

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zoletorv 10 mg/10 mg potahované tablety

Zoletorv 10 mg/20 mg potahované tablety

Zoletorv 10 mg/40 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje ezetimibum 10 mg a atorvastatinum 10, 20 nebo 40 mg (jako atorvastatinum calcicum trihydricum).

Pomocná látka/pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta 10 mg/10 mg obsahuje 153 mg laktózy.

Jedna potahovaná tableta 10 mg/20 mg obsahuje 179 mg laktózy.

Jedna potahovaná tableta 10 mg/40 mg obsahuje 230 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Tableta 10 mg/10 mg: bikonvexní, bílá až téměř bílá, potahovaná tableta ve tvaru tobolky, velikosti 12,74 mm x 5,10 mm, na jedné straně s vyraženým „257“

Tableta 10 mg/20 mg: bikonvexní, bílá až téměř bílá, potahovaná tableta ve tvaru tobolky, velikosti 14,48 mm x 5,79 mm, na jedné straně s vyraženým „333“

Tableta 10 mg/40 mg: bikonvexní, bílá až téměř bílá, potahovaná tableta ve tvaru tobolky, velikosti 16,38 mm x 6,27 mm, na jedné straně s vyraženým „337“

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence kardiovaskulárních příhod

Přípravek Zoletorv je indikován ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod (viz bod 5.1) u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a s anamnézou akutního koronárního syndromu (AKS), bez ohledu na to, zda předtím byli léčeni statinem.

Hypercholesterolemie

Přípravek Zoletorv je indikován jako přídatná terapie k dietě u dospělých s primární (heterozygotní familiární a nefamiliární) hypercholesterolemií nebo smíšenou hyperlipidemií, kde je vhodné použití kombinovaného přípravku.

- u pacientů, kteří nejsou samotným statinem dostatečně kontrolováni
- u pacientů, kteří se již léčí statinem a ezetimibem

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH)

Přípravek Zoletorv je indikován jako přídatná terapie k dietě u dospělých s HoFH. Pacienti mohou dostávat i další přídatnou terapii (např. aferézu nízkodenzitního lipoproteinu [LDL]).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Hypercholesterolemie a/nebo ischemická choroba srdeční (s AKS v anamnéze)

Pacient musí být na odpovídající hypolipidemické dietě a v průběhu léčby přípravkem Zoletorv musí v dietě pokračovat.

Dávkové rozmezí přípravku Zoletorv je 10/10 mg/den až 10/80 mg/den. Obvyklá dávka je 10/10 mg jednou denně. Při zahajování léčby nebo při úpravě dávek je nutno vzít v potaz pacientovu hladinu cholesterolu v lipoproteinech s nízkou hustotou (LDL-C), rizikový status srdeční koronární choroby a odpověď na stávající cholesterol snižující léčbu.

Přípravek Zoletorv v síle 10 mg/80 mg není v České republice registrován, na trhu mohou být k dispozici jiné přípravky s obsahem ezetimibu v síle 10 mg a atorvastatinu v síle 80 mg.

Dávku přípravku Zoletorv je nutno individuálně upravit na základě známé účinnosti různých dávkových sil přípravku Zoletorv (viz bod 5.1, tabulka 4) a odpovědi na stávající cholesterol snižující léčbu. Úpravu dávky je nutno provádět v intervalech 4 týdny nebo delších.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

Dávka přípravku Zoletorv u pacientů s homozygotní FH je 10/10 až 10/80 mg denně. Přípravek Zoletorv lze u těchto pacientů podávat jako přídatnou léčbu k jiným způsobům hypolipidemické léčby (např. LDL aferéza) nebo pokud takové způsoby léčby nejsou k dispozici.

Současné podávání s jinými léčivými přípravky

Přípravek Zoletorv je nutno podávat ≥ 2 hodiny před nebo ≥ 4 hodiny po podání sekvestrantu žlučových kyselin.

U pacientů užívajících antivirotika elbasvir/grazoprevir proti hepatitidě C současně s přípravkem Zoletorv nesmí dávka přípravku Zoletorv překročit 10/20 mg/den (viz body 4.4 a 4.5).

Starší pacienti

U starších pacientů není nutno dávku upravovat (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Zoletorv u dětí nebyla stanovena (viz bod 5.2). K dispozici nejsou žádné údaje.

Porucha funkce jater

Přípravek Zoletorv se u pacientů s poruchou funkce jater musí podávat opatrně (viz body 4.4 a 5.2). Přípravek Zoletorv je u pacientů s aktivním onemocněním jater kontraindikován (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutno dávku upravovat (viz bod 5.2).

Způsob podání

Přípravek Zoletorv se podává perorálně. Přípravek Zoletorv lze podat jako jednu dávku kdykoli během dne, s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Léčba přípravkem Zoletorv je kontraindikována v těhotenství a při kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Přípravek Zoletorv je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater nebo při nevysvětlených přetrvávajících zvýšeních sérových transamináz přesahujících 3násobek horního limitu normálu.

Přípravek Zoletorv je kontraindikován u pacientů léčených antivirotyky glekaprevirem/pibrentasvirem proti hepatitidě C.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myopatie/rabdomyolýza

V rámci zkušeností s ezetimibem po jeho uvedení na trh byly hlášeny případy myopatie a rabdomyolýzy. Většina pacientů, u nichž došlo k rozvoji rabdomyolýzy, užívala statin současně s ezetimibem. Rabdomyolýza byla nicméně velmi vzácně hlášena při monoterapii ezetimibem a velmi vzácně při přidání ezetimibu k jiným látkám, o nichž je známo, že jsou spojeny s vyšším rizikem rabdomyolýzy.

Přípravek Zoletorv obsahuje atorvastatin. Atorvastatin, stejně jako jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy, může ve vzácných případech mít vliv na kosterní svalstvo a způsobovat myalgii, myositidu a myopatii, která může progredovat do rabdomyolýzy, což je potenciálně život ohrožující stav vyznačující se výrazně zvýšenými hladinami kreatinkinázy (CK) (> 10násobek horního limitu normálu), myoglobinemií a myoglobinurií, což může vést k selhání ledvin.

Před léčbou

U pacientů s predispozicí k rabdomyolýze je nutno předepisovat přípravek Zoletorv opatrně. Hladinu CK je nutno před zahájením léčby změřit v následujících situacích:

- porucha funkce ledvin,
- hypothyroidismus,
- dědičné svalové poruchy v osobní nebo rodinné anamnéze,
- svalová toxicita při užití statinu nebo fibrátu v anamnéze,
- jaterní onemocnění a/nebo značná konzumace alkoholu v anamnéze,
- starší pacient (věk > 70 let), je nutno zvážit nezbytnost takového měření a to na základě přítomnosti dalších faktorů predisponujících k rabdomyolýze,
- situace, kde může dojít ke zvýšení plazmatických hladin, jako jsou interakce (viz bod 4.5) a zvláštní populace, včetně genetických subpopulací (viz bod 5.2).

V takových situacích je nutno riziko uvážit ve vztahu k případnému přínosu, přičemž se doporučuje klinické sledování.

Pokud jsou při výchozím vyšetření hladiny CK významně zvýšeny (> 5násobek horního limitu normálu), léčba se nemá zahajovat.

Měření kreatinkinázy

Koncentrace kreatinkinázy (CK) se nesmí měřit po namáhavém fyzickém zatížení nebo při jakékoli jiné věrohodné příčině zvýšení CK, protože se tak ztěžuje interpretace hodnot. Pokud jsou koncentrace CK významně zvýšené při výchozím vyšetření (> 5násobek horního limitu normálu), je nutno k potvrzení výsledků stanovit koncentrace znovu za 5 až 7 dní.

Během léčby

- Pacienty je nutno požádat, aby neprodleně hlásili svalovou bolest, křeče nebo svalovou slabost, zvláště pokud jsou doprovázeny malátností nebo horečkou nebo pokud svalové známky a příznaky přetrvávají po vysazení přípravku Zoletorv.
- Pokud se takové příznaky objeví během léčby přípravkem Zoletorv, je nutno u pacienta změřit hladiny CK. Pokud se zjistí, že tyto hladiny jsou významně zvýšeny (> 5násobek horního limitu normálu), musí se léčba ukončit.
- Pokud jsou svalové příznaky závažné a způsobují každodenní diskomfort, i když jsou hladiny CK zvýšeny ≤ 5násobek horního limitu normálu, je nutno zvážit vysazení léčby.

- Pokud příznaky vymizí a hladiny CK se vrátí k normálu, lze zvážit opětovné nasazení přípravku Zoletorv nebo nasazení jiného přípravku obsahujícího statin v nejnižší dávce a za pečlivého sledování.
- Přípravek Zoletorv se musí vysadit, pokud dojde ke klinicky významnému zvýšení hladin CK (> 10 násobek horního limitu normálu) nebo pokud je diagnostikována rabdomyolýza nebo je na ni podezření.
- Velmi vzácně byl hlášen výskyt imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) v průběhu nebo po ukončení léčby některými statiny. Klinicky je IMNM charakterizována perzistentní proximální svalovou slabostí a zvýšením sérové kreatinkinázy, které přetrvává navzdory přerušení léčby statiny.

