

## TORALAC® Calcium d'Atorvastatine

### Description:

**TORALAC®** (Atorvastatine) est un inhibiteur sélectif et compétitif de l'HMG-CoA réductase, l'enzyme de taux-limitant responsable de la conversion de 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme UN en mévalonate, un précurseur de stérols, y compris le cholestérol.

Les triglycérides et le cholestérol dans le foie sont incorporés dans trois très-bas lipoprotéines de densité (VLDL) et mélangés dans le plasma pour la libération aux tissus périphériques. La lipoprotéine à haute densité (HDL) est formée de VLDL et est métabolisée principalement par le récepteur avec l'aide de l'apoA-II (le récepteur de LDL).

Atorvastatine abaisse le cholestérol de plasma et les concentrations de lipoprotéine au sérum de lipoprotéine en inhibant l'HMG-CoA réductase et par la suite la biosynthèse de cholestérol dans le foie et augmente le nombre de récepteurs de LDL hépatiques sur la surface de cellules pour la compréhension et le catabolisme amélioré de LDL.

Atorvastatine réduit le taux de circulation de LDL et le nombre de particules de LDL. Atorvastatine produit une agression profonde et soutenue dans l'activité de récepteur de LDL, et couplé avec un changement avantageux dans la qualité de circulation de particules de LDL.

Atorvastatine a été montrée pour réduire des concentrations de total-cholestérol (30-45%), le LDL-cholestérol (41-61%), le B d'apolipoprotéin (34-50%), et triglycérides (14-33%) pendant que produisant les augmentations de variétés dans A<sub>1</sub> de HDL-cholestérol et apolipoprotéin.

### Propriétés:

**Absorption:** Atorvastatine est rapidement absorbé après l'administration orale; les concentrations de plasma maximum arrivent dans 1-2 heures. L'entente d'augmentations d'absorption en proportion de la dose d'Atorvastatine. Après l'administration orale, les tablettes d'Atorvastatine sont 95-99% bioavaloibles. La bioavaloibilité absolue d'Atorvastatine est approximativement 12% et la disponibilité du système de l'HMG-CoA réductase l'activité inhibitrice est approximativement 30%. La disponibilité du système basé d'Atorvastatine est attribuée au dégelagement pré-du système dans muco-stomac gastro-intestinal le métabolisme de premier passage hépatique.

**Distribution:** Le volume moyen de distribution d'Atorvastatine est approximativement 261 litre, et 98% de cest la limite aux protéines de plasma.

**Métabolisme:** Atorvastatine est transformé par métabolisme par cytochrome P450 3A4 et orho-et les dérivés de parahydroxylation et les divers produits de bêta-oxydation. En dehors des autres chemins que ces produits plus sont transformés par métabolisme via glucuronidation.

Approximativement 70% de circulation active inhibiteur pour l'HMG-CoA réductase est attribuée à métabolites actifs.

**Excrétion:** Atorvastatine est principalement éliminé dans la bile suivant le métabolisme d'hydrolytase de l'enzyme hépatique. Cependant, Atorvastatine n'apparaît pas avoir un effet significatif sur la réabsorption. Le demi-temps moyen d'élimination de plasma d'Atorvastatine dans les malades est approximativement 14 heures. Le demi-temps d'élimination pour l'HMG-CoA réductase est approximativement 20 à 30 heures en raison de la contribution de métabolites actif.

### Indications:

**TORALAC®** est indiqué comme un adjuvant pour suivre un régime pour la réduction de cholestérol total élevé, le LDL-cholestérol, LE B d'apolipoprotéin et les triglycérides dans les malades avec hypercholestérolémie primaire y compris l'hypercholestérolémie familiale et variétés de xanthogéogues) ou hyperlipidémie mixte (Correspondant aux Types III et IV de la classification de Fredrickson) quand le régime pour suivre un régime de type non-pharmacologique sont inadéquates.

**TORALAC®** est aussi indiqué pour réduire le total-cholestérol et le LDL-cholestérol dans les malades avec homozygote hypercholestérolémie familiale comme un adjuvant aux autres traitements de lipé-abaissement (par exemple LDL apheresis) et si tels traitements sont inadéquates.

