

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Torzelip 10 mg/ 10 mg tabletes
Torzelip 10 mg/ 20 mg tabletes
Torzelip 10 mg/ 40 mg tabletes
Torzelip 10 mg/ 80 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 10 mg ezetimiba (*ezetimibum*) un 10, 20, 40 vai 80 mg atorvastatīna (*atorvastatinum*) (atorvastatīna kalcija trihidrāta veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Torzelip 10 mg/ 10 mg tabletes: katra tablete satur 145 mg laktozes.
Torzelip 10 mg/ 20 mg tabletes: katra tablete satur 170 mg laktozes.
Torzelip 10 mg/ 40 mg tabletes: katra tablete satur 219 mg laktozes.
Torzelip 10 mg/ 80 mg tabletes: katra tablete satur 317 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Torzelip 10 mg/ 10 mg tablete: baltas vai gandrīz baltas kapsulas formas tabletes (12,7 mm x 5,1 mm), vienā pusē ar iespaidumu "1".
Torzelip 10 mg/ 20 mg tablete: baltas vai gandrīz baltas kapsulas formas tabletes (14,5 mm x 5,8 mm), vienā pusē ar iespaidumu "2".
Torzelip 10 mg/ 40 mg tablete: baltas vai gandrīz baltas kapsulas formas tabletes (16,4 mm x 6,3 mm), vienā pusē ar iespaidumu "3".
Torzelip 10 mg/ 80 mg tablete: baltas vai gandrīz baltas kapsulas formas tabletes (17,0 mm x 8,0 mm), vienā pusē ar iespaidumu "4".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Torzelip kā diētu papildinošs līdzeklis ir indicēts aizstājterapijā pieaugušajiem ar primāru (heterozigotisku vai homozigotisku ģimenes vai ne-ģimenes) hiperholesterinēmiju vai jauktu hiperlipidēmiju, kuru stāvoklis jau tiek kontrolēts ar identiskās devās vienlaicīgi lietotu atorvastatīnu un ezetimibu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Torzelip ieteicamā deva ir 1 tablete dienā.

Maksimālā ieteicamā Torzelip deva ir 10 mg/80 mg dienā.

Pacientam jāievēro atbilstoša lipīdu līmeni pazeminoša diēta, un šī diēta jāturpina arī Torzelip lietošanas laikā.

Torzelip nav piemērots sākotnējai terapijai. Terapija jāsāk un, ja nepieciešams, deva jākoriģē tikai ar atsevišķi lietotām šo zāļu sastāvdaļām, un pēc atbilstošas devas noteikšanas var pāriet uz atbilstoša stipruma fiksētu devu kombināciju.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Torzelip drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, nav pierādīta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dati nav pieejami.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Torzelip nav ieteicams pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh* ≥ 7 , skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Torzelip ir kontrindicēts pacientiem ar aktīvu aknu slimību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar žultsskābes sekvestrantiem

Torzelip jālieto vai nu ≥ 2 stundas pirms, vai ≥ 4 stundas pēc žultsskābes sekvestrantu lietošanas.

Lietošana vienlaicīgi ar citām zālēm

Pacientiem, kuri vienlaikus ar atorvastatīnu lieto zāles pret C vīrushepatītu elbasvīru/grazoprevīru vai letermovīru citomegalovīrusa infekcijas profilaksei vienlaicīgi ar atorvastatīnu, atorvastatīna deva nedrīkst pārsniegt 20 mg dienā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Atorvastatīna lietošana nav ieteikta pacientiem, kuri lieto letermovīru vienlaicīgi ar ciklosporīnu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Torzelip paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletei jāuzdzer pietiekams daudzums šķidruma (piemēram, glāze ūdens).

Torzelip var lietot vienā devā jebkurā dienas laikā (taču vēlams katru dienu vienā un tajā pašā laikā), ēdienreizes laikā vai neatkarīgi no tām.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Terapija ar Torzelip kontrindicēta grūtniecības laikā, barošanas ar krūti periodā un fertilām sievietēm, kuras neizmanto atbilstošus kontracepcijas līdzekļus (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Torzelip kontrindicēts pacientiem ar aktīvu aknu slimību vai neizskaidrojamu pastāvīgi paaugstinātu transamināžu līmeni serumā, kura vērtība vairāk nekā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAuR), kā arī pacientiem, kuri terapijā saņem pretvīrusu līdzekļus C hepatīta ārstēšanai glekaprevīru/pibrentasvīru.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Miopātija/rabdomiolīze

Pēcreģistrācijas pieredzē ar ezetimibu ziņots par miopātijas un rabdomiolīzes gadījumiem. Vairums pacientu, kam radās rabdomiolīze, vienlaicīgi ar ezetimibu lietoja kādu no statīniem. Tomēr ļoti retos gadījumos par rabdomiolīzi ziņots arī saistībā ar ezetimiba monoterapiju, un ļoti retos gadījumos, kad ezetimibs bija pievienots terapijai ar citiem līdzekļiem, par kuriem zināms, ka tie saistīti ar palielinātu rabdomiolīzes risku.

Atorvastatīns, tāpat kā citi HMG CoA reduktāzes inhibitori, retos gadījumos var ietekmēt skeleta muskuļus un izraisīt mialģiju, miozītu un miopātiju, kas var progresēt līdz rabdomiolīzei, kas var apdraudēt dzīvību un kam raksturīga izteikti palielināta kreatīna fosfokināzes (KFK) koncentrācija (>10 reizes pārsniedzot N AuR), mioglobīnēmija un mioglobīnūrija, kas var izraisīt nieru mazspēju. Retos gadījumos ziņots par imūnsistēmas mediētu nekrotizējošu miopātiju (IMNM), kas radusies dažu statīnu terapijas laikā vai pēc tās. Klīniski IMNM raksturīgs pastāvīgs proksimālo muskuļu vājums un palielināta kreatīnkināzes koncentrācija serumā, kas saglabājas, neskatoties uz statīnu terapijas pārtraukšanu.

Pirms šo zāļu lietošanas

Torzelip piesardzīgi jāordinē pacientiem, kam ir faktori, kas nosaka predispozīciju rabdomiolīzei.

Pirms terapijas sākšanas AKFK koncentrācijas mērījums jāveic šādos gadījumos:

- nieru darbības traucējumi;
- hipotireoze;
- pārmantoti muskuļu bojājumi personiskā vai ģimenes anamnēzē;
- statīnu vai fibrātu toksiska ietekme uz muskuļiem anamnēzē;
- aknu slimība anamnēzē un/vai alkohola lietošana lielā daudzumā;
- gados vecākiem cilvēkiem (vecums >70 gadi) šāda mērījuma nepieciešamība jāvērtē atkarībā no citu faktoru, kas nosaka predispozīciju uz rabdomiolīzi, esamības;
- gadījumos, kad var būt palielināta koncentrācija plazmā, piemēram, mijiedarbības gadījumā (skatīt 4.5. apakšpunktu) un īpašās pacientu grupās, tostarp noteiktās ģenētiskajās apakšgrupās (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Šādos gadījumos ārstēšanas risks jāvērtē iespējamā ieguvuma kontekstā, un ieteicama klīniska uzraudzība.

Šo zāļu lietošanu nedrīkst sākt, ja sākotnēji ievērojami palielināta KFK koncentrācija (>5 reizes pārsniedzot N AuR).

Kreatīna fosfokināzes koncentrācijas mērījums

Kreatīna fosfokināzes (KFK) koncentrāciju nedrīkst mērīt pēc intensīvas fiziskās slodzes vai ja pastāv jebkāds cits iemesls paaugstinātai KFK vērtībai, jo tas apgrūtinā noteiktās vērtības interpretēšanu. Ja sākotnēji ir ievērojami palielināta KFK koncentrācija (>5 reizes pārsniedzot N AuR), 5 līdz 7 dienu laikā tā jānosaka atkārtoti, lai apstiprinātu rezultātus.

Myasthenia gravis

Dažos gadījumos ir ziņots, ka statīni izraisa jaunu vai pastiprina iepriekš esošu *Myasthenia gravis* vai acu miastēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Torzelip lietošana jāpārtrauc, ja simptomi progresē. Ir ziņots par recidīviem, kad tika (atkārtoti) lietots tas pats vai cits statīns.

Uzraudzība šo zāļu lietošanas laikā

- Pacientiem jālūdz nekavējoties ziņot par muskuļu sāpēm, krampjiem vai vājumu, īpaši ja tas saistīts ar sliktu pašsajūtu vai drudzi vai ja ar muskuļiem saistītās pazīmes un simptomi saglabājas arī pēc tam, kad Torzelip lietošana pārtraukta.
- Ja šādi simptomi rodas, kamēr patients terapijā saņem Torzelip, viņam jānosaka KFK līmenis. Ja konstatē, ka tas ir ievērojami paaugstināts (>5 reizes pārsniedz N AuR), šo zāļu lietošana jāpārtrauc.
- Ja ar muskuļiem saistītie simptomi ir smagi un rada diskomfortu ikdienā, pat ja KFK līmenis ir paaugstināts, mazāk nekā ≤5 reizes pārsniedzot N AuR, jāapsver šo zāļu lietošanas pārtraukšana.
- Ja simptomi izzūd un atjaunojas normāls KFK līmenis, var apsvērt Torzelip lietošanas atsākšanu vai citu statīnu saturošu zāļu lietošanas sākšanu, lietojot mazāko devu un nodrošinot rūpīgu uzraudzību.
- Torzelip lietošana jāizbeidz, ja ir klīniski nozīmīga KFK līmeņa paaugstināšanās (>10 reizes pārsniedzot N AuR) vai ja ir noteikta rabdomiolīzes diagnoze vai pastāv aizdomas par to.