Kvůli atorvastatinové složce přípravku Zoletorv je riziko rabdomyolýzy zvýšeno, pokud se přípravek Zoletorv podává současně s jistými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace atorvastatinu, jako jsou silné inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů (např. cyklosporin, telithromycin, klarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, a inhibitory HIV proteázy včetně ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, tipranaviru/ritonaviru atd.). Riziko myopatie může rovněž být zvýšeno při současném podávání gemfibrozilu a dalších derivátů kyseliny fibrové, antivirotik na hepatitidu C (bocepreviru, telapreviru, elbasviru/grazopreviru), erythromycinu nebo niacinu. Pokud je to možné, má se namísto těchto léčivých přípravků zvážit jiná léčba, při které k interakcím nedochází (viz bod 4.8).

V případech, kdy je současné podávání těchto léčivých přípravků s přípravkem Zoletorv nezbytné, je nutno pečlivě zvážit přínosy a rizika současného podávání. Pokud pacienti dostávají léčivé přípravky, které zvyšují plazmatické koncentrace atorvastatinu, doporučuje se nižší maximální dávka přípravku Zoletorv. V případě silných inhibitorů CYP3A4 je navíc nutno zvážit nižší zahajovací dávku přípravku Zoletorv a u těchto pacientů se doporučuje příslušné klinické sledování (viz bod 4.5).

Atorvastatin se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. Byly hlášeny případy rabdomyolýzy (včetně fatálních) u pacientů užívajících současně kyselinu fusidovou a statiny (viz bod 4.5). Pacienta je třeba poučit, aby ihned vyhledal lékařskou pomoc, pokud se u něj objeví jakékoli příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů.

Léčbu statinem je možné znovu zahájit 7 dní po poslední dávce kyseliny fusidové.

Za výjimečných okolností, kdy je potřebné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcí, lze v individuálních případech zvážit současné podávání přípravku Zoletorv a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Daptomycin

Při podávání inhibitorů HMG-CoA reductázy (např. atorvastatin a ezetimib/atorvastatin) současně s daptomycinem byly hlášeny případy myopatie a/nebo rabdomyolýzy. Je třeba opatrnosti při předepisování inhibitorů HMG-CoA reductázy s daptomycinem, protože obě dvě tyto látky mohou způsobit myopatii a/nebo rabdomyolýzu, i když jsou podávány samostatně. Je třeba zvážit dočasné přerušení podávání přípravku Zoletorv u pacientů užívajících daptomycin s výjimkou případů, kdy přínosy souběžné léčby převáží nad potenciálními riziky. Pro bližší informace o možných interakcích s inhibitory HMG-CoA reductázy (např. atorvastatinu a ezetimib/atorvastatinu) a pro další pokyny týkající se sledování si přečtěte informace o předepisování daptomycinu (viz bod 4.5).

Myasthenia gravis a oční forma myastenien

V několika případech bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenien (viz bod 4.8). Přípravek Zoletorv musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

Jaterní enzymy

V kontrolovaných studiích souběžného podávání u pacientů léčených ezetimibem a atorvastatinem byla pozorována po sobě jdoucí zvýšení transamináz (≥ 3 násobek horního limitu normálu) (viz bod 4.8).

Testy jaterních funkcí je nutno provést před zahájením léčby a poté je nutno je provádět pravidelně. Testy jaterních funkcí je nutno provést u pacientů, u kterých se vyvinou jakékoli známky nebo příznaky poukazující na poškození jater. Pacienty, u kterých dojde ke zvýšení hladin transamináz, je nutno sledovat, dokud abnormalita (abnormality) nevymizí. Pokud zvýšení transamináz o více než 3 násobek horní hranice normálu přetrvává, doporučuje se snížení dávky nebo vysazení přípravku Zoletorv.

Přípravek Zoletorv se u pacientů, kteří požívají značná množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze onemocnění jater, musí používat opatrně.

Jaterní nedostatečnost

Kvůli neznámému účinku zvýšené expozice ezetimibu se u pacientů se středně závažnou nebo závažnou jaterní nedostatečností přípravek Zoletorv nedoporučuje (viz bod 5.2).

Fibráty

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného s fibráty nebyla stanovena, proto se současné podávání přípravku Zoletorv a fibrátů nedoporučuje (viz bod 4.5).

Cyklosporin

Při zahajování léčby přípravkem Zoletorv u pacientů léčených cyklosporinem je nutno postupovat opatrně. U pacientů léčených přípravkem Zoletorv a cyklosporinem je nutno sledovat koncentrace cyklosporinu (viz bod 4.5).

Antikoagulancia

Pokud se přípravek Zoletorv přidává k warfarinu, jinému kumarinovému antikoagulanciu nebo fluindionu, je nutno příslušným způsobem sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (International Normalised Ratio - INR) (viz bod 4.5).

Prevence cévní mozkové příhody agresivním snížením hladin cholesterolu

V post-hoc analýze subtypů cévní mozkové příhody u pacientů bez ischemické choroby srdeční, kteří nedávno prodělali cévní mozkovou příhodu nebo tranzitorní ischemickou ataku (TIA), byla v porovnání s placebem zjištěna vyšší incidence hemoragické cévní mozkové příhody u pacientů, kteří zahájili léčbu atorvastatinem v dávce 80 mg. Zvýšené riziko bylo zejména patrné u pacientů, kteří při vstupu do studie měli předchozí hemoragickou cévní mozkovou příhodu nebo lakunární infarkt. U pacientů s předchozí hemoragickou cévní mozkovou příhodou nebo lakunárním infarktem je poměr rizik a přínosů atorvastatinu v dávce 80 mg nejistý, přičemž potenciální riziko hemoragické cévní mozkové příhody je nutno před zahájením léčby pečlivě uvážit (viz bod 5.1).

Intersticiální plicní nemoc

U některých statinů byly hlášeny výjimečné případy intersticiální plicní nemoci, zvláště při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.8). Příznaky mohou zahrnovat dušnost, neproduktivní kašel a celkové zhoršení zdravotního stavu (únava, úbytek tělesné hmotnosti a horečka). V případě podezření, že se u pacienta vyvinula intersticiální plicní nemoc, musí být léčba statinem vysazena.

Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů, s rizikem vzniku diabetu, mohou vyvolat hyperglykémii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko je však převáženo redukcí kardiovaskulárního rizika a není proto důvodem pro ukončení léčby statiny. Ohrožení pacienti (glukóza nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², zvýšené triglyceridy v krvi, hypertenze) musí být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

Pomocné látky

Přípravek Zoletorv obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Zoletorv obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

K potenciálním interakcím s inhibitory HMG-CoA reduktázy může přispívat několik mechanismů. Léčivé přípravky nebo rostlinné přípravky, které inhibují určité enzymy (např. CYP3A4) a/nebo cesty transportérů (např. OATP1B), mohou zvyšovat plazmatické koncentrace atorvastatinu a mohou vést ke zvýšenému riziku myopatie/rabdomyolýzy.

Více informací o potenciálních interakcích s atorvastatinem a/nebo potenciálu k ovlivnění enzymů nebo transportérů a možných úpravách dávky a léčebných režimů naleznete v souhrnu údajů o přípravku všech současně používaných léků.

Farmakodynamické interakce

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátem pro hepatické transportéry: transportní polypeptidy organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatinu jsou substrátem pro OATP1B1. Atorvastatin je rovněž substrátem proteinu MDR1 (multi-drug resistance protein 1) a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein), což může omezit vstřebávání atorvastatinu ve střevech a jeho biliární clearance (viz bod 5.2). Současné podávání léčivých přípravků, které jsou inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím atorvastatinu a ke zvýšenému riziku myopatie. Toto riziko může být rovněž zvýšeno při současném podávání přípravku Zoletorv s dalšími léčivými přípravky, které mají potenciál vyvolávat myopatii, jako jsou deriváty kyseliny fibrové a ezetimib (viz bod 4.4).

Farmakokinetické interakce

Přípravek Zoletorv

Při současném podávání ezetimibu s atorvastatinem nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Zoletorv

Ezetimib

Antacida: Současné podávání antacid snížilo rychlost absorpce ezetimibu, nemělo však žádný vliv na biologickou dostupnost ezetimibu. Tato snížená rychlost absorpce se nepovažuje za klinicky významnou.

Cholestyramin: Současné podávání cholestyraminu zmenšilo průměrnou velikost plochy pod křivkou (area under the curve, AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + ezetimib-glukuronid) přibližně o 55 %. Postupné snížení LDL-C při přidávání přípravku Zoletorv k cholestyraminu se může touto interakcí zmírnit (viz bod 4.2).

Cyklosporin: Ve studii s osmi pacienty po transplantaci ledvin s clearance kreatininu > 50 ml/min, kteří byli na stabilní dávce cyklosporinu, vedlo podávání jednotlivé 10mg dávky ezetimibu ke 3,4násobnému (rozmezí 2,3 – 7,9násobné) zvýšení průměrné AUC celkového ezetimibu ve srovnání se zdravou populací z kontrolní skupiny, která dostávala ezetimib samostatně, z jiné studie (n = 17). V další studii se u pacienta po transplantaci ledviny se závažnou renální insuficiencí, který dostával cyklosporin a další mnohonásobnou terapii, projevila 12násobně vyšší expozice celkovému ezetimibu ve srovnání se souběžnými kontrolními skupinami, které dostávaly ezetimib samostatně. V crossover studii ve dvou obdobích, která se provedla se 12 zdravými jedinci, vedlo denní podávání ezetimibu v dávce 20 mg po dobu 8 dní spolu s jednorázovým podáním cyklosporinu v dávce 100 mg

sedmý den k průměrnému 15% zvětšení AUC cyklosporinu (rozmezí 10% pokles až 51% zvýšení) ve srovnání s jednorázovým podáním 100mg dávky samotného cyklosporinu. Kontrolovaná studie vlivu současného podávání ezetimibu na expozici cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin nebyla dosud provedena. Při nasazování přípravku Zoletorv u pacientů léčených cyklosporinem je nutná opatrnost. U pacientů léčených přípravkem Zoletorv a cyklosporinem je nutno sledovat koncentrace cyklosporinu (viz bod 4.4).

Fibráty: Současné podávání fenofibrátu nebo gemfibrozilu zvýšilo koncentrace celkového ezetimibu přibližně 1,5násobně, respektive 1,7násobně. I když se uvedená zvýšení nepovažují za klinicky významná, současné podávání přípravku Zoletorv s fibráty se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Atorvastatin

Inhibitory CYP3A4: Bylo prokázáno, že silné inhibitory CYP3A4 vedou k výrazně zvýšeným koncentracím atorvastatinu (viz tabulka 1 a specifické informace uvedené dále). Současnému podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. cyklosporinu, telithromycinu, klarithromycinu, delavirdinu, stiripentolu, ketokonazolu, vorikonazolu, itraconazolu, posakonazolu, některých antivirotik používaných k léčbě hepatitidy C (např. elbasviru/grazopreviru) a inhibitorů HIV proteázy, včetně ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru atd.) je nutno se pokud možno vyhnout. V případech, kdy se současnému podávání těchto léčivých přípravků s přípravkem Zoletorv vyhnout nelze, je nutno zvážit nižší zahajovací a maximální dávku přípravku Zoletorv, přičemž se doporučuje příslušné klinické sledování pacienta (viz tabulka 1).

Středně silné inhibitory CYP3A4 (např. erythromycin, diltiazem, verapamil a flukonazol) mohou zvyšovat plazmatické koncentrace atorvastatinu (viz tabulka 1). Zvýšené riziko myopatie bylo pozorováno při podávání erythromycinu v kombinaci se statiny. Studie interakcí hodnotící účinky amiodaronu nebo verapamilu na atorvastatin nebyly provedeny. Je známo, že jak amiodaron, tak verapamil inhibují aktivitu CYP3A4 a současné podávání přípravku Zoletorv tak může vést ke zvýšené expozici atorvastatinu. Pokud se přípravek Zoletorv podává současně se středně silnými inhibitory CYP3A4, je proto nutné zvážit nižší maximální dávku přípravku Zoletorv a doporučuje se příslušné klinické sledování pacienta. Příslušné klinické sledování se doporučuje po zahájení podávání inhibitoru nebo po úpravě jeho dávky.

Inhibitory BCRP (Breast Cancer Resistant Protein): Současné podávání přípravků, které jsou inhibitory BCRP (např. elbasvir a grazoprevir), může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace atorvastatinu a zvýšenému riziku myopatie; proto se má v závislosti na předepsané dávce zvážit úprava dávky atorvastatinu. Současné podání elbasviru a grazopreviru s atorvastatinem zvyšuje plazmatickou koncentraci atorvastatinu 1,9krát (viz tabulka 1); proto u pacientů se současnou léčbou přípravky obsahujícími elbasvir nebo grazoprevir nemá dávka přípravku Zoletorv přesáhnout 10/20 mg denně (viz body 4.2 a 4.4).

Induktory cytochromu P450 3A4: Současné podávání atorvastatinu s induktory cytochromu P450 3A4 (např. efavirenz, rifampicin, třezalka tečkovaná) může vést k různým snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu. V důsledku dvojího mechanismu interakce rifampicinu, (indukce cytochromu P450 3A4 a inhibice transportéru OATP1B1 jaterní buňky) se současné podávání přípravku Zoletorv s rifampicinem doporučuje, protože opožděné podání atorvastatinu po podání rifampicinu bylo spojeno s významným snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu. Vliv rifampicinu na koncentrace atorvastatinu v hepatocytech však není znám a pokud se současnému podání nelze vyhnout, musí být pacienti pečlivě sledováni z hlediska účinnosti.

Inhibitory transportérů: Inhibitory transportních proteinů (např. cyklosporin) mohou zvyšovat systémovou expozici atorvastatinu (viz tabulka 1). Vliv inhibice influxních transportérů jaterní buňky na koncentrace atorvastatinu v hepatocytech není znám. Pokud se současnému podávání nelze vyhnout, doporučuje se snížení dávky přípravku Zoletorv a klinické sledování z hlediska účinnosti (viz tabulka 1).

Gemfibrozil/deriváty kyseliny fibrové: Podávání samotných fibrátů je příležitostně spojeno se svalovými příhodami, včetně rabdomyolýzy. Riziko těchto příhod může být současným podáváním derivátů kyseliny fibrové a atorvastatinu zvýšeno.

Ezetimib: Podávání samotného ezetimibu je spojeno se svalovými příhodami, včetně rabdomyolýzy. Riziko těchto příhod tedy může být při současném podávání ezetimibu a atorvastatinu zvýšeno. Doporučuje se vhodné klinické sledování těchto pacientů.

Kolestipol: Plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů byly nižší (přibližně o 25 %), pokud se kolestipol podával současně s atorvastatinem. Nicméně účinky na lipidy byly silnější, pokud se atorvastatin a kolestipol podávaly současně, než pokud se každý z těchto léčivých přípravků podával samostatně.

Kyselina fusidová: Riziko myopatie včetně rabdomyolýzy se při současném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny může zvyšovat. Mechanismus této interakce (zda jde o interakci farmakodynamickou nebo farmakokinetickou nebo obě) není dosud znám. U pacientů léčených touto kombinací byla hlášena rabdomyolýza (včetně několika úmrtí).

Pokud je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí se po dobu léčby kyselinou fusidovou vysadit léčba atorvastatinem. **Viz také bod 4.4.**

Kolchicin: I když studie interakcí s atorvastatinem a kolchicinem nebyly provedeny, byly při současném podávání atorvastatinu s kolchicinem hlášeny případy myopatie, a proto při předepisování atorvastatinu s kolchicinem je nutná opatrnost.

Daptomycin: Riziko myopatie a/nebo rabdomyolýzy může být zvýšeno při současném podávání inhibitorů HMG-CoA reductázy a daptomycinu. Je třeba zvážit dočasné přerušování podávání přípravku Zoletorv u pacientů užívajících daptomycin s výjimkou případů, kdy přínosy souběžné léčby převáží nad potenciálními riziky (viz bod 4.4).

Boceprevir: Expozice atorvastatinu byla při podávání s boceprevirem zvýšena. Pokud je potřebné současné podávání s přípravkem Zoletorv, je nutno zvážit zahájení nejnižší možnou dávkou přípravku Zoletorv s titrací k požadovanému klinickému účinku při sledování bezpečnosti, aniž by se přesáhla denní dávka 10/20 mg. U pacientů, kteří již přípravek Zoletorv užívají, nesmí jeho dávka během současného podávání s boceprevirem přesáhnout denní dávku 10/20 mg.

Vliv přípravku Zoletorv na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Ezetimib

V preklinických studiích se ukázalo, že ezetimib neindukuje enzymy cytochromu P450 metabolizující léčivé látky. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi ezetimibem a léčivými látkami, o nichž je známo, že se metabolizují cytochromy P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 nebo N-acetyltransferázou.

Antikoagulancia: Ve studii s 12 zdravými dospělými muži nemělo současné podávání ezetimibu (10 mg jednou denně) žádný významný vliv na biologickou dostupnost warfarinu a protrombinový čas. Po uvedení přípravku na trh se však objevily zprávy o zvýšených hodnotách International Normalised Ratio (INR) u pacientů, u nichž byl ezetimib přidán k warfarinu nebo fluindionu. V případech, kdy se přípravek Zoletorv přidá k warfarinu, jinému kumarinovému antikoaganci nebo fluindionu, je nutno INR řádně sledovat (viz bod 4.4).

Atorvastatin

Digoxin: Při současném podávání opakovaných dávek digoxinu a 10 mg atorvastatinu se lehce zvýšily rovnovážné koncentrace digoxinu. Pacienti užívající digoxin musí být příslušně sledováni.

Perorální kontraceptiva: Současné podávání atorvastatinu s perorálními kontraceptivy vedlo ke zvýšeným plazmatickým koncentracím norethisteronu a ethinylestradiolu.

Warfarin: V klinické studii u pacientů chronicky léčených warfarinem způsobilo během prvních 4 dnů současné podávání atorvastatinu v dávce 80 mg denně mírné prodloužení protrombinového času o asi 1,7 sekundy, který se vrátil k normálu během 15 dnů léčby atorvastatinem. I když byly hlášeny pouze velmi vzácné případy klinicky významných antikoagulačních interakcí, je nutno u pacientů léčených kumarinovými antikoagulancii protrombinový čas stanovit před zahájením léčby přípravkem Zoletorv a dále dostatečně často během časné fáze léčby, aby se zajistilo, že nedojde k žádné významné změně protrombinového času. Jakmile je zdokumentován stabilní protrombinový čas, lze jej monitorovat v intervalech obvykle doporučených pro pacienty na kumarinových antikoagulancích. Pokud se dávka přípravku Zoletorv změní nebo se přípravek vysadí, je nutno opakovat stejný postup. Léčba atorvastatinem nebyla u pacientů neužívajících antikoagulancia spojena s krvácením ani se změnami protrombinového času.

Tabulka 1
Vliv současně podávaných léčivých přípravků na farmakokinetiku atorvastatinu

Současně podávaný léčivý přípravek a dávkovací režim	Atorvastatin		Přípravek Zoletorv
	Dávka (mg)	Změna AUC ^{&}	Klinické doporučení [#]
Tipranavir 500 mg dvakrát denně/ ritonavir 200 mg dvakrát denně, 8 dní (14. až 21. den)	40 mg 1. den, 10 mg 20. den	↑ 9,4krát	V případech, kdy je současné podávání s přípravkem Zoletorv nezbytné, nepřekračujte dávku 10/10 mg přípravku Zoletorv denně.
Cyklosporin 5,2 mg/kg/den, stabilní dávka	10 mg jednou denně po 28 dní	↑ 8,7krát	Doporučuje se klinické sledování těchto pacientů.
Lopinavir 400 mg dvakrát denně/ ritonavir 100 mg dvakrát denně, 14 dní	20 mg jednou denně po 4 dny	↑ 5,9krát	V případech, kdy je současné podávání s přípravkem Zoletorv nezbytné, doporučují se nižší udržovací dávky přípravku Zoletorv. Při dávkách přípravku Zoletorv přesahujících 10/20 mg se doporučuje klinické sledování těchto pacientů.
Klarithromycin 500 mg dvakrát denně, 9 dní	80 mg jednou denně po 8 dní	↑ 4,4krát	
Sachinavir 400 mg dvakrát denně/ ritonavir 300 mg dvakrát denně od 5. až 7. dne, zvýšeno na 400 mg dvakrát denně 8. den, 5. až 18. den, 30 minut po podání atorvastatinu	40 mg jednou denně po 4 dny	↑ 3,9krát	V případech, kdy je současné podávání s přípravkem Zoletorv nezbytné, doporučují se nižší udržovací dávky přípravku Zoletorv. Při dávkách přípravku Zoletorv přesahujících 10/40 mg se

Současné podávaný léčivý přípravek a dávkovací režim	Atorvastatin		Přípravek Zoletorv
	Dávka (mg)	Změna AUC ^{&}	Klinické doporučení [#]
Darunavir 300 mg dvakrát denně/ ritonavir 100 mg dvakrát denně, 9 dní	10 mg jednou denně po 4 dny	↑ 3,3krát	doporučuje klinické sledování těchto pacientů.
Itrakonazol 200 mg jednou denně, 4 dny	40 mg jedna dávka	↑ 3,3krát	
Fosamprenavir 700 mg dvakrát denně/ritonavir 100 mg dvakrát denně, 14 dní	10 mg jednou denně po 4 dny	↑ 2,5krát	
Fosamprenavir 1400 mg dvakrát denně, 14 dní	10 mg jednou denně po 4 dny	↑ 2,3krát	
Nelfinavir 1250 mg dvakrát denně, 14 dní	10 mg jednou denně po 28 dní	↑ 1,7krát [^]	Žádné specifické doporučení.
Grapefruitová šťáva, 240 ml jednou denně*	40 mg jedna dávka	↑ 37 %	Současné požívání velkých množství grapefruitové šťávy a přípravku Zoletorv se nedoporučuje.
Diltiazem 240 mg jednou denně, 28 dní	40 mg jedna dávka	↑ 51 %	Po zahájení léčby nebo po úpravách dávkování diltiazemu se doporučuje příslušné sledování těchto pacientů.
Erythromycin 500 mg čtyřikrát denně, 7 dní	10 mg jedna dávka	↑ 33 % [^]	U těchto pacientů se doporučuje nižší maximální dávka a klinické sledování.
Amlodipin 10 mg, jedna dávka	80 mg jedna dávka	↑ 18 %	Žádné specifické doporučení.
Cimetidin 300 mg čtyřikrát denně, 2 týdny	10 mg jednou denně po 4 týdny	↓ méně než 1 % [^]	Žádné specifické doporučení.
Antacidní suspenze hydroxidu hořečnatého a hlinitého, 30 ml čtyřikrát denně, 2 týdny	10 mg jednou denně po 4 týdny	↓ 35 % [^]	Žádné specifické doporučení.
Efavirenz 600 mg jednou denně, 14 dní	10 mg po 3 dny	↓ 41 %	Žádné specifické doporučení.
Rifampicin 600 mg jednou denně, 7 dní (podávaný současně)	40 mg jedna dávka	↑ 30 %	Pokud se současnému podávání nelze vyhnout, současné podávání přípravku Zoletorv s rifampicinem se doporučuje za klinického sledování.
Rifampicin 600 mg jednou denně, 5 dní (dávky odděleny)	40 mg jedna dávka	↓ 80 %	
Gemfibrozil 600 mg dvakrát denně, 7 dní	40 mg jedna dávka	↑ 35 %	Nedoporučuje se.

Současné podávaný léčivý přípravek a dávkovací režim	Atorvastatin		Přípravek Zoletorv
	Dávka (mg)	Změna AUC ^{&}	Klinické doporučení [#]
Fenofibrát 160 mg jednou denně, 7 dní	40 mg jedna dávka	↑ 3 %	Nedoporučuje se.
Boceprevir 800 mg třikrát denně, 7 dní	40 mg jedna dávka	↑ 2,3krát	U těchto pacientů se doporučuje nižší zahajovací dávka a klinické sledování. Dávka přípravku Zoletorv nesmí během současného podávání s boceprevirem přesáhnout denní dávku 10/20 mg.
Elbasvir 50 mg jednou denně / grazoprevir 200 mg jednou denně, 13 dní	10 mg jedna dávka	↑ 1,94krát	Během souběžného podávání s přípravky obsahujícími elbasvir nebo grazoprevir nesmí dávka přípravku Zoletorv přesáhnout denní dávku 10/20 mg.
Glekaprevir 400 mg jednou denně / pibrentasvir 120 mg jednou denně, 7 dní	10 mg jednou denně po dobu 7 dní	↑ 8,3krát	Souběžné podávání s přípravky obsahujícími glekaprevir nebo pibrentasvir je kontraindikováno (viz bod 4.3).

[&] Údaje uvedené jako x-násobek změny představují prostý poměr mezi současným podáváním a atorvastatinem samotným (tj. 1 násobek = žádná změna). Údaje uváděné jako % změny představují % rozdílu ve vztahu k atorvastatinu samotnému (tj. 0 % = žádná změna)

[#] Ohledně klinického významu viz body 4.4 a 4.5

^{*} Obsahuje jednu nebo více složek, které inhibují CYP3A4 a které mohou zvýšit plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP3A4. Příjem jedné 240ml sklenice grapefruitové šťávy rovněž vedl ke snížení AUC aktivního orthohydroxymetabolitu o 20,4 %. Velká množství grapefruitové šťávy (více než 1,2 litru denně po 5 dní) zvýšila AUC atorvastatinu 2,5krát a AUC aktivních složek (atorvastatin a metabolity)

[^] Celková aktivita ekvivalentu atorvastatinu

Zvýšení je označeno jako “↑”, pokles jako “↓”

Tabulka 2
Vliv atorvastatinu na farmakokinetiku současně podávaných léčivých přípravků

Atorvastatin a dávkovací režim	Současné podávaný léčivý přípravek		Přípravek Zoletorv
	Léčivý přípravek/dávka (mg)	Změna AUC ^{&}	Klinické doporučení
80 mg jednou denně po 10 dní	Digoxin 0,25 mg jednou denně, 20 dní	↑ 15 %	Pacienti užívající digoxin musí být příslušně sledováni.

40 mg jednou denně po 22 dní	Perorální kontraceptivum jednou denně, 2 měsíce -norethisteron 1 mg -ethinylestradiol 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Žádné specifické doporučení.
80 mg jednou denně po 15 dní	* Fenazon, 600 mg jedna dávka	↑ 3 %	Žádné specifické doporučení.
10 mg jednou denně po 4 dny	Fosamprenavir 1400 mg dvakrát denně, 14 dní	↓ 27 %	Žádné specifické doporučení.

& Údaje uváděné jako % změny představují % rozdílu ve vztahu k atorvastatinu samotnému (tj. 0 % = žádná změna)

* Současné podávání opakovaných dávek atorvastatinu a fenazonu vykazovalo nevelký nebo nedetekovatelný vliv na clearance fenazonu

Zvýšení je označeno jako “↑”, pokles jako “↓”

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat příslušná antikoncepční opatření (viz bod 4.3).

Těhotenství

Ateroskleróza je chronický děj a za normálních okolností by vysazení hypolipidemických léčivých přípravků během těhotenství mělo mít minimální dopad na dlouhodobé riziko související s primární hypercholesterolemií.

Přípravek Zoletorv

Během těhotenství je přípravek Zoletorv kontraindikován (viz bod 4.3). O užívání přípravku Zoletorv během těhotenství nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Přípravek Zoletorv se nesmí podávat ženám, které jsou těhotné, plánují těhotenství a nebo se domnívají, že mohou být těhotné. Užívání přípravku Zoletorv je třeba přerušit po dobu těhotenství, nebo do doby, než bude těhotenství vyloučeno (viz bod 4.3).

Současné podávání ezetimibu a atorvastatinu březím potkanům naznačilo, že ve skupině s vysokou dávkou ezetimibu/atorvastatinu došlo k na testované látce závislému zvýšení změn skeletu nazývaných “snížená osifikace sterneber”. To může souviset s pozorovaným poklesem tělesných hmotností plodů. U březích králíků byla pozorována nízká incidence deformit skeletu (spojená sternebra, spojené kaudální obratle a asymetrické změny sterneber).

Atorvastatin

Bezpečnost u těhotných žen nebyla stanovena. Kontrolované klinické studie atorvastatinu u těhotných žen nebyly provedeny. Existují vzácná hlášení vrozených anomálií po intrauterinní expozici inhibitorům HMG-CoA reduktázy. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Léčba matky atorvastatinem může u plodu snižovat hladiny mevalonátu, který je prekurzorem biosyntézy cholesterolu.

Ezetimib

Ohledně užívání ezetimibu v těhotenství nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Studie na zvířatech týkající se použití ezetimibu v monoterapii neprokázaly žádné přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryofetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Kojení

Přípravek Zoletorv je během kojení kontraindikován. Kvůli potenciálu vyvolat závažné nežádoucí účinky nesmějí ženy užívající přípravek Zoletorv kojit. Studie na potkanech prokázaly, že se ezetimib vylučuje do mléka. U potkanů jsou plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů podobné jako koncentrace v mléce. Není známo, zda se aktivní složky přípravku Zoletorv vylučují do lidského mateřského mléka (viz bod 4.3).

Fertilita

S přípravkem Zoletorv nebyly žádné studie fertility provedeny.

Atorvastatin

Ve studiích na zvířatech neměl atorvastatin žádné účinky na samčí ani samičí fertilitu.

Ezetimib

Ezetimib neměl žádný účinek na fertilitu samců ani samic potkanů.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Zoletorv má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při řízení dopravních prostředků a obsluze strojů je však nutno vzít v potaz, že byla hlášena závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Přípravek Zoletorv (nebo současné podávání ezetimibu a atorvastatinu odpovídající přípravku Zoletorv) bylo hodnoceno z hlediska bezpečnosti u více než 2 400 pacientů v 7 klinických hodnoceních.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích přípravku Zoletorv (nebo studiích, kdy se současně podával ezetimib a atorvastatin odpovídající přípravku Zoletorv) nebo ezetimibu nebo atorvastatinu samotných anebo nežádoucí účinky, které byly hlášeny po uvedení přípravku Zoletorv, ezetimibu nebo atorvastatinu na trh, jsou uvedeny v tabulce 3. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle MedDRA tříd orgánových systémů a frekvence výskytu.

Frekvence nežádoucích účinků je definována následujícím způsobem: velmi časté ($>1/10$), časté ($\geq 1/100$, $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$, $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$, $<1/1\,000$), velmi vzácné ($<1/10\,000$); a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3
Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů Četnost	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	
Méně časté	chřipka
Není známo	nasofaryngitida
Poruchy krve a lymfatického systému	
Není známo	trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	
Není známo	hypersenzitivita, včetně anafylaxe, angioedému, vyrážky a kopřivky
Poruchy metabolismu a výživy	
Není známo	snížení chuti k jídlu; anorexie; hyperglykemie; hypoglykemie
Psychiatrické poruchy	
Méně časté	deprese; insomnie; poruchy spánku
Není známo	noční můry
Poruchy nervového systému	
Méně časté	závrať; dysgeuzie; bolest hlavy; parestezie
Není známo	hypestezie; amnézie; periferní neuropatie; myasthenia gravis
Poruchy oka	
Není známo	rozmazané vidění; poruchy vidění; oční forma myastenie

Třída orgánových systémů Četnost	Nežádoucí účinek
Poruchy ucha a labyrintu	
Není známo	tinnitus; ztráta sluchu
Srdeční poruchy	
Méně časté	sinusová bradykardie
Cévní poruchy	
Méně časté	návaly horka
Není známo	hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté	dušnost
Není známo	kašel; faryngolaryngeální bolest; epistaxe
Gastrointestinální poruchy	
Časté	průjem
Méně časté	abdominální diskomfort; abdominální distenze; bolest břicha; bolest v dolní části břicha; bolest v horní části břicha; zácpa; dyspepsie; flatulence; zvýšená peristaltika; gastritida; nauzea; žaludeční diskomfort
Není známo	pankreatitida; gastro-esofageální reflux; říhání; zvracení; sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest	
Není známo	hepatitida; cholelitiáza; cholecystitida; cholestáza; fatální a nefatální selhání jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Méně časté	akné; urtikarie
Není známo	alopecie; kožní vyrážka; pruritus; erythema multiforme; angioneurotický edém; bulózní dermatitida včetně erythema multiforme, Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	myalgie
Méně časté	artralgie; bolest zad; svalová únava; svalové spasmy; svalová slabost; bolest v končetinách
Není známo	myopatie/rabdomyolýza; tendinopatie někdy komplikovaná rupturou; bolest šije; otok kloubů; myositida; lupus-like syndrom; imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (viz bod 4.4)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Není známo	gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté	astenii; únava; malátnost; edém
Není známo	bolest na hrudi; bolest; periferní edém; pyrexie
Vyšetření	
Méně časté	zvýšení ALT a/nebo AST; zvýšení alkalické fosfatázy; zvýšení CK v krvi; zvýšení gama-glutamyltransferázy; zvýšení jaterních enzymů; abnormální testy jaterních funkcí; nárůst tělesné hmotnosti
Není známo	pozitivní test na bílé krvinky v moči

Laboratorní hodnoty

V kontrolovaných klinických studiích byla u pacientů léčených přípravkem Zoletorv incidence klinicky důležitých zvýšení sérových transamináz (ALT a/nebo AST ≥ 3 násobek horního limitu

normálu, opakovaně zjištěno v po sobě jdoucích dnech) 0,6 %. Tato zvýšení byla obecně asymptomatická, nebyla spojena s cholestázou a spontánně nebo po vysazení léčby se vrátila na výchozí hodnoty (viz bod 4.4).

U některých statinů byly hlášeny následující nežádoucí příhody:

- sexuální dysfunkce
- výjimečné případy intersticiální plicní choroby, zvláště při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.4)
- diabetes mellitus: frekvence výskytu bude záviset na přítomnosti nebo absenci rizikových faktorů (glukóza nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², zvýšení triglyceridů, hypertenze v anamnéze)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Přípravek Zoletorv

Při předávkování je nutno přijmout symptomatická a podpůrná opatření. Je nutno provést jaterní testy a sledovat sérové hladiny CK.

Ezetimib

V klinických studiích bylo podávání ezetimibu v dávce 50 mg/den 15 zdravým jedincům po dobu až 14 dní nebo v dávce 40 mg/den 18 pacientům s primární hyperlipidemií po dobu až 56 dní celkově dobře snášeno. Bylo popsáno několik případů předávkování; většina z nich nebyla spojena s nežádoucími účinky. Popsané nežádoucí účinky nebyly závažné. U zvířat nebyla pozorována toxicita po jednotlivých perorálně podaných dávkách 5 000 mg/kg ezetimibu potkanům a myším a 3 000 mg/kg ezetimibu psům.

Atorvastatin

V důsledku rozsáhlé vazby atorvastatinu na plazmatické proteiny se nepředpokládá, že by hemodialýza významně zvýšila clearance atorvastatinu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické účinky

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory HMG-CoA reduktázy v kombinaci s jinými látkami upravující hladiny lipidů, ATC kód: C10BA05

Přípravek Zoletorv (ezetimib/atorvastatin) je hypolipidemický léčivý přípravek, který selektivně inhibuje střevní absorpci cholesterolu a příbuzných rostlinných sterolů a inhibuje endogenní syntézu cholesterolu.

Mechanismus účinku

Přípravek Zoletorv

Plazmatický cholesterol vzniká intestinální absorpcí a endogenní syntézou. Přípravek Zoletorv obsahuje ezetimib a atorvastatin, dvě hypolipidemické látky se vzájemně se doplňujícími mechanismy účinku. Přípravek Zoletorv snižuje zvýšený celkový cholesterol (total-C), LDL-C, apolipoprotein B

(Apo B), triglyceridy (TG) a cholesterol nevysokodenzitních lipoproteinů (non-HDL-C) a zvyšuje cholesterol vysokodenzitních lipoproteinů (HDL-C) dvojitou inhibicí absorpce a syntézy cholesterolu.

Ezetimib

Ezetimib inhibuje intestinální absorpci cholesterolu. Ezetimib je účinný po perorálním podání a má mechanismus účinku, který se liší od jiných skupin látek snižujících cholesterol (např. statinů, sekvestrantů žlučových kyselin [pryskyřic], derivátů kyseliny fibrové a rostlinných sterolů). Molekulárním cílem ezetimibu je sterolový přenašeč Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1), který je odpovědný za intestinální příjem cholesterolu a fytosterolů.

Ezetimib je lokalizován na kartáčovém lemu tenkého střeva a blokuje absorpci cholesterolu; výsledkem je snížený odvod intestinálního cholesterolu do jater; statiny snižují syntézu cholesterolu v játrech a společně tyto rozdílné mechanismy zajišťují komplementární snižování cholesterolu. V 2týdenní klinické studii s 18 pacienty s hypercholesterolemií inhiboval ezetimib intestinální absorpci cholesterolu o 54 % ve srovnání s placebem.

Byla provedena řada preklinických studií s cílem stanovit selektivitu ezetimibu při blokádě absorpce cholesterolu. Ezetimib inhiboval vstřebávání [¹⁴C]-cholesterolu bez vlivu na absorpci triglyceridů, mastných kyselin, žlučových kyselin, progesteronu, ethinylestradiolu nebo v tučných rozpustných vitamínů A a D.

Atorvastatin

Atorvastatin je selektivní, kompetitivní inhibitor HMG-CoA reduktázy, což je rychlost limitující enzym odpovědný za konverzi 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-koenzymu A na mevalonát, což je prekurzor sterolů, včetně cholesterolu. Triglyceridy a cholesterol jsou v játrech inkorporovány do lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL) a uvolňovány do plazmy k dodávce do periferních tkání. Lipoprotein o nízké hustotě (LDL) se vytváří z VLDL a je katabolizován hlavně přes receptor s vysokou afinitou k LDL (LDL receptor).

Atorvastatin snižuje plazmatický cholesterol a koncentrace lipoproteinů v séru inhibicí HMG-CoA reduktázy a následné biosyntézy cholesterolu v játrech a zvyšuje počty jaterních LDL receptorů na buněčném povrchu k zesílení příjmu a katabolismu LDL.

Atorvastatin snižuje tvorbu a počty částic LDL. Atorvastatin navozuje silný a setrvalý vzestup aktivity LDL receptorů spojený s příznivou změnou v kvalitě cirkulujících LDL částic. Atorvastatin je účinný při snižování LDL-C u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií, což je populace, která obvykle nereagovala na hypolipidemické léčivé přípravky.

Ve studii odpovědi na dávku bylo prokázáno, že atorvastatin snižuje koncentrace celkového cholesterolu (30 až 46 %), LDL-C (41 až 61 %), apolipoproteinu B (34 až 50 %) a triglyceridů (14 až 33 %), přičemž navozuje různá zvýšení HDL-C a apolipoproteinu A1. Tyto výsledky jsou konzistentní u pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií, nefamiliárními formami hypercholesterolemie a smíšenou hyperlipidemií, včetně pacientů s diabetes mellitus typu 2.

Klinická účinnost a bezpečnost

V kontrolovaných klinických studiích u pacientů s hypercholesterolemií snižoval přípravek Zoletorv významně celkový cholesterol, LDL-C, Apo B a triglyceridy a zvyšoval HDL-C.

Primární hypercholesterolemie

V placebem kontrolované studii bylo 628 pacientů s hyperlipidemií randomizováno do skupin léčených placebem, ezetimibem (10 mg), atorvastatinem (10 mg, 20 mg, 40 mg nebo 80 mg) nebo do skupiny, jíž se současně podával ezetimib a atorvastatin v dávkách odpovídajících přípravku Zoletorv (10/10, 10/20, 10/40 a 10/80) po dobu až 12 týdnů.

Pacienti, kteří dostávali všechny dávky přípravku Zoletorv, byli srovnáváni s pacienty, kteří dostávali všechny dávky atorvastatinu. Přípravek Zoletorv snižoval celkový cholesterol, LDL-C, Apo B,

triglyceridy a non-HDL-C, a zvyšoval HDL-C významně více, než atorvastatin samotný. (Viz tabulka 4.)

Tabulka 4
Odpověď na přípravek Zoletorv u pacientů s primární hyperlipidemií
(střední hodnota^a % změny z neléčených výchozích hodnot^b po 12 týdnech)

Léčba (denní dávka)	N	Celkový C	LDL-C	Apo B	TG ^a	HDL-C	Non-HDL- C
Souhrnná data (všechny dávky přípravku Zoletorv) ^c	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Souhrnná data (všechny dávky atorvastatinu) ^c	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
Ezetimib 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18
Placebo	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
Přípravek Zoletorv podle dávky							
10/10	65	-38	-53	-43	-31	+9	-49
10/20	62	-39	-54	-44	-30	+9	-50
10/40	65	-42	-56	-45	-34	+5	-52
10/80	63	-46	-61	-50	-40	+7	-58
Atorvastatin podle dávky							
10 mg	60	-26	-37	-28	-21	+6	-34
20 mg	60	-30	-42	-34	-23	+4	-39
40 mg	66	-32	-45	-37	-24	+4	-41
80 mg	62	-40	-54	-46	-31	+3	-51

^a Pro triglyceridy, medián % změny výchozích hodnot

^b Výchozí hodnoty – bez léčby hypolipidemickým léčivým přípravkem

^c Přípravek Zoletorv souhrnně (10/10 až 10/80 mg) významně snižoval celkový C, LDL-C, Apo B, TG, non-HDL-C, a významně zvyšoval HDL-C v porovnání se všemi dávkami atorvastatinu souhrnně (10 až 80 mg)

V kontrolované studii s názvem Titration of Atorvastatin vs Ezetimibe Add-On to Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia (TEMPO) dostávalo 184 pacientů s hladinou LDL-C $\geq 2,6$ mmol/l a $\leq 4,1$ mmol/l a se středně vysokým rizikem ischemické choroby srdeční atorvastatin v dávce 20 mg po nejméně 4 týdny před randomizací. Pacienti, kteří neměli hladinu LDL-C $< 2,6$ mmol/l, byli randomizováni buď do skupiny, které se podával současně ezetimib a atorvastatin (odpovídající přípravku Zoletorv 10/20) nebo atorvastatin v dávce 40 mg po dobu 6 týdnů.

Přípravek Zoletorv 10/20 byl při dalším snižování celkového cholesterolu významně účinnější, než zdvojení dávky atorvastatinu na 40 mg (-20 % vs. -7 %), LDL-C (-31 % vs. -11 %), Apo B (-21 % vs. -8 %), a non-HDL-C (-27 % vs. -10 %). Výsledky HDL-C a triglyceridů nebyly mezi těmito dvěma skupinami významně odlišné. Rovněž významně více pacientů léčených přípravkem Zoletorv 10/20 dosáhlo LDL-C $< 2,6$ mmol/l v porovnání s pacienty léčenými atorvastatinem v dávce 40 mg, 84 % vs. 49 %.

V kontrolované studii s názvem The Ezetimibe Plus Atorvastatin vs Atorvastatin Titration in Achieving Lower LDL-C Targets in Hypercholesterolaemic Patients (EZ-PATH) dostávalo 556 pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem s hladinou LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l a $\leq 4,1$ mmol/l atorvastatin v dávce 40 mg po dobu nejméně 4 týdnů před randomizací. Pacienti, kteří neměli hladinu LDL-C $< 1,8$ mmol/l, byli randomizováni buď do skupiny, které se podával současně ezetimib a atorvastatin (odpovídající přípravku Zoletorv 10/40), nebo atorvastatin v dávce 80 mg po dobu 6 týdnů.

Přípravek Zoletorv 10/40 byl při dalším snižování celkového cholesterolu významně účinnější, než zdvojení dávky atorvastatinu na 80 mg (-17 % vs. -7 %), LDL-C (-27 % vs. -11 %), Apo B (-18 %

vs. -8 %), triglyceridů (-12 % vs. -6 %) a non-HDL-C (-23 % vs. -9 %). Výsledky HDL-C nebyly mezi těmito dvěma skupinami významně odlišné. Rovněž významně více pacientů léčených přípravkem Zoletorv 10/40 dosáhlo LDL-C < 1,8 mmol/l v porovnání s pacienty léčenými atorvastatinem v dávce 80 mg, 74 % vs. 32 %.

V placebem kontrolované, 8týdenní studii bylo randomizováno 308 pacientů s hypercholesterolemií léčených atorvastatinem a kteří nedosahovali cíle ohledně LDL-C v rámci programu National Cholesterol Education Program (NCEP) (cíl ohledně LDL-C založen na výchozích hodnotách LDL-C a rizikovém statutu ischemické choroby srdeční) do skupin léčených buď ezetimibem v dávce 10 mg nebo placebem vedle již probíhající léčby atorvastatinem.

Mezi pacienty, kteří na začátku nedosahovali cíle ohledně LDL-C (přibližně 83 %), významně více pacientů léčených ezetimibem spolu s atorvastatinem dosáhlo cíle ohledně LDL-C v porovnání s pacienty léčenými placebem spolu s atorvastatinem, 67 % vs. 19 %. Ezetimib přidaný k léčbě atorvastatinem snižoval LDL-C významně více než placebo přidané k léčbě atorvastatinem, 25 % vs. 4 %. Ezetimib přidaný k léčbě atorvastatinem rovněž významně snižoval celkový cholesterol, Apo B a triglyceridy v porovnání s placebem přidaným k léčbě atorvastatinem.

V kontrolované, 12týdenní, 2fázové studii bylo randomizováno 1 539 pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem s hladinou LDL-C mezi 2,6 a 4,1 mmol/l, léčených atorvastatinem v dávce 10 mg denně do skupin, které dostávaly: atorvastatin 20 mg, rosuvastatin 10 mg nebo přípravek Zoletorv 10/10. Po 6 týdnech léčby (fáze I) byli pacienti užívající atorvastatin v dávce 20 mg, kteří nedosáhli hladiny LDL-C < 2,6 mmol/l, převedeni buď na atorvastatin v dávce 40 mg nebo přípravek Zoletorv 10/20 na dobu 6 týdnů (fáze II), a podobně pacienti užívající rosuvastatin v dávce 10 mg během fáze I byli převedeni buď na rosuvastatin v dávce 20 mg, nebo přípravek Zoletorv 10/20. Snižování LDL-C a srovnání mezi skupinou léčenou přípravkem Zoletorv a skupinami s jinou léčbou jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5
Odpověď na přípravek Zoletorv* u pacientů s vysokým rizikem a s hladinou LDL-C mezi 2,6 a 4,1 mmol/l léčených na začátku atorvastatinem v dávce 10 mg denně

Léčba	N	Procento změny výchozích hodnot [†]					
		Celkový C	LDL-C	Apo B	TG [‡]	HDL-C	Non-HDL-C
Fáze I							
Přechod z atorvastatinu							
10 mg							
Zoletorv 10/10	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3
Atorvastatin 20 mg	480	-6,4 [§]	-9,5 [§]	-6,0 [¶]	-3,9	-1,1	-8,1 [§]
Rosuvastatin 10 mg	939	-7,7 [§]	-13,0 [§]	-6,9 [#]	-1,1	+1,1	-10,6 [§]
Fáze II							
Přechod z atorvastatinu							
20 mg							
Zoletorv 10/20	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
Atorvastatin 40 mg	124	-3,8 ^b	-6,9 ^b	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 ^b
Přechod z rosuvastatinu							
10 mg							
Zoletorv 10/20	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
Rosuvastatin 20 mg	205	-4,5 ^b	-7,5 ^b	-4,1 ^b	-3,2 ^B	+0,8	-6,4 ^b

* Současné podávání ezetimibu a atorvastatinu ekvivalentní přípravku Zoletorv 10/10 nebo Zoletorv 10/20

[†] M-odhad (založeno na Huberově metodě; 95% interval spolehlivosti a hodnota p byly získány z přiřazení robustního regresního modelu k výchozím podmínkám léčby)

[‡] Geometrická střední hodnota procenta změn výchozích hodnot triglyceridů byla vypočtena na základě zpětného převodu exponenciací na modelu založených středních hodnot získaných metodou nejmenších čtverců (LS) a vyjádřených jako (geometrická střední hodnota – 1) násobeno 100

[§] p<0,001 vs. přípravek Zoletorv 10/10

[¶] p<0,01 vs. přípravek Zoletorv 10/10

[#] p<0,05 vs. přípravek Zoletorv 10/10

^b p<0,001 vs. přípravek Zoletorv 10/20

^a p<0,05 vs. přípravek Zoletorv 10/20

Tabulka 5 nezahrnuje údaje srovnávající účinky přípravku Zoletorv 10/10 nebo 10/20 s dávkami vyššími než atorvastatin v dávce 40 mg nebo rosuvastatin v dávce 20 mg.

V placebem kontrolované studii s názvem Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol-Lowering (MIRACL) byli pacienti s akutním koronárním syndromem (non-Q infarkt myokardu nebo nestabilní angina pectoris) randomizováni do skupiny léčené buď atorvastatinem v dávce 80 mg/den (n = 1 538) nebo placebem (n = 1 548). Léčba byla zahájena během akutní fáze po přijetí do nemocnice a trvala 16 týdnů. Atorvastatin v dávce 80 mg/den poskytl 16% (p = 0,048) snížení rizika kombinovaného primárního kritéria hodnocení: úmrtí z jakýchkoli příčin, nefatální infarkt myokardu, resuscitovaná srdeční zástava nebo angina pectoris s prokázanou srdeční ischemií vyžadující hospitalizaci. K tomu došlo zejména díky 26% snížení opakovaných hospitalizací kvůli angině pectoris s prokázanou srdeční ischemií (p = 0,018).

Přípravek Zoletorv obsahuje atorvastatin. V placebem kontrolované studii nazvané Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA) byly účinky atorvastatinu v dávce 10 mg na fatální a nefatální ischemickou chorobu srdeční hodnoceny u 10 305 hypertenzních pacientů ve věku 40 až 80 let s hladinami celkového cholesterolu $\leq 6,5$ mmol/l a nejméně třemi kardiovaskulárními rizikovými faktory. Pacienti byli sledováni po medián doby 3,3 roku. Atorvastatin v dávce 10 mg významně (p < 0,001) snižoval relativní riziko: fatální ischemické choroby srdeční plus nefatálního infarktu myokardu o 36 % (absolutní snížení rizika = 1,1 %); celkových kardiovaskulárních příhod a revaskularizačních procedur o 20 % (absolutní snížení rizika = 1,9 %) a celkových koronárních příhod o 29 % (absolutní snížení rizika = 1,4 %).

V placebem kontrolované studii nazvané Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) byly účinky atorvastatinu v dávce 10 mg na cílové parametry kardiovaskulární choroby hodnoceny u 2 838 pacientů ve věku 40 až 75 let s diabetem typu 2, jedním nebo více kardiovaskulárními rizikovými faktory, LDL $\leq 4,1$ mmol/l a triglyceridy $\leq 6,8$ mmol/l. Pacienti byli sledováni po medián doby 3,9 roku. Atorvastatin v dávce 10 mg významně (p < 0,05) snižoval: výskyt velkých kardiovaskulárních příhod o 37 % (absolutní snížení rizika = 3,2 %); riziko cévní mozkové příhody o 48 % (absolutní snížení rizika = 1,3 %) a riziko srdeční ischemie o 42 % (absolutní snížení rizika = 1,9 %).

Prevence kardiovaskulárních příhod

Do multicentrické randomizované dvojité zaslepené a aktivním komparátorem kontrolované studie léčby kombinací ezetimib/simvastatin bylo zařazeno 18 144 pacientů během 10 dnů po hospitalizaci kvůli akutnímu koronárnímu syndromu (AKS; buď infarktu myokardu, nebo nestabilní angině pectoris). Všichni pacienti byli v poměru 1:1 randomizováni do skupiny léčené ezetimibem/simvastatinem 10/40 mg (n = 9 067) nebo simvastatinem 40 mg (n = 9 077) a sledováni po medián doby sledování 6,0 roku.

Průměrný věk pacientů byl 63,6 roku, 76 % tvořili muži, 84 % byli běloši a 27 % pacientů mělo diabetes mellitus. Průměrná hodnota LDL-C při příhodě, která byla kvalifikující pro zařazení do studie, byla 2,1 mmol/l (80 mg/dl) u pacientů, kteří dostávali hypolipidemickou léčbu (n = 6 390), a 2,6 mmol/l (101 mg/dl) u těch, kteří předtím nedostávali hypolipidemickou léčbu (n = 11 594). Před hospitalizací kvůli příhodě AKS kvalifikující ke vstupu do studie užívalo 34 % pacientů statin. Po jednom roce byla průměrná hodnota LDL-C u pacientů, kteří pokračovali v léčbě, 1,4 mmol/l (53,2 mg/dl) ve skupině s ezetimibem/simvastatinem a 1,8 mmol/l (69,9 mg/dl) ve skupině se samotným simvastatinem.

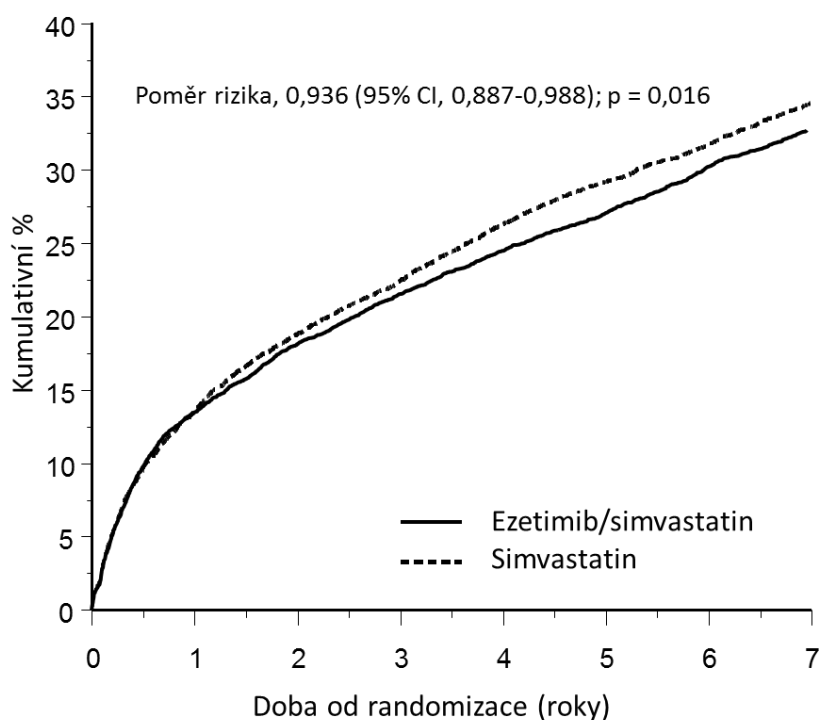
Primárním cílovým ukazatelem byl složený ukazatel zahrnující úmrtí z kardiovaskulárních příčin, velké koronární příhody (definované jako nefatální infarkt myokardu, popsaná nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci, nebo jakákoli koronární revaskularizace prováděná nejméně 30 dní po randomizaci) a nefatální cévní mozkovou příhodu. Studie prokázala, že léčba ezetimibem/simvastatinem ve srovnání se samotným simvastatinem poskytuje rostoucí přínos

ve formě snížení výskytu primárního cílového ukazatele složeného z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, velké koronární příhody a nefatální cévní mozkové příhody (relativní snížení rizika je 6,4 %, $p = 0,016$). Primární cílový ukazatel se vyskytl u 2 572 z 9 067 pacientů ze skupiny s ezetimibem/simvastatinem (pravděpodobnost výskytu za 7 let byla dle Kaplan-Meierovy (KM) metody 32,72 %) a u 2 742 z 9 077 pacientů ze skupiny se samotným simvastatinem (pravděpodobnost výskytu za 7 let byla dle KM metody 34,67 %). (Viz graf 1 a tabulka 6.) Předpokládá se, že podobný rostoucí přínos poskytuje také kombinace ezetimibu a atorvastatinu. Celková úmrtnost se v této vysoce rizikové skupině nezměnila.

Ve studii byl pozorován celkový přínos pro všechny typy cévní mozkové příhody, nicméně bylo zaznamenáno malé nesignifikantní zvýšení rizika u hemoragické cévní mozkové příhody ve skupině s ezetimibem a simvastatinem ve srovnání se skupinou se samotným simvastatinem. Riziko hemoragické cévní mozkové příhody pro ezetimib současně podávaný se statiny s vyšší účinností nebylo hodnoceno v dlouhodobých studiích.

Léčebný účinek kombinace ezetimib/simvastatin byl obecně konzistentní napříč celkovými výsledky mnoha podskupin, dělených podle pohlaví, věku, rasy, diabetu mellitus v anamnéze, počáteční hladiny lipidů, předchozí léčby statiny, cévní mozkové příhody v anamnéze a hypertenze.

Graf 1: Účinek ezetimibu/simvastatinu na primární cílový ukazatel složený z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, velké koronární příhody nebo nefatální cévní mozkové příhody



Subjekty s KV rizikem

Ezetimib/simvastatin	9 067	7 371	6 801	6 375	5 839	4 284	3 301	1 906
Simvastatin	9 077	7 455	6 799	6 327	5 729	4 206	3 284	1 857

Tabulka 6
Velké kardiovaskulární příhody podle skupin u všech pacientů randomizovaných v IMPROVE-IT

Výsledek	Ezetimib/simvastatin 10/40 mg ^a (n = 9 067)		Simvastatin 40 mg ^b (n = 9 077)		Poměr rizika (95% CI)	p- hodnota
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Primární složený cílový ukazatel účinnosti						
(Úmrtí z kardiovaskulárních příčin, velké koronární příhody a nefatální cévní mozková příhoda)	2 572	32,72 %	2 742	34,67 %	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Složky primárního složeného cílového ukazatele a vybrané cílové ukazatele účinnosti (první výskyt dané příhody v jakékoli chvilí)						
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Velká koronární příhoda:						
nefatální infarkt myokardu	945	12,77 %	1 083	14,41 %	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
koronární revaskularizace po 30 dnech	1 690	21,84 %	1 793	23,36 %	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Nefatální cévní mozková příhoda	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678; 0,949)	0,010

^a 6 % pacientů bylo titrováno na ezetimib/simvastatin 10/80 mg

^b 27 % pacientů bylo titrováno na simvastatin 80 mg

^c Kaplan-Meierův odhad pro 7 let

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH)

U pacientů s klinickou a/nebo genotypovou diagnózou HoFH byla provedena dvojité zaslepená, randomizovaná 12týdenní studie. Údaje byly analyzovány z podskupiny pacientů (n = 36) léčených při zařazení do studie atorvastatinem v dávce 40 mg. Zvýšení dávky atorvastatinu ze 40 na 80 mg (n = 12) vedlo ke snížení LDL-C o 2 % z výchozích hodnot při podávání atorvastatinu v dávce 40 mg. Současně podávaný ezetimib a atorvastatin ekvivalentní přípravku Zoletorv (10/40 a 10/80 souhrnně, n = 24) navodil snížení LDL-C o 19 % z výchozích hodnot při podávání atorvastatinu v dávce 40 mg. U těch pacientů, kteří dostávali současně ezetimib a atorvastatin odpovídající přípravku Zoletorv (10/80, n = 12) bylo navozeno snížení LDL-C o 25 % z výchozích hodnot při podávání atorvastatinu v dávce 40 mg.

Po dokončení této 12týdenní studie byli vhodní pacienti (n = 35), kteří dostávali při zařazení atorvastatin v dávce 40 mg, zařazení do skupiny, které se podával ezetimib a atorvastatin ekvivalentní přípravku Zoletorv 10/40 po dobu až dalších 24 měsíců. Po nejméně 4 týdnech léčby mohla být dávka atorvastatinu zdvojnásobena na maximální dávku 80 mg. Po uplynutí 24 měsíců přípravek Zoletorv (10/40 a 10/80 souhrnně) navodil snížení LDL-C, které bylo konzistentní se snížením pozorovaným ve 12týdenní studii.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Zoletorv u všech podskupin pediatrické populace při léčbě hypercholesterolemie a smíšené hyperlipidemie (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek Zoletorv

Bylo prokázáno, že přípravek Zoletorv je bioekvivalentní souběžnému podávání odpovídajících dávek ezetimibu a atorvastatinu v tabletách.

Absorpce

Přípravek Zoletorv

Účinky vysoce tučné stravy na farmakokinetiku ezetimibu a atorvastatinu, pokud se podávají jako tablety přípravku Zoletorv, jsou srovnatelné s účinky hlášenými pro jednotlivé tablety.

Ezetimib

Po perorálním podání se ezetimib rychle vstřebává a dochází k rozsáhlé konjugaci na farmakologicky aktivní fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Průměrných maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) je dosaženo během 1 až 2 hodin u ezetimib-glukuronidu a 4 až 12 hodin u ezetimibu. Absolutní biologickou dostupnost ezetimibu nelze stanovit, protože uvedená látka je ve vodných médiích vhodných pro injekční podání prakticky nerozpustná.

Při perorálním ezetimibu ve formě 10mg tablet neměla současná konzumace jídla (s vysokým obsahem tuku a bez obsahu tuku) na biologickou dostupnost ezetimibu žádný vliv.

Atorvastatin

Atorvastatin se po perorálním podání rychle absorbuje; maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) je dosaženo za 1 až 2 hodiny. Rozsah absorpce se zvyšuje v poměru k dávce atorvastatinu. Po perorálním podání je atorvastatin v potahovaných tabletách dostupný z 95 až 99 % v porovnání s perorálním roztokem. Absolutní biologická dostupnost atorvastatinu je přibližně 12 % a systémová dostupnost inhibiční aktivity na HMG-CoA reduktázu je přibližně 30 %. Nízká systémová dostupnost se přisuzuje presystémové clearance ve sliznici gastrointestinálního traktu a/nebo metabolismu při prvním průchodu játry.

Distribuce

Ezetimib

Ezetimib a ezetimib-glukuronid jsou z 99,7 %, respektive z 88 až 92 % vázány na plazmatické bílkoviny.

Atorvastatin

Střední hodnota distribučního objemu atorvastatinu je přibližně 381 litrů. Atorvastatin je z ≥ 98 % vázán na plazmatické proteiny.

Biotransformace

Ezetimib

Ezetimib je metabolizován převážně v tenkém střevě a v játrech cestou glukuronidace (reakce II. fáze) s následným vyloučením žlučí. Minimální oxidační metabolismus (reakce I. fáze) byl pozorován u všech hodnocených živočišných druhů. Hlavními látkami vznikajícími z léčivé látky a přítomnými v plazmě jsou ezetimib a ezetimib-glukuronid, představující přibližně 10 až 20 %, respektive 80 až 90 % z celkového obsahu léčivé látky v plazmě. Ezetimib i ezetimib-glukuronid se pozvolna vylučují z plazmy s prokazatelně významným enterohepatálním oběhem. Poločas ezetimibu i ezetimib-glukuronidu je přibližně 22 hodin.

Atorvastatin

Atorvastatin se metabolizuje cytochromem P450 3A4 na ortho- a parahydroxylované deriváty a různé betaoxidační produkty. Kromě jiných cest jsou tyto produkty dále metabolizovány glukuronidací. *In vitro* je inhibice HMG-CoA reduktázy ortho- a parahydroxylovanými metabolity ekvivalentní inhibici navozené atorvastatinem. Přibližně 70 % obíhající inhibiční aktivity vůči HMG-CoA reduktáze se přisuzuje aktivním metabolitům.

Eliminace

Ezetimib

Po perorálním podání ^{14}C -ezetimibu (20 mg) lidem představoval celkový ezetimib přibližně 93 % celkové radioaktivity v plazmě. Přibližně 78 % aplikované radioaktivity bylo v průběhu 10denního sběrného období zjištěno ve stolici a 11 % v moči. Po 48 hodinách nebyly v plazmě přítomny zjištěitelné koncentrace radioaktivity.

Atorvastatin

Atorvastatin se eliminuje hlavně žlučí po jaterní a/nebo extrahepatální metabolizaci. Zdá se však, že léčivý přípravek nepodstupuje významný enterohepatální oběh. Střední hodnota plazmatického eliminačního poločasu u lidí je přibližně 14 hodin. Poločas inhibiční aktivity vůči HMG-CoA reduktáze je přibližně 20 až 30 hodin v důsledku příspěvku aktivních metabolitů.

Atorvastatin je substrátem pro hepatické transportéry: transportní polypeptidy organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatinu jsou substrátem pro OATP1B1. Atorvastatin je rovněž substrátem efluxních transportérů proteinu MDR1 (multi-drug resistance protein 1) a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein), což může omezit vstřebávání atorvastatinu ve střevech a jeho biliární clearance.

Pediatrická populace

Ezetimib

Farmakokinetika ezetimibu je u dětí (≥ 6 let) a dospělých podobná. Farmakokinetické údaje pro pediatrickou populaci ve věku < 6 let nejsou k dispozici. Zkušenosti z klinické praxe s pediatrickými a dospívajícími pacienty zahrnují pacienty s HoFH, HeFH nebo sitosterolemií.

Atorvastatin

V otevřené 8týdenní studii byli pediatři pacienti Tannerova stadia 1 ($n = 15$) a Tannerova stadia 2 ($n = 24$) (ve věku 6 až 17 let) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií a výchozími hodnotami LDL-C ