ezetimib*

Plazmatické koncentrácie celkového ezetimibu sú u starších pacientov (≥ 65 rokov) približne 2-násobne vyššie ako u mladých pacientov (18 až 45 rokov). Zníženie LDL-C a bezpečnostný profil sú u starších a mladších osôb liečených ezetimibom porovnateľné.

#### Porucha funkcie pečene

##### *Atorvastatín*

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sú výrazne zvýšené (približne 16-násobne C<sub>max</sub> a približne 11-násobne AUC) u pacientov s chronickým alkoholickým ochorením pečene (Childovo-Pughovo skóre B).

#### *Ezetimib*

Po jednorazovej 10 mg dávke ezetimibu sa priemerná AUC celkového ezetimibu zvýšila približne 1,7-násobne u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 alebo 6) v porovnaní so zdravými osobami. V 14-dňovej štúdií s opakovanými dávkami (10 mg denne) u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) bola priemerná AUC celkového ezetimibu zvýšená približne 4-násobne v 1. a 14. deň v porovnaní so zdravými osobami. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. Vzhľadom na neznáme účinky zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne závažnou alebo

závažnou (Childovo-Pughovo skóre > 9) poruchou funkcie pečene sa ezetimib u týchto pacientov neodporúča (pozri časti 4.2 a 4.4).

### Porucha funkcie obličiek

#### *Atorvastatín*

Ochorenie obličiek nemá žiadny vplyv na plazmatické koncentrácie alebo účinky atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov na lipidy.

#### *Ezetimib*

Po jednorazovej 10 mg dávke ezetimibu u pacientov so závažným ochorením obličiek (n = 8; priemerný CrCl  $\leq$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sa priemerná AUC celkového ezetimibu zvýšila približne 1,5-násobne v porovnaní so zdravými osobami (n = 9). Tento výsledok sa nepovažuje za klinicky významný. U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. Ďalší pacient v tejto štúdii (po transplantácii obličky, ktorý dostával mnohopočetnú liečbu vrátane cyklosporínu) mal 12-násobne väčšiu expozíciu celkovému ezetimibu.

### Pohlavie

#### *Atorvastatín*

Koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov u žien sa líšia od koncentrácií u mužov (ženy: približne o 20 % vyššie pre C<sub>max</sub> a približne o 10 % nižšie pre AUC). Tieto rozdiely nie sú klinicky významné a nemajú za následok žiadne klinicky významné rozdiely v účinkoch na lipidy medzi mužmi a ženami.

#### *Ezetimib*

Plazmatické koncentrácie celkového ezetimibu sú mierne vyššie (približne o 20 %) u žien ako u mužov. Zníženie LDL-C a bezpečnostný profil sú u mužov a žien liečených ezetimibom porovnateľné.

### Polymorfizmus SLCO1B1

#### *Atorvastatín*

Na vychytávaní všetkých inhibítorov HMG-CoA-reduktázy vrátane atorvastatínu v pečeni sa podieľa transportér OATP1B1. U pacientov s polymorfizmom SLCO1B1 existuje riziko zvýšenej expozície atorvastatínu, ktorá môže viesť ku zvýšenému riziku rabdomyolýzy (pozri časť 4.4). Polymorfizmus v gène pre OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) je spojený s 2,4-násobne vyššou expozíciou atorvastatínu (AUC) v porovnaní s osobami bez tohto alternatívneho genotypu (c.521TT). U týchto pacientov je tiež možná geneticky podmienená porucha vychytávania atorvastatínu v pečeni. Možné dôsledky na účinnosť nie sú známe.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### *Torvazin Plus*

V štúdiách súbežného podávania ezetimibu a statínov boli pozorované toxické účinky v podstate tie isté, aké sú typicky spojené so statínmi. Niektoré z toxických účinkov boli výraznejšie ako účinky pozorované počas liečby samotnými statínmi. Toto sa pripisuje farmakokinetickým a/alebo farmakodynamickým interakciám po súbežnom podaní. V klinických štúdiách sa nevyskytli žiadne takéto interakcie. Myopatie sa vyskytli u potkanov až po expozícii dávkam, ktoré boli niekoľkonásobne vyššie ako terapeutické dávky u ľudí (približne 20-násobok hladiny AUC pre statíny a 500- až 2000-násobok hladiny AUC pre aktívne metabolity).

V sérii *in vivo* a *in vitro* hodnotení nemal ezetimib podávaný so statínom žiadny genotoxický potenciál.

Súbežné podávanie ezetimibu a statínov nebolo u potkanov teratogénne. U gravidných králikov sa pozoroval nízky výskyt deformácií kostry (zrastené hrudné a kaudálne stavce, nižší počet kaudálnych stavcov).

### *Atorvastatín*

Atorvastatín mal negatívny mutagénny a klastogénny potenciál v sérii 4 testov *in vitro* a v 1 skúške *in vivo*. Nezistilo sa, že by bol atorvastatín karcinogénny u potkanov, ale vysoké dávky u myší (vedúce k 6 – 11-násobku AUC<sub>0-24 hod</sub> dosiahnutej u ľudí pri najvyššej odporúčanej dávke) preukázali vznik hepatocelulárnych adenómov u samcov a hepatocelulárnych karcinómov u samíc.

Z experimentálnych štúdií u zvierat existuje dôkaz, že inhibítory HMG-CoA-reduktázy môžu ovplyvniť vývoj embryí alebo plodov. Atorvastatín nemal u potkanov, králikov a psov žiadne účinky na fertilitu a nebol teratogénny, avšak pri maternotoxických dávkach sa pozorovala fetálna toxicita u potkanov a králikov. Počas expozície matiek vysokým dávkam atorvastatínu bol spomalený vývin mláďat potkana a znížilo sa postnatálne prežívanie. U potkanov existuje dôkaz o prestupe placentou. U potkanov sú plazmatické koncentrácie atorvastatínu podobné koncentráciám v mlieku. Nie je známe, či sa atorvastatín alebo jeho metabolity vylučujú do mlieka u ľudí.

### *Ezetimib*

Štúdie s opakovaným podávaním ezetimibu na zvieratách neidentifikovali toxické účinky pre žiadne cieľové orgány. U psov liečených štyri týždne ezetimibom ( $\geq 0,03$  mg/kg/deň) sa koncentrácia cholesterolu v žlčníkovej žlči zvýšila 2,5- až 3,5-násobne. V jednoročnej štúdiu na psoch, ktorým sa podávali dávky do 300 mg/kg/deň, sa však nepozorovalo zvýšenie incidencie cholelitiázy alebo iné hepatobiliárne účinky. Významnosť týchto údajov pre ľudí nie je známa. Riziko litogenity spojené s terapeutickým užívaním ezetimibu nemožno vylúčiť.

Konvenčné *in vivo* a *in vitro* testy nepreukázali žiadny dôkaz genotoxického potenciálu ezetimibu.

Štúdie karcinogenity ezetimibu u hlodavcov nepreukázali žiadne zvýšenie incidencie nádorov.

Ezetimib nemal žiadny účinok na fertilitu samcov alebo samíc potkanov, ani sa nezistilo, že by bol teratogénny u potkanov alebo králikov a nemal vplyv ani na prenatalný a postnatalný vývoj. Ezetimib prechádzal cez placentárnu bariéru u gravidných potkanov a králikov, ktorým boli podané viacnásobné dávky 1 000 mg/kg/deň.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro:

uhličitan vápenatý  
hydroxypropylcelulóza  
polysorbát 80  
kroskarmelóza, sodná soľ (SD711)  
cukor, zrný (obsahuje sacharózu a kukuričný škrob)  
mastenec  
manitol  
mikrokryštalická celulóza  
hydroxypropylcelulóza, čiastočne substituovaná (L-HPC B1)  
povidón K-25  
laurylsíran sodný  
stearát horečnatý

#### Obal kapsuly:

#### Torvazin Plus 10 mg/10 mg tvrdé kapsuly

Vrechnák: oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172), želatína  
Telo: oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), želatína

Torvazin Plus 20 mg/10 mg tvrdé kapsuly

Vrchnák: oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), želatína  
Telo: oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), želatína

Torvazin Plus 40 mg/10 mg tvrdé kapsuly

Vrchnák: oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172), želatína  
Telo: oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), želatína

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote do 30 °C v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

30, 60, 70, 80, 90, 100 alebo 120 tvrdých kapsúl v OPA/Al/PVC//Al blistri vloženom v papierovej škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Egis Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.  
Maďarsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Torvazin Plus 10 mg/10 mg: 31/0278/19-S  
Torvazin Plus 20 mg/10 mg: 31/0279/19-S  
Torvazin Plus 40 mg/10 mg: 31/0280/19-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 16. septembra 2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/06064-ZME  
Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/01822-Z1A

10/2023