### Posologie et administration:

#### Notes de Patients:

1. Le malade devrait être placé sur un régime de cholestérol-abaissement standard avant de recevoir **TORALAC®** et devrait continuer sur ce régime pendant le traitement.

2. Le dosage devrait être individualisé selon les niveaux de LDL-cholestérol de base, l'objectif de thérapie et de réponse patient.

3. La dose commençant normale de **TORALAC®** est 10 mg une fois par jour. L'ajustement de dosage devrait être fait aux intervalles de 4 semaines ou plus. La dose maximum de **TORALAC®** est 60 mg une fois par jour.

4. Chaque dose quotidienne de **TORALAC®** est donné tout d'un coup et pourrait être donné à tout moment du jour avec ou sans le nourriture.

5. Plus les malades avec la maladie de coeur coronaire confirmée ou les autres maladies au risque augmenté d'événements ischémiques, l'objectif de traitement est le LDL-cholestérol < 5 mmol/l (ou < 115 mg/dl) et le cholestérol total < 5 mmol/l (ou < 190 mg/dl).

6. la considération de dosage dans:

**a. Générals:** Les concentrations de plasma d'Atorvastatine et son métabolite actif est plus haut dans les sujets âgés sans que dans les jeunes adultes pendant que les effets de lipide étaient comparables à ces via dans les plus jeunes populations patients. L'efficacité et la sécurité dans les malades plus vieux que 70 utilisation à recommander des doses sont similaires à que vu dans la population générale.

**b. Pédiatrique:** Les données de Pharmacocinétique dans la population pédiatrique pour Atorvastatine sont issues part de dispositifs et cliniques devrait être seulement exécuté par les spécialistes. L'expérience dans pédiatrique est limitée à un petit nombre de malades (âgés 4-17 ans) avec dyslipidémie sévère, comme homozygote hypercholestérolémie familiale. Le convenance recommandée dose dans cette population est 10 mg d'Atorvastatine par le jour. La dose journalière est augmentée, à 80 mg quotidien, selon la réponse et selon la tolérabilité. Les données développementales de sécurité dans cette population n'ont pas été évaluées.

**c. Sexe:** Les concentrations d'Atorvastatine et son métabolite actif dans les femmes âgées de 65-80 dans les hommes. Ces différences étaient d'aucune signification clinique, avec peu résultats différences noté d'un point de vue clinique des significatives dans les effets de lipide parmi les hommes et les femmes.

**d. Insuffisance rénale:** Les données rénales de pharmacocinétique sur les concentrations de plasma ou les effets de lipide d'Atorvastatine et son métabolite actif sont. Aucun ajustement de la dose est requis.

**e. Insuffisance hépatique:** Les concentrations de plasma d'Atorvastatine et son métabolite actif est également augmenté dans les malades avec la maladie de foie alcoolique chronique.

**Hypercholestérolémie Primaire et hyperlipidémie combiné:** La majorité de malades est contrôlé avec **TORALAC®** 10 mg une fois un jour. Une réponse thérapeutique est évidente dans 2 semaines, et la réponse thérapeutique maximum est d'ordinaire atteinte dans 4 semaines. La réponse est maintenue pendant la thérapie chronique.

**Hypercholestérolémie familiale:** Les malades devraient être commencés avec **TORALAC®** 10 mg quotidiennement. Les doses devraient être individualisées et devraient être ajustées chaque 4 semaines si le régime ne peut pas être maintenu à l'échelle désirée.

**Homozygote hypercholestérolémie familiale:** Le dosage de **TORALAC®** dans les malades avec homozygote hypercholestérolémie familiale est 10 à 80 mg quotidien. **TORALAC®** devrait être utilisé comme un adjuvant aux autres traitements de lipé-abaissement (par exemple LDL apheresis) dans ces malades ou si tels traitements sont inadéquates.

### Contre-indications:

**Atorvastatine** est contre-indiqué dans les malades avec l'hypersensibilité à n'importe quel composant de ce médicament.

**La maladie Active de foie** ou les altérations persistantes inexpliquées de tests de fonction de foie au-dessus de la limite supérieure de normal (ULN).

**Mypathy.**

**Pendant la grossesse, pendant qu'allaiter, et dans les femmes d'enfant-portant de potentiel n'utilisant pas les mesures de contraceptif appropriées.**

**Précautions:**

**La Foie affectée:** Les tests de fonction de foie devraient être exécutés avant l'initiation de traitement et périodiquement par la suite. Les malades qui développent n'importe quels signes ou n'importe quels symptômes suggérant de lésure de foie devraient avoir les tests de fonction de foie exécutés. Les malades qui développent les niveaux de transaminases augmentés devraient être contrôlés jusqu'à l'normalité (y) la résolution. Devoir un augmentation dans transaminases de plus grand que 3 fois l'ULN persiste, la réduction de la dose ou le retrait d'Atorvastatine est recommandée. Atorvastatine devrait être utilisé avec la prudence dans les malades qui consomment des quantités substantielles de alcool d'Alcool à une heure de maladie de foie.

**Le muscle squelettique affecté:** Atorvastatine, comme les autres inhibiteurs de réductase de l'HMG-CoA, pouvoir dans les occasions rares affecte le muscle squelettique et myalgie de cause, myosite et myofasciite qui peuvent progresser à rhabdomyolyse, une potentiellement condition de vie-menaçant caractérisée par crampes, myofasciite, myoglobinurie et insuffisance rénale.

**Avertir le traitement:** Atorvastatine devrait être prescrit avec la prudence dans les malades avec prédisposition des facteurs pour rhabdomyolyse. Le niveau de CPK devrait être mesuré avant de commencer le traitement de statin dans les situations suivantes:

**Troubles rénaux.**

**Hypothyroïdisme.**

**Histoire Personnelle ou familiale de désordres musculaires héréditaires.**

**L'Histoire Problématique de trouble musculaire avec un statin ou fibre.**

**L'Histoire Problématique de sérum de maladie de foie ou les quantités substantielles d'alcool sont consommées.**

**Dans les personnes âgées (âgés 70 ans), la nécessité de tests mesuré devrait être considérée, selon la présence des autres prédisposer facteurs pour rhabdomyolyse.**

Ces listes situations, le risque de traitement devrait être considéré par rapport à l'avantage possible, et l'interception clinique est recommandée.

Ces listes situations, le risque de traitement devrait être considéré par rapport à l'avantage possible, et l'interception clinique est recommandée.

CPK ne devrait pas être mesuré suivant l'exercice énergique ou dans la présence de causes alternatives plausibles d'augmentation de CPK comme ça fait l'interprétation de valeur difficile. Si les niveaux de CPK sont significativement élevés à la base (> 5 fois ULN), le traitement ne devrait pas être commencé et les niveaux devraient être re-mesurés dans 5 à 7 jours plus tard pour confirmer les résultats.

**Pendant que sur le traitement:**

**Les Malades doivent être ponctuellement demandés de rapporter la douleur de muscle, resserre, ou la faiblesse surtout si malade ou la fibre accompagnée de.**

**Si tels symptômes arrivent pendant qu'un malade reçoit le traitement avec Atorvastatine, leurs niveaux de CPK devraient être mesurés. Si ces niveaux sont significativement trouvés être élevés (> 5 fois ULN), le traitement devrait être arrêté.**

**Si les symptômes musculaires sont sévères et cause la maladie quotidien, même si les niveaux de CPK sont élevés à 5x ULN, l'interception de traitement devrait être considérée.**

**Si les symptômes résolvent et CPK revient à cause à la normal, alors la réintroduction d'Atorvastatine ou l'introduction d'un statin alternatif pourrait être considérée à la dose la plus basse et avec l'interception de foie.**

**Atorvastatine doit être interrompue si l'évaluation d'un point de vue clinique significative de niveaux de CPK (> 10 x ULN) arrive, ou si rhabdomyolyse est diagnostiqué ou est soupçonné.**

**Les effets sur la capacité à conduire et utiliser des machines:** L'augmentation quand Atorvastatine est concomitamment administrée avec certains médicaments comme Cidoprost, Trifluorométhyle, Carthrométhyle, Itaconazole, Ketoconazole, Nefedozole, Flucloxacil, Gemfibrozil, acide fibrés les dérivés soles ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

**Les Effets sur la capacité à conduire et utiliser des machines:** Il n'y a pas de modèles d'événements rapportés suggèrent que les malades aient pris Atorvastatine aura n'importe quels troubles de capacité à conduire et utiliser la machine lourde.

## Grossesse et Allaitement:

### Catégorie X de la grossesse

Atorvastatine est contre-indiquée dans la grossesse et pendant que l'allaitement de sein. Les femmes d'enfant-porteur de potentiel devrait utiliser des mesures contraceptives appropriées. La sécurité d'Atorvastatine dans la grossesse et la lactation pas encore a été prouvée.

Il y a eu de la preuve des études animales que les inhibiteurs de reductase de HMG-CoA peuvent influencer le développement d'embryons. Le développement de progéniture de rat a été retardé et la survie post-natale réduite pendant l'exposition des barattes à Atorvastatine aux doses au-dessus de 20 mg/livre jour (l'exposition du système circulatoire).

En ce qui concerne les concentrations de plasma d'Atorvastatine et son métabolite actif est similaire à ceux-ci dans le lait. On ne sait pas si ce drogue ou son métabolite est excrété dans le lait humain.

## Interactions médicamenteuses:

Le risque de myopathie pendant le traitement avec les inhibiteurs de reductase de HMG-CoA est augmenté avec l'administration simultanée de Cyclosporin, Fibric les dérivés acides, les antibiotiques de macrolide y compris l'Erythromycine,azole antifongique ou l'Acide nicotinique et sur les occasions rares a eu pour résultat rhabdomyolyse avec de dysfonctionnement rénal secondaire à myoglobineurie. Donc, l'avantage et le risque de traitement simultané devraient être soigneusement pesés.

Les inhibiteurs de cytochrome P450 3A4: Atorvastatine est transformé par métabolisme par cytochrome par cytochrome P450 3A4. L'interaction peut arriver quand Atorvastatine est administré avec les inhibiteurs de cytochrome P450 3A4 (par exemple Clotrimazole, les antibiotiques de macrolide y compris l'Erythromycine et Clarithromycin, Nefazodone,azole antifongique y compris Itraconazole et les inhibiteurs de protons de l'VM). L'administration concomitante peut mener aux concentrations de plasma augmentées d'Atorvastatine. Donc, la prudence spéciale devrait être exercée quand Atorvastatine est utilisé dans la combinaison avec tels drogues.

Les inhibiteurs de P-glycoprotéine: Atorvastatine et Atorvastatine-métabolites sont des substrats de P-glycoprotéine. Les inhibiteurs du P-glycoprotéine (par exemple Cyclosporin) peut augmenter la bio-availability d'Atorvastatine.

1. Triazolam, Clarithromycin: Co-administration d'Atorvastatine 10 mg une fois quotidien et l'Erythromycine (500 mg, 4 fois quotidien), ou Atorvastatine 10 mg une fois quotidien et Clarithromycin (500 mg deux fois quotidien), les inhibiteurs connus de cytochrome P450 3A4, a été associé avec les plus hautes concentrations de plasma d'Atorvastatine. Clarithromycin a augmenté le Cmax et AUC d'Atorvastatine par 56% et 80% respectivement.

2. Itraconazole: L'administration concomitante d'Atorvastatine 40 mg et Itraconazole 200 mg a eu pour résultat quotidiennement une augmentation de 3 fois dans Atorvastatine AUC.

3. Protonase inhibiteurs: Co-administration d'inhibiteurs d'Atorvastatine et protonase, les inhibiteurs connus de cytochrome P450 3A4, a été associé avec les concentrations de plasma augmentées d'Atorvastatine.

4. Jus de pamplemousse: Contient un ou plus de composants qui interfère CYP3A4 et peut augmenter les concentrations de plasma de drogues transformées par métabolisme par CYP3A4. La prise d'un 240 verre de jus de pamplemousse (plus de 1.2 litre quotidiennement pendant 5 jours) a augmenté AUC d'Atorvastatine 2.5 fois et AUC d'actif (Atorvastatine et métabolites) les inhibiteurs de reductase de HMG-CoA 1.3 fois. La prise concomitante de grandes quantités de jus de pamplemousse et d'Atorvastatine n'est pas donc recommandée.

5. Inducteurs de cytochrome P450 3A4: L'effet d'inducteurs de cytochrome P450 3A4 (par exemple Rifampicin ou Phénytoin) sur Atorvastatine est inconnu. L'interaction possible avec les autres substrats de ce enzyme est inconnue mais devrait être considéré pour les autres drogues avec un indice thérapeutique étroit, par exemple, les agents d'antiarithmique classant III y compris Amiodarone.

6. Gemfibrozil/Fibrates, les dérivés acides: Le risque d'Atorvastatine-induit myopathie pourrait être augmenté avec l'usage concomitant de Fibrates les dérivés acides. Selon les résultats d'études in vitro le cholestérol de l'Atorvastatine et son métabolite actif est plus susceptible d'être oxydé par Gemfibrozil. Ceci peut mener probablement aux niveaux augmentés de plasma d'Atorvastatine.

7. Digoxin: Quand les doses multiples de Digoxin et 10 mg Atorvastatine a été co-administrées, les concentrations de Digoxin de plasma constant de l'état restait inchangées. Cependant, les concentrations de Digoxin ont augmenté approximativement 20% administration suivie de Digoxin avec 80 mg Atorvastatine quotidiennement. Cette interaction pourrait être expliquée par une inhibition de la protéine de transport de membrane, P-glycoprotéine. Les malades prenant Digoxin devrait être contrôlé avec à-propos.

8. Contraceptifs Oraux: Co-administration d'Atorvastatine avec un contraceptif oral produit augmente dans les concentrations de plasma de Norethindrone et Ethinyl oestradiol. Ces concentrations augmentées devraient être considérées en choisissant des doses contraceptives orales.

9. Colestipol: Les concentrations de plasma d'Atorvastatine et son métabolite actif était plus bas (par approximativement 25%) quand Colestipol a été co-administré avec Atorvastatine. Cependant, les effets de lipéa étaient plus grands quand Atorvastatine et Colestipol étaient co-administrés que quand on a administré que quand on le drogue a été donné seul.

10. Anticoag: Co-administration d'Atorvastatine avec une suspension d'anticoag orale contenant des hydroxydes de Magnésium et Aluminium ont diminués les concentrations de plasma d'Atorvastatine et son métabolite actif approximativement 30%, cependant, la réduction de LDL-cholestérol n'a pas été changée.

11. Warfarin: Co-administration d'Atorvastatine et Warfarin a causé une petite diminution dans le temps de prothrombine pendant les premiers jours de dosage qui est retourné à normal dans 15 jours de traitement continué. Les interactions similaires, les malades recevant Warfarin devrait être contrôlé de près quand Atorvastatine est ajouté à leur régime.

12. Pimozone: Co-administration de doses multiples d'Atorvastatine et Pimozone a montré très peu d'effet discernable dans le déchargement de Pimozone.

13. Cimétidine: Une étude d'interaction avec Cimétidine et Atorvastatine a été dirigée, et aucune interaction a été vue.

14. Antidépresseurs: Atorvastatine pharmacocinétique n'a pas été changé par la co-administration d'Atorvastatine 80 mg et l'Antidépresseur 10 mg à l'état constant.

15. Autres: Dans les études cliniques dans lesquelles Atorvastatine a été administré avec les agents d'anti-hypertensive ou hypoglycémiques, les interactions non d'un point de vue clinique significatives ont été vues.

16. Effets secondaires les plus ordinairement prévus sont principalement gastro-intestinaux, y compris la constipation, la flatulencia, la dyspepsie, la douleur abdominale et améliore l'ordinaire sur le traitement continué. Même que 2% des malades a été interrompu des procès cliniques en raison des effets secondaires attribués à Atorvastatine. Fondé sur les données des études cliniques et de l'expérience de post-commercialisation vaste, les effets secondaires profites pour Atorvastatine est comme suit.

## Détourner gastro-intestinaux:

Commun: La constipation, la flatulencia, la dyspepsie, la nausée, la diarrhée.

L'incidence: L'acrosorex, vomissement.

Le sang et le système lymphatique trouble:

L'incidence: Thrombocytopénie.

Le système immunitaire trouble:

Commun: Réactions allergiques.

Très rare: Anaphylaxie.

Détourner endocriniens:

L'incidence: L'hypotension, hyperglycémie, hypoglycémie, pancréatite.

Psychiatrique:

Commun: L'insomnie.

L'incidence: Amnésie.

Le système nerveux trouble:

Commun: Le mal de tête, la vertige, paraesthésie, hypoesthésie.

L'incidence: Neuropathie périphérique.

Hépatobiliaire trouble:

Rare: L'hépatite, la jaunisse de cholestérol.

Éosinophilie:

Commun: L'éruption de peau; pruritus.

L'incidence: Urticaire.

Très rare: L'œdème d'Angioœdème, les éruptions de bulles (y compris erythema multiforme, le syndrome de Stevens-Johnson et neurolysis épidermique toxique).

L'oreille et le Labyrinthe trouble:

L'incidence: L'acouphène.

Dyslipidémie-musculaire trouble:

Commun: Myalgie, arthralgies.

L'incidence: Myopathie.

Rare: Myosite, rhabdomyolyse.

Le système reproducteur trouble:

L'incidence: Impotence.

Le système:

Commun: Asthénie, la douleur de poitrine, le mal de dos, l'œdème périphérique.

L'incidence: Le malaise, peser le gain.

## Surdosage:

Le traitement spécifique n'est pas disponible pour Atorvastatine overdosage. Devoir une overdose arrive, le malade devrait être symptomatiquement traité de le et les mesures qui soigneusement instituées, comme irriguer. Les tests de fonction de reins devraient être effectués et les niveaux de CPK de sérum devraient être contrôlés. En raison de la longue durée d'Atorvastatine aux protéines de plasma, haemodialysis n'est pas significativement prévu d'améliorer le déchargement d'Atorvastatine.

Conditions de conservation:

Conserver à la température ambiante (15-30°C).

Présentation:

TORALAC® 10: Chaque comprimé pelliculé contient de Calcium d'Atorvastatine équivalent à 10 mg d'Atorvastatine dans des boîtes de 30 comprimés.

TORALAC® 20: Chaque comprimé pelliculé contient de Calcium d'Atorvastatine équivalent à 20 mg d'Atorvastatine dans des boîtes de 30 comprimés.

TORALAC® 40: Chaque comprimé pelliculé contient de Calcium d'Atorvastatine équivalent à 40 mg d'Atorvastatine dans des boîtes de 30 comprimés.

TORALAC® 80: Chaque comprimé pelliculé contient de Calcium d'Atorvastatine équivalent à 80 mg d'Atorvastatine dans des boîtes de 30 comprimés.

Emballages hospitaliers sont aussi disponibles.

## Ceci est un médicament

- Le médicament est un produit qui agit sur votre santé, et sa consommation non-conforme aux prescriptions vous expose à un danger.
- Suivez strictement la prescription de votre médecin, le mode d'emploi et les instructions du pharmacien qui vous a vendu le médicament.
- Le médecin et le pharmacien sont des experts en médicament, ses avantages et ses risques.
- Ne pas interrompre la période de traitement prescrite de votre initiative sans consulter votre médecin.
- Ne pas répéter la même prescription sans consulter votre médecin.
- Garder le médicament hors de la portée des enfants.

LE CONSEIL DES MINISTRES ARABES DE LA SANTÉ  
L'UNION DES PHARMACIENS ARABES

The United Pharmaceutical Manufacturing Co. Ltd.  
P.O. Box 69 Amman 11591 Jordan

Nov., 2012  
M3-14-0545