Lietošana vienlaicīgi ar citām zālēm

Tā kā Torzelip sastāvā ir atorvastatīns, lielāks rabdomiolīzes risks ir tad, ja atorvastatīnu lieto vienlaikus ar noteiktām zālēm, kas var palielināt atorvastatīna koncentrāciju plazmā, piemēram, ar spēcīgiem CYP3A4 vai transporta olbaltumvielu inhibitoriem (piemēram, ciklosporīnu, telitromicīnu, klaritromicīnu, deklaviridīnu, stiripentolu, ketokonazolu, vorikonazolu, itrakonazolu, posakonazolu, letermovīru un HIV proteāzes inhibitoriem, tostarp ritonavīru, lopinavīru, atazanavīru, indinavīru, darunavīru, tipranavīru/ritonavīru u.c.). Lielāks miopātijas risks var būt arī tad, ja vienlaicīgi tiek lietots gemfibrozils vai citi fibrīnskābes atvasinājumi, pretvīrusu līdzekļi C hepatīta (HCV) ārstēšanai (boceprevīrs, telaprevīrs, elbasvīrs/grazoprevīrs, ledipasvīrs/sofosbuvīrs), eritromicīns, niacīns vai ezetimībs. Ja iespējams, šo zāļu vietā jāapsver cita terapija (bez mijiedarbības).

Ja nepieciešama šo zāļu un Torzelip vienlaicīga lietošana, rūpīgi jāvērtē ieguvums un risks vienlaicīgas terapijas gadījumā. Ja pacienti saņem zāles, kas palielina atorvastatīna koncentrāciju plazmā, ieteicama mazāka Torzelip maksimālā deva. Turklāt spēcīgu CYP3A4 inhibitoru gadījumā jāapsver mazāka Torzelip sākumdeva, un šādiem pacientiem ieteicama atbilstoša klīniskā uzraudzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Torzelip nedrīkst lietot vienlaicīgi ar sistēmiskām fuzidīnskābes zāļu formām vai 7 dienu laikā pēc fuzidīnskābes terapijas pārtraukšanas. Pacientiem, kuriem ir būtiska fuzidīnskābes sistēmiska lietošana, statīnu terapija jāpārtrauc uz visu fuzidīnskābes terapijas laiku. Ziņots par rabdomiolīzi (arī par dažiem gadījumiem ar letālu iznākumu) pacientiem, kuri saņēmuši fuzidīnskābes un statīnu kombināciju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientam jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja rodas jebkādi muskuļu vājuma, sāpju vai jutīguma simptomi.

Statīnu terapiju var atsākt septiņas dienas pēc pēdējās fuzidīnskābes devas lietošanas.

Ārkārtas situācijās, kad ir nepieciešama ilgstoša sistēmiska fuzidīnskābes lietošana, piemēram, smagas infekcijas ārstēšanai, nepieciešamība pēc Torzelip un fuzidīnskābes vienlaicīgas lietošanas jāvērtē katrā gadījumā individuāli, un tai jānotiek stingrā medicīniskā uzraudzībā.

Aknu enzīmi

Pētījumos ar kontrolētu vienlaicīgu lietošanu pacientiem, kuri saņēma ezetimību un statīnu, novēroja secīgu transamināžu koncentrācijas palielināšanos (≥ 3 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu [NAuR]) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms šo zāļu lietošanas sākšanas un periodiski pēc tam jāveic aknu funkcionālās pārbaudes. Pacientiem, kam rodas jebkādas aknu bojājumu pazīmes vai simptomi, jāveic aknu funkcionālās pārbaudes. Pacienti, kuriem rodas palielināta transamināžu koncentrācija, jānovēro, līdz novirze(-es) izzūd. Ja saglabājas palielināta transamināžu koncentrācija, kas vairāk nekā 3 reizes pārsniedz NAuR, ieteicams samazināt Torzelip devu vai pārtraukt šo zāļu lietošanu.

Torzelip piesardzīgi jālieto pacientiem, kuri lieto alkoholu lielā daudzumā un/vai kuriem anamnēzē ir aknu slimība.

Aknu mazspēja

Tā kā nav zināms, kāda ir palielinātas ezetimība darbības ietekme pacientiem ar vidēji smagu vai smagu aknu mazspēju, Torzelip lietošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Fibrāti

Nav pierādīts ezetimība un fibrātu vienlaicīgas lietošanas drošums un efektivitāte. Tāpēc to vienlaicīga lietošana ar Torzelip nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ciklosporīns

Sākot lietot Torzelip situācijā, kad jau tiek lietots ciklosporīns, jāievēro piesardzība. Pacientiem, kuri terapijā saņem Torzelip un ciklosporīnu, jāuzrauga ciklosporīna koncentrācija (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Antikoagulanti

Ja Torzelip pievieno varfarīna, cita kumarīna tipa antikoagulantu vai fluindiona terapijai, atbilstoši jāuzrauga starptautiskais standartizētais koeficients (*International Normalised Ratio, INR*) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Insulta profilakse ar holesterīna daudzuma agresīvu samazināšanu (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL*)

Post-hoc analīzē par insulta apakštipiem pacientiem bez koronārās sirds slimības (KSS), kuriem bija nesen bijis insults vai tranzitora išēmijas lēkme (TIL), lielāka hemorāģiska insulta sastopamība, salīdzinot ar placebo, bija to pacientu vidū, kuriem bija sāktā terapija ar 80 mg atorvastatīna. Šāds palielināts risks īpaši bija vērojams pacientiem, kuriem, iesaistoties pētījumā, noskaidrots hemorāģisks insults vai lakunārs infarkts anamnēzē. Pacientiem ar iepriekš bijušu hemorāģisku insultu vai lakunāru infarktu riska un ieguvuma līdzsvars no 80 mg atorvastatīna lietošanas ir neskaidrs, un pirms terapijas sākšanas rūpīgi jāvērtē iespējamais hemorāģiska insulta risks (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Intersticiālā plaušu slimība

Saistībā ar dažiem statīniem, īpaši ilgstošā terapijā, ziņots par atsevišķiem intersticiālās plaušu slimības gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Raksturīgas iezīmes var būt aizdusa, neproduktīvs klepus un vispārējā veselības stāvokļa pasliktināšanās (nogurums, ķermeņa masas samazināšanās un drudzis). Ja ir aizdomas, ka pacientam varētu būt radusies intersticiāla plaušu slimība, terapija ar statīniem jāpārtrauc.

Cukura diabēts

Daži pierādījumi liecina, ka statīnu grupas zāles izraisa glikozes līmeņa asinīs paaugstināšanos un dažiem pacientiem rada augstu cukura diabēta risku nākotnē, turklāt var rasties tādas pakāpes hiperglikēmija, kad piemērota ir atbilstoša cukura diabēta pacientiem paredzētā aprūpe. Tomēr šo risku atsver statīnu lietošanas rezultātā samazinātais vaskulārais risks, tāpēc tam nevajadzētu būt par iemeslu statīnu terapijas pārtraukšanai. Riska grupas pacientiem (glikozes koncentrācija tukšā dūšā no 5,6 līdz 6,9 mmol/l, $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$, palielināta triglicerīdu koncentrācija, hipertensija) jānodrošina gan klīniska, gan bioķīmisko rādītāju uzraudzība atbilstoši nacionālajām vadlīnijām.

Palīgvielas

Torzelip satur laktozi.

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Torzelip satur nātriju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Iespējamo mijiedarbību ar HMG CoA reduktāzes inhibitoriem var noteikt dažādi mehānismi. Zāles vai augu izcelsmes līdzekļi, kas inhibē noteiktus enzīmus (piemēram, CYP3A4) un/vai transporta olbaltumvielas (piemēram, OATP1B), var palielināt atorvastatīna koncentrāciju plazmā un radīt palielinātu miopātijas/rabdomiolīzes risku.

Lai uzzinātu papildu informāciju par vienlaicīgi lietoto zāļu iespējamo mijiedarbību ar atorvastatīnu un/vai iespējamo ietekmi uz enzīmu vai transporta olbaltumvielu darbību, kā arī informāciju par iespējamām devu korekcijām un zāļu lietošanas shēmām, skatiet vienlaicīgi lietoto zāļu informāciju.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Lietojot ezetimibu vienlaicīgi ar atorvastatīnu, nav novērota klīniski nozīmīga farmakokinētiskā mijiedarbība.

Citu zāļu ietekme uz Torzelip

Ezetimibs

Antacīdi. Vienlaicīga antacīdu lietošana samazināja ezetimiba uzsūkšanās ātrumu, bet neietekmēja ezetimiba biopieejamību. Šādu samazinātu uzsūkšanās ātrumu neuzskata par klīniski nozīmīgu.

Holestiramīns. Holestiramīna vienlaicīga lietošana aptuveni par 55% samazināja ezetimiba kopējo (ezetimibs + ezetimiba glikuronīds) vidējo zemlīknes laukumu (*area under the curve*, AUC). Šīs mijiedarbības dēļ var mazināties zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ZBLH) daudzuma pakāpeniskā samazināšanās, holestiramīna terapijai pievienojot ezetimibu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ciklosporīns. Pētījumā, kurā piedalījās astoņi pacienti pēc nieres transplantācijas, kuriem kreatinīna klīrenss bija >50 ml/min un kuri stabilā devā lietoja ciklosporīnu, vienreizēja 10 mg ezetimiba deva izraisīja kopējā ezetimiba vidējās AUC vērtības palielināšanos 3,4 reizes (diapazons no 2,3 līdz 7,9 reizēm), salīdzinot ar veselu pacientu kontroles populāciju no cita pētījuma, kuri saņēma tikai ezetimibu (n=17). Citā pētījumā pacientam, kam bija veikta nieres transplantācija un bija smaga nieru mazspēja un kas saņēma ciklosporīnu un vairākas citas zāles, kopējā ezetimiba sistēmiskā iedarbība bija 12 reizes lielāka nekā kontroles grupas pacientiem, kuri saņēma tikai ezetimibu. Divu periodu krusteniska dizaina pētījumā, kurā piedalījās divpadsmit veselas pētāmās personas, 20 mg ezetimiba dienā lietošana 8 dienas kopā ar vienreizēju 100 mg ciklosporīna devu 7. dienā izraisīja vidēji par 15% lielāku ciklosporīna AUC (diapazons no samazinājuma par 10% līdz pieaugumam par 51%), salīdzinot ar vienreizēju 100 mg ciklosporīna devu vienu pašu. Kontrolēts pētījums par vienlaicīgi lietotu ezetimiba ietekmi uz ciklosporīna kopējo iedarbību pacientiem pēc nieres transplantācijas nav veikts. Sākot lietot Torzelip, kad jau tiek lietots ciklosporīns, jāievēro piesardzība. Pacientiem, kuri terapijā saņem Torzelip un ciklosporīnu, jāuzrauga ciklosporīna koncentrācija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Fibrāti. Fenofibrāta vai gemfibrozila vienlaicīga lietošana mēreni, proti, attiecīgi aptuveni 1,5 un 1,7 reizes, samazināja kopējo ezetimiba koncentrāciju. Lai gan šādu pieaugumu neuzskata par klīniski nozīmīgu, Torzelip un fibrātu vienlaicīga lietošana nav ieteicama.

Atorvastatīns

Vienlaicīga lietoto zāļu ietekme uz atorvastatīnu

Atorvastatīnu metabolizē citohroms P450 3A4 (CYP3A4), un tas ir aknu transporta olbaltumvielu organisko anjonu transporta polipeptīda 1B1 (OATP1B1) un 1B3 (OATP1B3) substrāts. Atorvastatīna metabolīti ir OATP1B1 substrāti. Atorvastatīns identificēts arī kā daudzu zāļu rezistences proteīna 1 (MDR1) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) substrāts; šie proteīni var ierobežot atorvastatīna uzsūkšanos no zarnām un izvadīšanu ar žulti (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādu zāļu vienlaicīga lietošana, kuras ir CYP3A4 vai transporta proteīnu inhibitori, var izraisīt palielinātu atorvastatīna koncentrāciju plazmā un radīt palielinātu miopātijas risku. Šis risks var būt palielināts arī tad, ja atorvastatīnu lieto vienlaicīgi ar citām zālēm, kuras var ierosināt miopātiju, piemēram, ar fibrīnskābes atvasinājumiem vai ezetimibu (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktus).

CYP3A4 inhibitori. Pierādīts, ka spēcīgi CYP3A4 inhibitori izraisa būtiski samazinātu atorvastatīna koncentrāciju (skatīt 1. tabulu un tālāk sniegto konkrēto informāciju). Ja iespējams, jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, ciklosporīna, telitromicīna, klaritromicīna, delavirdīna, stiripentola, ketokonazola, vorikonazola, itrakonazola, posakonazola, dažu pretvīrusu līdzekļu, ko izmanto HCV ārstēšanai (piemēram, elbasvīra/grazoprevīra) un HIV proteāzes inhibitoru, tostarp ritonavīra, lopinavīra, atazanavīra, indinavīra, darunavīra u.c.) vienlaicīgas lietošanas. Gadījumos, kad no šo zāļu un atorvastatīna vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, jāapsver mazākas atorvastatīna sākumdevas un mazākas maksimālās devas lietošana, un pacientiem ieteicams nodrošināt atbilstošu klīnisko uzraudzību (skatīt 1. tabulu).

Vidēji spēcīgi CYP3A4 inhibitori (piemēram, eritromicīns, diltiazems, verapamils un flukonazols) var palielināt atorvastatīna koncentrāciju plazmā (skatīt 1. tabulu). Kombinācijā ar statīniem lietojot eritromicīnu, novērots palielināts miopātijas risks. Mijiedarbības pētījumi, kuros vērtēta amiodarona vai verapamila ietekme uz atorvastatīnu, nav veikti. Zināms, ka gan amiodarons, gan verapamils inhibē CYP3A4 darbību, un to lietošana vienlaicīgi ar Torzelip var izraisīt palielinātu atorvastatīna

kopējo iedarbību. Tāpēc, lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, jāapsver mazākas Torzelip maksimālās devas lietošana, un pacientam ieteicams nodrošināt atbilstošu klīnisko uzraudzību. Atbilstoša klīniskā uzraudzība ieteicama pēc inhibitora terapijas sākšanas vai pēc devas pielāgošanas.

Krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) inhibitori

Tādu zāļu vienlaicīga lietošana, kuras ir BCRP inhibitori (piemēram, elbasvīrs un grazoprevīrs), var izraisīt palielinātu atorvastatīna koncentrāciju plazmā un palielināt miopātijas risku, tāpēc atkarībā no parakstītās devas jāapsver atorvastatīna devas pielāgošana. Elbasvīra un grazoprevīra vienlaicīga lietošana ar atorvastatīnu izraisa 1,9 reizes lielāku atorvastatīna koncentrāciju plazmā (skatīt 1. tabulu), tāpēc Torzelip deva pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem zāles, kuru sastāvā ir elbasvīrs vai grazoprevīrs, nedrīkst pārsniegt 10/20 mg dienā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktus).

Citohroma P450 3A4 induktori. Atorvastatīna un citohroma P450 3A4 induktoru (piemēram, efavirenza, rifampicīna, divšķautņu asinszāles) vienlaicīga lietošana var izraisīt atorvastatīna koncentrācijas plazmā dažādas pakāpes samazināšanos. Rifampicīna duālā mijiedarbības mehānisma (citohroma P450 3A4 indukcijas un transporta olbaltumvielas OATP1B1 saistīšanās hepatocītos inhibīcijas) dēļ ieteicama atorvastatīna un rifampicīna vienlaicīga lietošana, jo atorvastatīna vēlīna lietošana pēc rifampicīna lietošanas bijusi saistīta ar būtiski samazinātu atorvastatīna koncentrāciju plazmā. Tomēr rifampicīna ietekme uz atorvastatīna koncentrāciju hepatocītos nav zināma un, ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, pacientiem rūpīgi jāuzrauga zāļu efektivitāte.

Transporta inhibitori. Transporta olbaltumvielu inhibitori var palielināt atorvastatīna sistēmisko iedarbību. Ciklosporīns un letermovīrs inhibē transportierus, kuri iesaistīti atorvastatīna dispozīcijā, piemēram, OATP1B1/1B3, P-gp, un BCRP, kas palielina atorvastatīna sistēmisko iedarbību (skatīt 1. tabulu). Aknu saistīšanas transportieru inhibīcijas ietekme uz atorvastatīna iedarbību hepatocītos nav zināma. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, ieteicams samazināt Torzelip devu un klīniski uzraudzīt zāļu efektivitāti (skatīt 1. tabulu).

Atorvastatīna lietošana nav ieteikta pacientiem, kuri lieto letermovīru kopā ar ciklosporīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gemfibrozils/ fibrīnskābes atvasinājumi. Fibrātu vienu pašu lietošana dažkārt bijusi saistīta ar notikumiem, kuri saistīti ar muskuļiem, tostarp ar rabdomiolīzi. Šādu notikumu risks var būt palielināts, ja vienlaicīgi tiek lietoti fibrīnskābes atvasinājumi un atorvastatīns.

Ezetimibs. Ezetimiba viena paša lietošana dažkārt bijusi saistīta ar notikumiem, kuri saistīti ar muskuļiem, tostarp ar rabdomiolīzi. Tādējādi šādu notikumu risks var būt palielināts, ja vienlaikus tiek lietots ezetimibs un atorvastatīns. Šādiem pacientiem ieteicama atbilstoša klīniskā uzraudzība.

Holestipols. Lietojot holestipolu vienlaikus ar atorvastatīnu, bija mazāka atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija plazmā (atorvastatīna relatīvā koncentrācija: 0,74). Tomēr, vienlaicīgi lietojot atorvastatīnu un holestipolu, lipīdu līmeni pazeminošā iedarbība bija spēcīgāka nekā tad, ja katru no šīm zālēm lietoja vienu pašu.

Fuzidīnskābe. Vienlaicīgi ar statīniem sistēmiski lietojot fuzidīnskābi, var būt palielināts miopātijas un arī rabdomiolīzes risks. Šīs mijiedarbības mehānisms (vai tā ir farmakodinamiska, vai farmakokinētiska) pagaidām nav zināms. Bijuši ziņojumi par rabdomiolīzi (arī par dažiem gadījumiem ar letālu iznākumu) pacientiem, kuri terapijā saņēma šādu kombināciju. Ja nepieciešama sistēmiska fuzidīnskābes terapija, atorvastatīna lietošana jāpārtrauc uz visu laiku, kamēr tiek lietota fuzidīnskābes terapija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kolhicīns. Lai gan mijiedarbības pētījumi ar atorvastatīnu un kolhicīnu nav veikti, ziņots par miopātijas gadījumiem, kad atorvastatīns lietots vienlaicīgi ar kolhicīnu, un, ordinējot atorvastatīnu kopā ar kolhicīnu, jāievēro piesardzība.

Boceprevīrs. Lietojot kopā ar boceprevīru, bija palielināta atorvastatīna kopējā iedarbība. Ja nepieciešams vienlaicīgi lietot Torzelip, jāapsver iespēja sākt terapiju ar mazāko iespējamo Torzelip

devu, ko pēc tam titrē uz augšu, līdz sasniegts vēlamais klīniskais efekts, vienlaicīgi uzraugot drošumu un nepārsniedzot dienas devu 10/20 mg. Pacienti, kuri pašlaik lieto Torzelip, Torzelip dienas deva, lietojot to vienlaicīgi ar boceprevīru, nedrīkst pārsniegt 10/20 mg.

Torzelip ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Ezetimibs

Preklīniskajos pētījumos pierādīts, ka ezetimibs neinducē citohroma P450 zāles metabolizējošos enzīmus. Nav novērota klīniski nozīmīga mijiedarbība starp ezetimibu un zālēm, par kurām zināms, ka tās metabolizē citohroms P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 vai 3A4, vai N-acetiltransferāze.

Klīniskajos pētījumos ezetimibs vienlaicīgas lietošanas laikā neietekmēja dapsona, deksametorfa, digoksīna, perorālo kontracepcijas līdzekļu (etinilestradiola un levonorgestrela), glipizīda, tolbutamīda vai midazolāma farmakokinētiku. Vienlaicīgi ar ezetimibu lietots cimetidīns neietekmēja ezetimiba biopieejamību.

Antikoagulanti. Pētījumā, kurā piedalījās divpadsmit veseli, pieauguši vīrieši, ezetimiba vienlaicīga lietošana (10 mg vienreiz dienā) būtiski neietekmēja varfarīna biopieejamību vai protrombīna laiku. Tomēr ir bijuši pēcreģistrācijas ziņojumi par palielinātu starptautiskā standartizētā koeficienta (*International Normalised Ratio*, INR) vērtību pacientiem, kuriem ezetimibs bija pievienots varfarīna vai fluindiona terapijai. Ja Torzelip pievieno varfarīna, cita kumarīna tipa antikoagulantā vai fluindiona terapijai, atbilstoši jāuzrauga INR (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Atorvastatīns

Digoksīns. Vienlaicīgi lietojot vairākas digoksīna devas un 10 mg atorvastatīna, nedaudz palielinājās digoksīna koncentrācija līdzsvara fāzē. Pacienti, kas lieto digoksīnu, atbilstoši jānovēro.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi. Atorvastatīna un perorālo kontracepcijas līdzekļu vienlaicīga lietošana izraisīja palielinātu noretisterona un etinilestradiola koncentrāciju plazmā.

Varfarīns. Klīniskajā pētījumā ar pacientiem, kuri saņēma hronisku terapiju ar varfarīnu, 80 mg atorvastatīna dienā vienlaicīga lietošana kopā ar varfarīnu pirmajās 4 šo zāļu lietošanas dienās izraisīja nelielu protrombīna laika saīsināšanos aptuveni par 1,7 sekundēm, bet pēc tam 15 dienu laikā pēc atorvastatīna terapijas sākšanas tas atgriezās normas robežās.

Lai gan tikai ļoti retos gadījumos ziņots par būtisku mijiedarbību ar antikoagulantiem, pacientiem, kuri lieto kumarīna tipa antikoagulantus, pirms atorvastatīna terapijas sākšanas un pietiekami bieži agrīnā terapijas fāzē jānosaka protrombīna laiks, lai pārliecinātos, ka nav būtiskas ietekmes uz protrombīna laiku. Tiklīdz dokumentēts stabils protrombīna laiks, to var uzraudzīt ar tādiem intervāliem, kādi tiek ieteikti pacientiem, kuri lieto kumarīna tipa antikoagulantus. Ja maina atorvastatīna devu vai pārtrauc tā lietošanu, atkārtoti jānosaka šo procedūru. Pacienti, kuri nelieto antikoagulantus, atorvastatīna terapija nav bijusi saistīta ar asiņošanu vai protrombīna laika izmaiņām.

1. tabula. Vienlaicīgi lietoto zāļu ietekme uz atorvastatīna farmakokinētiku

Vienlaicīgi lietotās zāles un dozēšanas shēma	Atorvastatīns		
	Deva (mg)	AUC attiecība ^{&}	Klīniskais ieteikums [#]
Tipranavīrs 500 mg BID/ritonavīrs 200 mg BID, 8 dienas (no 14. līdz 21. dienai)	40 mg 1. dienā, 10 mg 20. dienā	9,4	Gadījumos, kad nepieciešama vienlaicīga lietošana kopā ar atorvastatīnu, atorvastatīna deva nedrīkst pārsniegt 10 mg dienā. Šādiem pacientiem ieteicama klīniskā uzraudzība.
Telaprevīrs 750 mg ik pēc 8 h, 10 dienas	20 mg, SD	7,9	
Ciklosporīns 5,2 mg/kg dienā, stabila deva	10 mg OD 28 dienas	8,7	
Lopinavīrs 400 mg BID/ritonavīrs 100 mg BID, 14 dienas	20 mg OD 4 dienas	5,9	Gadījumos, kad nepieciešama vienlaicīga lietošana ar

Klaritromicīns 500 mg BID, 9 dienas	80 mg OD 8 dienas	4,5	atorvastatīnu, ieteicama mazāka atorvastatīna balstdeva. Ja atorvastatīna deva pārsniedz 20 mg, šādiem pacientiem ieteicama klīniskā uzraudzība.
Sahinavīrs 400 mg BID/ritonavīrs (300 mg BID no 5. līdz 7. dienai, 8. dienā palielinot līdz 400 mg BID), 4.-18. dienā, 30 minūtes pēc atorvastatīna lietošanas	40 mg OD 4 dienas	3,9	Gadījumos, kad nepieciešama vienlaicīga lietošana ar atorvastatīnu, ieteicama mazāka atorvastatīna balstdeva. Ja atorvastatīna deva pārsniedz 40 mg, šādiem pacientiem ieteicama klīniskā uzraudzība.
Darunavīrs 300 mg BID/ritonavīrs 100 mg BID, 9 dienas	10 mg OD 4 dienas	3,4	
Itrakonazols 200 mg OD, 4 dienas	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavīrs 700 mg BID/ritonavīrs 100 mg BID, 14 dienas	10 mg OD 4 dienas	2,5	
Fosamprenavīrs 1400 mg BID, 14 dienas	10 mg OD 4 dienas	2,3	
Nelfinavīrs 1250 mg BID, 14 dienas	10 mg OD 28 dienas	1,74	Nav konkrēta ieteikuma.
Elbasvīrs 50 mg OD/grazoprevīrs 200 mg OD, 13 dienas	10 mg SD	1,95	Lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kuru sastāvā ir elbasvīrs vai grazoprevīrs, atorvastatīna dienas deva nedrīkst pārsniegt 20 mg.
Letermovīrs 480 mg, OD, 10 dienas	20 mg SD	3,29	Lietojot vienlaicīgi ar zālēm, kas satur letermovīru, atorvastatīna dienas deva nedrīkst pārsniegt 20 mg.
Glekaprevīrs 400 mg OD/pibrentasvīrs 120 mg OD, 7 dienas	10 mg OD 7 dienas	8,3	Lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kuru sastāvā ir glekaprevīrs vai pibrentasvīrs, ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)
Greipfrūtu sula, 240 ml OD *	40 mg, SD	1,37	Nav ieteicams vienlaicīgi ar atorvastatīnu lietot lielu greipfrūtu sulas daudzumu.
Diltiazems 240 mg OD, 28 dienas	40 mg, SD	1,51	Pēc diltiazema terapijas sākšanas vai pēc tā devas pielāgošanas šādiem pacientiem ieteicama atbilstoša klīniskā uzraudzība.
Eritromicīns 500 mg QID, 7 dienas	10 mg, SD	1,33	Šādiem pacientiem ieteicama mazāka maksimālā deva un klīniskā uzraudzība.
Amlodipīns 10 mg, SD	80 mg, SD	1,18	Nav konkrēta ieteikuma.
Cimetidīns 300 mg QID, 2 nedēļas	10 mg OD 2 nedēļas	1,00	Nav konkrēta ieteikuma.
Holestipols 10 g BID, 28 nedēļas	40 mg OD 28 nedēļas	0,74**	Nav konkrēta ieteikuma
Antacīda suspensija ar magnija un alumīnija hidroksīdu, 30 ml QID, 17 dienas	10 mg OD 15 dienas	0,66	Nav konkrēta ieteikuma.
Efavirens 600 mg OD, 14 dienas	10 mg 3 dienas	0,59	Nav konkrēta ieteikuma.
Rifampīns 600 mg OD, 7 dienas (vienlaicīga lietošana)	40 mg SD	1,12	Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, atorvastatīnu un rifampīnu ieteicams lietot kopā, nodrošinot klīnisku uzraudzību.
Rifampīns 600 mg OD, 5 dienas (dalītas devas)	40 mg SD	0,20	

Gemfibrozils 600 mg BID, 7 dienas	40 mg SD	1,35	Šādiem pacientiem ieteicama mazāka sākumdeva un klīniskā uzraudzība.
Fenofibrāts 160 mg OD, 7 dienas	40 mg SD	1,03	Šādiem pacientiem ieteicama mazāka sākumdeva un klīniskā uzraudzība.
Boceprevīrs 800 mg TID, 7 dienas	40 mg SD	2,3	Šādiem pacientiem ieteicama mazāka sākumdeva un klīniskā uzraudzība. Lietojot vienlaicīgi ar boceprevīru, atorvastatīna dienas deva nedrīkst pārsniegt 20 mg.

& Nozīmē attiecību starp terapijām (vienlaicīgi lietotās zāles plus atorvastatīns salīdzinājumā ar tikai atorvastatīnu).

Informāciju par klīnisko nozīmīgumu skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktā.

* Satur vienu vai vairākus komponentus, kas inhibē CYP3A4 un var palielinātu tādu zāļu, kuras metabolizē CYP3A4, koncentrāciju plazmā. Vienas 240 ml greipfrūtu sulas glāzes izdzersana par 20,4% samazināja arī aktīvā ortohidroksimetabolīta AUC. Liels greipfrūtu sulas daudzums (vairāk nekā 1,2 l dienā 5 dienas) atorvastatīna AUC palielināja 2,5 reizes, bet aktīvo HMG CoA reduktāzes inhibitoru (atorvastatīna un metabolītu) AUC - 1,3 reizes.

** Attiecība balstīta uz vienu paraugu, kas ņemts 8-16 h pēc lietošanas.

OD = vienreiz dienā; SD = vienreizēja deva; BID = divreiz dienā; TID = trīsreiz dienā; QID = četrreiz dienā.

2. tabula. Atorvastatīna ietekme uz vienlaicīgi lietoto zāļu farmakokinētiku

Atorvastatīns un lietošanas shēma	Vienlaicīgi lietotās zāles		
	Zāles/deva (mg)	AUC attiecība ^{&}	Klīniskais ieteikums
80 mg OD 10 dienas	Digoksīns 0,25 mg OD, 20 dienas	1,15	Pacienti, kas lieto digoksīnu, atbilstoši jānovēro.
40 mg OD 22 dienas	Perorālie kontracepcijas līdzekļi OD, 2 mēneši - noretindrons 1 mg - etinilestradiols 35 µg	1,28 1,19	Nav konkrēta ieteikuma.
80 mg OD 15 dienas	* Fenazons, 600 mg SD	1,03	Nav konkrēta ieteikuma.
10 mg, SD	Tipranavīrs 500 mg BID/ritonavīrs 200 mg BID, 7 dienas	1,08	Nav konkrēta ieteikuma.
10 mg, OD 4 dienas	Fosamprenavīrs 1400 mg BID, 14 dienas	0,73	Nav konkrēta ieteikuma.
10 mg OD 4 dienas	Fosamprenavīrs 700 mg BID/ritonavīrs 100 mg BID, 14 dienas	0,99	Nav konkrēta ieteikuma.

& Nozīmē attiecību starp terapijām (vienlaicīgi lietotās zāles plus atorvastatīns salīdzinājumā ar tikai atorvastatīnu).

* Vairāku atorvastatīna un fenazona devu vienlaicīgas lietošanas gadījumā ietekme uz fenazona klīrensu bija neliela vai nebija konstatējama.

OD = vienreiz dienā; SD = vienreizēja deva; BID = divreiz dienā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā jālieto atbilstoša kontracepcijas metode (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Torzelip kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu). Klīniskie dati par Torzelip lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Atorvastatīns

Drošums sievietēm grūtniecības laikā nav pierādīts. Nav veikti kontrolēti atorvastatīna pētījumi ar sievietēm grūtniecības laikā. Retos gadījumos saņemti ziņojumi par iedzimtām patoloģijām pēc HMG CoA reduktāzes inhibitoru intrauterīnas iedarbības. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Atorvastatīna lietošana mātei var samazināt holesterīna biosintēzes prekursora mevalonāta līmeni augļa organismā. Ateroskleroze ir hronisks process, un lipīdu līmeni pazeminošo zāļu lietošanas pārtraukšanai grūtniecības laikā būs minimāla ietekme uz ilgtermiņa risku saistībā ar primāru hiperholesterinēmiju.

Ezetimibs

Klīniskie dati par ezetimiba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Vienlaicīgi lietojot ezetimibu un atorvastatīnu grūsnām žurku mātītēm, lielas ezetimiba/atorvastatīna devas grupā bija ar pētāmajām zālēm saistīts skeleta izmaiņu “samazināta krūškurvja pārkaulošanās” biežuma pieaugums. Tas varētu būt saistīts ar novēroto augļa masas samazināšanos. Grūsnām trušu mātītēm novēroja nelielu skeleta deformāciju (saauguši krūškurvja un astes skriemeļi un asimetriskas krūškurvja variācijas) sastopamību.

Barošana ar krūti

Torzelip kontrindicēts barošanas ar krūti laikā.

Atorvastatīns

Nav zināms, vai atorvastatīns vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Žurkām atorvastatīna un tā aktīvā metabolīta koncentrācija plazmā ir līdzīga koncentrācijai pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ņemot vērā būtisku blakusparādību iespējamību, sievietes, kuras lieto TORZELIP, nedrīkst barot zīdaiņus ar krūti (skatīt 4.3. apakšpunktu). Atorvastatīns ir kontrindicēts barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ezetimibs

Ezetimibu nedrīkst lietot barošanas ar krūti laikā. Pētījumos ar žurkām pierādīts, ka ezetimibs izdalās pienā. Nav zināms, vai ezetimibs izdalās cilvēka pienā.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi ar Torzelip nav veikti.

Atorvastatīns

Pētījumos ar dzīvniekiem atorvastatīns neietekmēja tēviņu vai mātīšu fertilitāti.

Ezetimibs

Ezetimibs neietekmēja žurku tēviņu vai mātīšu fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Torzelip nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka ir ziņots par reiboni.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Blakusparādību saraksts tabulā

Biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums		
		Atorvastatīns	Ezetimībs	Ezetimībs + statīns
Infekcijas un infestācijas	Nazofaringīts	Bieži		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitopēnija	Reti	Nav zināms*	
Imūnās sistēmas traucējumi	Alerģiskas reakcijas	Bieži		
	Anafilaktiskas reakcijas	Ļoti reti		
	Paaugstināta jutība, ieskaitot izsitumus, nātreni, anafilaksi un angioedēmu		Nav zināms*	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hiperglikēmija	Bieži		
	Hipoglikēmija, ķermeņa masas palielināšanās, anoreksija	Retāk		
	Samazināta ēstgriba		Retāk	
Psihiski traucējumi	Nakts murgi, bezmiegs	Retāk		
	Depresija		Nav zināms*	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Bieži		Bieži
	Reibonis	Retāk	Nav zināms*	
	Hipoestēzija, disgeizija, amnēzija	Retāk		
	Parestēzija	Retāk	Nav zināms*	Retāk
	Perifēriska neiropātija	Reti		
	<i>Myasthenia gravis</i>	Nav zināms		
Acu bojājumu	Neskaidra redze	Retāk		
	Redzes traucējumi	Reti		
	Acu miastēnija	Nav zināms		
Ausu un labirinta bojājumi	Troksnis ausīs	Retāk		
	Dzirdes zudums	Ļoti reti		
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Karstuma viļņi, hipertensija		Retāk	
Elpošanas sistēmas, krūšu kurvja un vidējas slimības	Faringolaringeālas sāpes, asiņošana no deguna	Bieži		
	Klepus		Retāk	
	Aizdusa		Nav zināms*	
Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi	Flatulence, caureja	Bieži	Bieži	
	Aizcietējums	Bieži	Nav zināms*	
	Slikta dūša, dispepsija	Bieži	Retāk	
	Vemšana, atraugas	Retāk		
	Pankreatīts	Retāk	Nav zināms*	
	Sāpes vēderā	Retāk	Bieži	
	Gastroezofageālā atvīlņa slimība		Retāk	
	Sausa mute, gastrīts			Retāk
Aknu un vai žults izvades sistēmas traucējumi	Hepatīts	Retāk	Nav zināms*	
	Holestāze	Reti		
	Aknu mazspēja	Ļoti reti		
	Holelitiāze, holecistīts		Nav zināms*	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nātrene, izsitumi uz ādas, nieze	Retāk		Retāk

	Alopēcija	Retāk		
	Angioedēma, bullozs dermatīts, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisku epidermas nekrolīzi	Reti		
	<i>Erythema multiforme</i>	Reti	Nav zināms*	
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija, muskuļu spazmas,	Bieži	Retāk	
	Locītavu pietūkums	Bieži		
	Sāpes ekstremitātēs, muguras sāpes,	Bieži		Retāk
	Muskuļu nespēks	Retāk		
	Muskuļu vājums	Retāk		Retāk
	Sāpes kakla rajonā	Retāk	Retāk	
	Mialģija	Bieži	Nav zināms*	Bieži
	Miozīts, tendinopātija (dažkārt komplicēta ar pārrāvumu)	Reti		
	Imūnsistēmas mediēta nekrotizējoša miopātija (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Nav zināms		
	Miopātija/rabdomiolīze/Muskuļu plīsums	Reti	Nav zināms*	
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības	Ginekomastija	Ļoti reti		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Perifēra tūska	Retāk		Retāk
	Astēnija	Retāk	Nav zināms*	Retāk
	Sāpes krūškurvī	Retāk	Retāk	
	Nogurums	Retāk	Bieži	
	Slikta vispārējā pašsajūta, drudzis	Retāk		
	Sāpes		Retāk	
Izmeklējumi	Aknu funkcionālo rādītāju novirzes, paaugstināts KFK līmenis asinīs	Bieži	Retāk	
	Pozitīva leukocītu atrade urīnā	Retāk		
	Paaugstināts AlAT un/vai AsAT līmenis		Retāk	Bieži
	Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis		Retāk	

* Pēcreģistrācijas pieredze (kopā ar statīnu grupas zālēm vai bez tām)

Saistībā ar dažiem statīniem ziņots par šādām blakusparādībām:

- seksuāla disfunkcija;
- depresija;
- atsevišķi intersticiālās plaušu slimības gadījumi, īpaši saistībā ar ilgstošu terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- cukura diabēts: biežums būs atkarīgs no riska faktoru esamības vai neesamības (glikozes līmenis plazmā tukšā dūšā $\geq 5,6$ mmol/l, $\text{KMI} > 30$ kg/m², paaugstināts triglicerīdu līmenis, hipertensija anamnēzē).

Laboratoriskie raksturlielumi

Kontrolētos klīniskajos monoterapijas pētījumos klīniski nozīmīgas seruma transamināžu līmeņa paaugstināšanās (AlAT un/vai AsAT $\geq 3 \times$ NAR) biežums ezetimība (0,5%) un placebo (0,3%) lietotāju grupās bija līdzīgs. Vienlaicīgas lietošanas pētījumos biežums bija 1,3% ar ezetimību un statīnu ārstētiem pacientiem un 0,4% tikai ar statīnu ārstētiem pacientiem. Šī paaugstināšanās parasti bija asimptomātiska, tā nebija saistīta ar holestāzi, un raksturlielumi pēc terapijas pārtraukšanas vai arī ārstēšanas gaitā normalizējās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos tika ziņots par KFK $>10 \times$ NAR 4 no 1674 (0,2%) pacientu, kuri lietoja ezetimību, salīdzinot ar 1 no 786 (0,1%) pacientu, kuri saņēma placebo, un 1 no 917 (0,1%) pacientu, kuriem nozīmēja ezetimību un statīnu, salīdzinot ar 4 no 929 (0,4%), kuri lietoja tikai statīnu. Netika novēroti miopātijas vai rhabdmiolīzes gadījumi, ko izraisīja ezetimībs, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem, kuri lietoja placebo vai tikai statīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā jāveic simptomātiski un atbalstoši pasākumi. Jānosaka aknu funkcionālie rādītāji un jāuzrauga KFK koncentrācija serumā.

Ezetimībs

Klīniskajos pētījumos 50 mg ezetimība dienā lietošana 15 veselām pētāmām personām līdz 14 dienu garumā vai 40 mg dienā 18 pacientiem ar primāru hiperholesterinēmiju līdz 56 dienu garumā kopumā bija labi panesama. Ziņots par dažiem pārdozēšanas gadījumiem, vairums no kuriem nebija saistīti ar nevēlamām notikumiem. Ziņotie nevēlamie notikumi nebija smagi. Dzīvniekiem nekonstatēja toksicitāti pēc vienreizējas perorāli lietotas 5000 mg/kg ezetimība devas žurkām un pelēm un 3000 mg/kg devas suņiem.

Atorvastatīns

Ņemot vērā atorvastatīna izteikto saistīšanos ar plazmas olbaltumvielām, nav paredzams, ka atorvastatīna klīrensu varētu būtiski veicināt hemodialīze.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: seruma lipīdus modificējošie līdzekļi, HMG CoA reduktāzes inhibitori kombinācijā ar citiem lipīdus modificējošiem līdzekļiem, ATK kods: C10BA05

Darbības mehānisms

Augsta blīvuma holesterīna līmenis atkarīgs no holesterīna uzsūkšanās no zarnu trakta un no endogēnā holesterīna biosintēzes. TORZELIP sastāvā ir ezetimībs un atorvastatīns, divi lipīdu līmeni pazeminoši savienojumi ar savstarpēji papildinošu darbības mehānismu.

Ezetimībs

Ezetimība molekulārais mērķis ir sterolu transporta olbaltumviela *Niemann-Pick C1 Like 1* (NPC1L1), kas atbild par holesterīna un fitosterīnu saistīšanos zarnās. Ezetimībs inhibē holesterīna uzsūkšanos zarnās, tievās zarnas skropstīņepitēlijā, un samazina aknās nonākošā intestinālā holesterīna daudzumu. Pierādīts, ka pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu hiperholesterinēmiju ezetimībs inhibē holesterīna uzsūkšanos >50 - 55% apmērā.

Veikta virkne preklīnisko pētījumu, lai noteiktu ezetimība selektivitāti attiecībā uz holesterīna uzsūkšanās inhibēšanu. Ezetimībs inhibēja [¹⁴C]-holesterīna uzsūkšanos, bet neietekmēja triglicerīdu, taukskābju, žultsskābju, progesterona, etinilestradiola vai taukos šķīstošā A un D vitamīna uzsūkšanos.

Atorvastatīns

Atorvastatīns savukārt ir selektīvs, konkurējošs aknās notiekošās holesterīna biosintēzes inhibitors. Tas inhibē HMG CoA reduktāzi - apjomu ierobežojošo enzīmu, kas atbild par 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzīma A pārvēršanu mevalonātā, kas ir sterīnu, tostarp holesterīna, inhibitors. Triglicerīdi un holesterīns aknās ir ietverti ļoti zema blīvuma lipoproteīnos (LZBL), tā dēvētajās transporta olbaltumvielās. Šīs transporta olbaltumvielas tiek atbrīvotas plazmā, lai holesterīns tiktu nogādāts uz perifēriskiem audiem. No LZBL veidojas zema blīvuma lipoproteīni (ZBL), kas tiek katabolizēti galvenokārt ar receptoru, kam piemīt augsta afinitāte pret ZBL, starpniecību.

Atorvastatīns samazina holesterīna koncentrāciju plazmā un lipoproteīnu koncentrāciju serumā, kavējot holesterīna biosintēzi aknās, un palielina ZBL receptoru skaitu aknās uz šūnu virsmas, veicinot ZBL saistīšanu un katabolismu:

Atorvastatīns samazina ZBL veidošanos un ZBL daļiņu skaitu. Atorvastatīns rada izteiktu un noturīgu ZBL receptoru aktivitātes pieaugumu, vienlaicīgi labvēlīgi ietekmējot cirkulējošo ZBL daļiņu kvalitāti. Atorvastatīns efektīvi samazina ZBLH daudzumu pacientiem ar homozigotisku ģimenes hiperholesterinēmiju, kas ir populācija, kurā parasti nav atbildreakcijas uz lipīdu līmeni pazeminošām zālēm.

Pētījumā par atbildreakciju uz zāļu lietošanu pierādīts, ka atorvastatīns samazina kopējā holesterīna koncentrāciju (par 30 - 46%), ZBLH koncentrāciju (par 41 - 61%), apolipoproteīna B koncentrāciju (par 34 - 50%), kā arī triglicerīdu koncentrāciju (par 14 - 33%), vienlaicīgi izraisot ABLH un apolipoproteīna A1 daudzuma dažādas pakāpes pieaugumu. Šie rezultāti ir savstarpēji atbilstoši pacientiem ar heterozigotisku ģimenes hiperholesterinēmiju, neiedzimtām hiperholesterinēmijas formām un jauktu hiperlipidēmiju, tostarp pacientiem ar insulīnneatkarīgo cukura diabētu.

Šīs kombinētās zāles tādējādi samazina paaugstinātu kopējā holesterīna (kopējais-H), ZBLH, apolipoproteīna B (Apo B), triglicerīdu (TG) un ne-augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ne-ABLH) un palielina augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna (ABLH) līmeni, duāli inhibējot holesterīna uzsūkšanos un sintēzi.

Ar placebo kontrolētā pētījumā 628 pacienti ar hiperlipidēmiju tika randomizēti, lai līdz 12 nedēļu garumā lietotu placebo, ezetimību (10 mg), atorvastatīnu (10 mg, 20 mg, 40 mg vai 80 mg) vai vienlaicīgi lietotu ezetimību un atorvastatīnu, kas atbilst atorvastatīnam/ezetimībam (10/10, 10/20, 10/40 vai 10/80).

Pacientus, kuri saņēma visas atorvastatīna/ezetimība devas, salīdzināja ar tiem pacientiem, kuri saņēma visas atorvastatīna devas. Atorvastatīns/ezetimībs būtiski lielākā mērā nekā tikai atorvastatīns samazināja kopējā-H, ZBLH, Apo B, TG un ne-ABLH daudzumu un palielināja ABLH daudzumu.

Daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā pētījumā 621 pieaudzis pacients ar HeFH, koronāro sirds slimību vai vairākiem (≥ 2) kardiovaskulārā riska faktoriem un ZBLH koncentrāciju ≥ 130 mg/dl pēc 6 - 10 nedēļas ilgas diētas stabilizācijas un nemaskētas atorvastatīna terapijas (10 mg dienā) sākumperiodā lietoja 10 mg atorvastatīna + 10 mg ezetimība vai 20 mg atorvastatīna. Atorvastatīna deva abās grupās pēc 4 nedēļām, 9 nedēļām vai, kad nebija sasniegta ZBLH līmeņa mērķa vērtība ≤ 100 mg/dl, bija divreiz lielāka, maksimāli līdz 40 mg kombinētās terapijas grupā un 80 mg monoterapijas grupā. Tādu pacientu īpatsvars, kam tika sasniegta ZBLH līmeņa mērķa vērtība ≤ 100 mg/dl, kombinētās terapijas grupā bija ievērojami lielāks nekā atorvastatīna monoterapijas grupā (22% pret 7%; $P < 0,01$). Pēc 4 nedēļām ZBLH, triglicerīdu un ne-augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna līmenis ievērojami vairāk bija samazinājies kombinētās terapijas grupā nekā tad, ja bija dubultota atorvastatīna deva (ZBLH -22,8% pret -8,6%; $P < 0,01$).

Citā randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā 450 pacienti ar hiperholesterinēmiju, kam bija koronārā sirds slimība un kam nebija sasniegta ZBLH līmeņa mērķa vērtība $\leq 2,60$ mmol/l,

lietojot stabilu atorvastatīna devu 10 vai 20 mg dienā ≥ 6 nedēļas, saņēma vai nu atorvastatīnu + ezetimību, vai atorvastatīnu + placebo. ZBLH mērķa vērtību $\leq 2,6$ mmol/l, lietojot ezetimību, sasniedza ievērojami lielāks skaits pacientu, nekā lietojot placebo (81,3 pret 21,8%; $p < 0,001$). Salīdzinot ar placebo, ezetimība lietošana vienlaicīgi ar turpinātu atorvastatīna terapiju, ļāva būtiski ($P \leq 0,001$) izteiktāk samazināt ZBLH, KH, TG, ne-ABLH un apolipoproteīna B līmeni; ABLH līmenis būtiski ($P \leq 0,05$) pieauga.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pierādīts, ka kombinētas zāles ir bioekvivalentas vienlaicīgi lietotām atbilstošām ezetimība un atorvastatīna tablešu devām.

Uzsūkšanās

Ezetimibs

Pēc perorālas lietošanas ezetimibs strauji uzsūcas un tiek plaši konjugēts līdz farmakoloģiski aktīvām fenola glikuronīdam (ezetimibs-glikuronīds). Ezetimiba-glikuronīda maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) vidēji tiek sasniegta 1-2 stundu laikā, bet ezetimiba maksimālā koncentrācija plazmā - 4-12 stundu laikā. Ezetimiba absolūto biopieejamību nevar noteikt, jo šis savienojums praktiski nešķīst ūdens vidē, kas piemērota injekcijām.

Vienlaicīga barības uzņemšana (maltīte ar augstu tauku saturu vai maltīte bez taukiem) neietekmēja ezetimiba biopieejamību, ja bija lietotas 10 mg tabletes.

Atorvastatīns

Atorvastatīns pēc perorālas lietošanas ātri uzsūcas; maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) tiek sasniegta 1-2 stundu laikā. Uzsūkšanās apjoms palielinās proporcionāli atorvastatīna devai. Pēc perorālas lietošanas atorvastatīna tablešu biopieejamība, salīdzinot ar šķīdumu iekšķīgai lietošanai, ir no 95% līdz 99%. Atorvastatīna absolūtā biopieejamība ir aptuveni 12%, un HMG CoA reduktāzes inhibitora aktivitāte ir aptuveni 30%. Zemā sistēmiskā pieejamība saistīta ar presistēmisko klīrensu kuņģa-zarnu trakta gļotādā un/vai pirmā loka metabolisma aknās.

Izkliede

Ezetimibs

Ezetimiba un ezetimiba glikuronīda saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām ir attiecīgi 99,7% un 88-92%.

Atorvastatīns

Atorvastatīna vidējais izkļiedes tilpums ir aptuveni 381 l. Atorvastatīna saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir $\geq 98\%$.

Biotransformācija

Ezetimibs

Ezetimibs tiek metabolizēts galvenokārt tievajās zarnās un aknās, notiekot konjugācijai ar glikuronīdu (II fāzes reakcija), un pēc tam tas tiek izvadīts ar žulti. Visām vērtētām sugām novērots minimāls oksidatīvais metabolisms (I fāzes reakcija). Ezetimibs un ezetimibs-glikuronīds ir galvenie plazmā konstatētie no zālēm atvasinātie savienojumi, kas attiecīgi veido aptuveni 10-20% un 80 - 90% kopējā zāļu daudzuma plazmā. Gan ezetimibs, gan ezetimibs-glikuronīds lēni eliminējas no plazmas, un pierādīta būtiska enterohepatiskā pārveidošanās. Ezetimiba un ezetimiba-glikuronīda eliminācijas pusperiods ir aptuveni 22 stundas.

Atorvastatīns

Atorvastatīns citohroma P450 3A4 ietekmē tiek metabolizēts par orto- un parahidroksilētiem atvasinājumiem un dažādiem bēta oksidācijas produktiem. Neņemot vērā citus ceļus, šie produkti pēc tam tiek metabolizēti glikuronizācijas ceļā. *In vitro* orto- un parahidroksilēto metabolītu spēja inhibēt HMG CoA ir ekvivalenta tai, kāda piemīt atorvastatīnam. Aptuveni 70% cirkulējošās HMG CoA reduktāzes inhibīcijas aktivitātes nodrošina aktīvie metabolīti.

Eliminācija*Ezetimibs*

Pēc ^{14}C -ezetimiba (20 mg) perorālas lietošanas cilvēkiem kopējais ezetimibs noteica aptuveni 93% no kopējās plazmā konstatētās radioaktivitātes. Attiecīgi aptuveni 78% un 11% lietotās radioaktivitātes tika atklāta fēcēs un urīnā 10 dienas ilgā savākšanas periodā. Pēc 48 stundām plazmā nebija nosakāms radioaktivitātes līmenis.

Atorvastatīns

Atorvastatīns ir aknu transporta olbaltumvielu organisko anjonu transporta polipeptīda 1B1 (OATP1B1) un 1B3 (OATP1B3) substrāts. Atorvastatīna metabolīti ir OATP1B1 substrāti. Atorvastatīns identificēts arī kā izplūdes transporta olbaltumvielu P-glikoproteīnu (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP) substrāts, kas var ierobežot atorvastatīna uzsūkšanos no zarnām un izvadīšanu ar žulti. Atorvastatīns tiek eliminēts galvenokārt ar žulti pēc aknās un/vai ārpus aknām notikuša metabolisma. Tomēr šķiet, ka šīm zālēm nav raksturīga būtiska enterohepatiskā recirkulācija. Atorvastatīna vidējais eliminācijas pusperiods no plazmas ir aptuveni 14 stundas. HMG CoA reduktāzes inhibējošā aktivitāte ir aptuveni 20-30 stundas, ko nosaka aktīvie metabolīti.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt ar Torzelip veikto pētījumu rezultātus par visām pediatriskās populācijas apakšgrupām.

Ezetimibs

Bērniem ≥ 6 gadiem un pieaugušajiem ezetimiba farmakokinētika ir līdzīga. Farmakokinētiskie dati pediatriskā populācijā < 6 gadu vecumam, nav pieejami. Ir klīniska pieredze par lietošanu bērniem un pusaudžiem ar HoGH, HeGH vai sitosterolēmijas gadījumā.

Atorvastatīns

Nemaskētā, 8 nedēļas ilgā pētījumā pediatriskos pacientus, kuri atbilda Tannera skalas 1. pakāpei (N=15) vai Tannera skalas 2. pakāpei (N=24) (vecums 6-17 gadi) un kuriem bija heterozigotiska pārmantota hiperholesterinēmija un sākotnējā ZBLH vērtība bija ≥ 4 mmol/l, ārstēja ar 5 vai 10 mg košļājamām atorvastatīna tabletēm vai 10 vai 20 mg atorvastatīna tabletēm vienreiz dienā. Vienīgais būtiskais kovariāts atorvastatīna populācijas FK modelī bija ķermeņa masa. Atorvastatīna šķietamais klīrenss pediatriskiem pacientiem, alometriski pielāgojot ķermeņa masai, bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem. Ar dažādām atorvastatīna un o-hidroksiatorvastatīna iedarbības pakāpēm novērota konsekvanta ZBLH un KH daudzuma samazināšanās.

Gados vecāki cilvēki*Ezetimibs*

Kopējā ezetimiba koncentrācija plazmā gados vecākiem cilvēkiem (≥ 65 gadi) ir aptuveni divas reizes lielāka nekā gados jaunākiem cilvēkiem (18-45 gadi). ZBLH līmeņa samazinājums un drošuma profils gados vecākiem un gados jaunākiem cilvēkiem, kuri lieto ezetimibu, ir līdzīgs.

Atorvastatīns

Atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija plazmā gados vecākiem cilvēkiem ir lielāka nekā jauniem pieaugušajiem, savukārt ietekme uz lipīdiem bija līdzīga tai, kāda novērota gados jaunāku pacientu populācijās.

Aknu darbības traucējumi*Ezetimibs*

Pēc vienreizējas 10 mg ezetimiba devas kopējā ezetimiba vidējais AUC pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* vērtība 5 vai 6) bija aptuveni 1,7 reizes lielāks nekā veseliem cilvēkiem. 14 dienas ilgā vairāku devu pētījumā (lietojot 10 mg dienā) pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* vērtība 7-9) kopējā ezetimiba vidējais AUC 1. un 14. dienā bija aptuveni 4 reizes lielāks nekā veselīgiem indivīdiem. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Tā kā nav zināms, kāds ir palielinātas ezetimiba iedarbības efekts pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, ezetimiba lietošana šādiem pacientiem nav ieteicama (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Atorvastatīns

Atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija plazmā pacientiem ar hroniska alkoholisma izraisītu aknu slimību (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir izteikti palielināta ($C_{\max}$ vērtība aptuveni 16 reizu lielāka, bet AUC aptuveni 11 reizu lielāks).

Nieru darbības traucējumi*Ezetimibs*

Pēc vienreizējas 10 mg ezetimiba devas pacientiem ar smagu nieru slimību ($n=8$; vidējais $CrCl \leq 30$ ml/min/1,73 m²) kopējā ezetimiba vidējais AUC bija aptuveni 1,5 reizes lielāks nekā veselīgiem indivīdiem ($n=9$).

Vēl vienam pacientam šajā pētījumā (pēc nieru transplantācijas, kurš saņēma vairākas zāles, tostarp ciklosporīnu) kopējā ezetimiba iedarbība bija 12 reizes lielāka.

Atorvastatīns

Nieru slimība neietekmēja atorvastatīna vai tā aktīvo metabolītu koncentrāciju plazmā vai ietekmi uz lipīdiem.

Dzimums*Ezetimibs*

Kopējā ezetimiba koncentrācija plazmā sievietēm ir nedaudz (aptuveni par 20%) lielāka nekā vīriešiem. ZBLH daudzuma samazinājums un drošuma profils vīriešiem un sievietēm, kuri lieto ezetimibu, ir līdzīgs.

Atorvastatīns

Atorvastatīna un tā aktīvo metabolītu koncentrācija sievietēm atšķiras no to koncentrācijas vīriešiem (sievietes: aptuveni par 20% lielāka $C_{\max}$ vērtība un aptuveni par 10% mazāks AUC). Šīs atšķirības nebija klīniski nozīmīgas un neradīja klīniski nozīmīgas atšķirības, vērtējot ietekmi uz lipīdiem vīriešiem un sievietēm.

SLCO1B1 polimorfisms*Atorvastatīns*

Visu HMG CoA reduktāzes inhibitoru saistīšanās aknās ietver OATP1B1 transporta olbaltumvielu. Pacientiem ar SLCO1B1 polimorfismu ir palielināts atorvastatīna kopējās iedarbības risks, kas var palielināt rabdmiolīzes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). OATP1B1 kodējošā gēna polimorfisms (SLCO1B1 c.521CC) saistīts ar 2,4 reizes lielāku atorvastatīna kopējo iedarbību (AUC) nekā indivīdiem bez šī genotipa variantā (c.521TT). Šādiem pacientiem iespējama arī ģenētiski traucēta atorvastatīna saistīšanās aknās. Iespējamā ietekme uz efektivitāti nav zināma.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu*Ezetimibs*

Ezetimiba hroniskas toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem netika identificēti toksiskas iedarbības mērķorgāni. Suņiem, kuriem četras nedēļas tika lietots ezetimibs ($\geq 0,03$ mg/kg dienā), holesterīna koncentrācija žultī bija 2,5 līdz 3,5 reizes lielāka. Tomēr vienu gadu ilgā pētījumā ar suņiem, kuriem lietoja devas līdz 300 mg/kg dienā, nenovēroja holelitiāzes vai citas hepatobiliāras ietekmes palielinātu sastopamību. Šo datu nozīmīgums attiecībā uz cilvēkiem nav zināms. Saistībā ar ezetimiba terapeitisku lietošanu nevar izslēgt litogēnisku risku. Ilgtermiņa kancerogenitātes pārbaudēs ar ezetimibu iegūtais risks bija negatīvs. Ezetimibs neietekmēja žurku tēviņu vai mātīšu fertilitāti un nebija teratogēnisks žurkām vai trušiem, kā arī neietekmēja prenatālo vai postnatālo attīstību. Ezetimibs, lietots vairākas reizes pa 1000 mg/kg dienā, grūsnām žurku un trušu mātītēm šķērsoja placentāro barjeru.

Atorvastatīns

Atorvastatīnam nebija mutagēniskā un klastogēniskā potenciāla četru *in vitro* pārbaudžu sērijā un vienā *in vivo* pārbaudē. Atorvastatīnam netika konstatēta kancerogēniska iedarbība žurkām, taču, lietojot

lielas devas pelēm (kuru dēļ $AUC_{0-24\text{ h}}$ bija 6-11 reizes lielāks nekā cilvēkiem, lietojot vislielāko ieteikto devu), tika konstatēti hepatocelulāras adenomas gadījumi tēviņiem un hepatocelulāras karcinomas gadījumi mātītēm. Eksperimentālos pētījumos ar dzīvniekiem iegūti pierādījumi, ka HMG CoA reduktāzes inhibitori var ietekmēt embrija vai augļa attīstību. Žurkām, trušiem un suņiem atorvastatīns neietekmēja fertilitāti un nebija teratogēnisks, taču, lietojot mātei toksiskas devas, žurkām un trušiem novēroja toksisku iedarbību uz augli. Laikā, kad žurku mātītes bija pakļautas lielu atorvastatīna devu iedarbībai, pēcnācēju attīstība bija aizkavēta un bija sliktāki postnatālie izdzīvošanas rādītāji. Žurkām tika konstatēts, ka zāles šķērso placentu. Žurkām atorvastatīna koncentrācija plazmā ir līdzīga koncentrācijai pienā. Nav zināms, vai atorvastatīns, vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Ezetimiba un statīna vienlaicīga lietošana

Vienlaicīgas lietošanas pētījumos ar ezetimibu un statīniem (tai skaitā atorvastatīnu) novērotā toksiskā ietekme galvenokārt bija tāda pati kā parasti statīnu lietošanas gadījumā. Dažu veidu toksiskā ietekme bija stiprāk izteikta, nekā ārstējot tikai ar statīniem. To attiecina uz vienlaicīgās terapijas farmakokinētisko un farmakodinamisko mijiedarbību. Klīniskajos pētījumos šādu mijiedarbību nenovēroja. Miopātijas žurkām radās tikai pēc tādu devu lietošanas, kas radīja vairākkārt lielāku iedarbību nekā terapeitiskā deva cilvēkam (statīnu AUC bija apmēram 20 reižu lielāks un aktīvo metabolītu AUC bija apmēram 500 – 2000 reižu lielāks). *In vivo* un *in vitro* testu sērijās ezetimibs, lietots kopā ar statīniem, neizraisīja teratogēnu iedarbību. Vienlaicīga ezetimiba un statīnu lietošana žurkām nebija teratogēna. Grūsnām trušu mātītēm novēroja nelielu skaitu skeleta deformāciju (saauguši krūškurvja un astes skriemeļi, samazināts astes skriemeļu skaits). Ezetimiba un lovastatīna vienlaicīga lietošana izraisīja embrioletālu iedarbību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Paligvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Kalcija karbonāts (E170)
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Nātrija laurilsulfāts (E487)
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Povidons K30 (E1201)
Hidroksipropilceluloze
Magnija stearāts (E470b)
Polisorbāts 80 (E433)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Torzelip 10 mg/10 mg, 20 mg, 40 mg un 80 mg tabletes ir pieejamas iepakojumos pa 10, 30, 90 un 100 tabletēm OPA/alumīnija/PVH blisteros, kas pārklāti ar alumīnija foliju un ievietoti kartona kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Dolní Měcholupy

Čehija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Torzelip 10 mg/ 10 mg tabletes: 19-0132

Torzelip 10 mg/ 20 mg tabletes: 19-0131

Torzelip 10 mg/ 40 mg tabletes: 19-0133

Torzelip 10 mg/ 80 mg tabletes: 19-0134

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 17.09.2019

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

02/2024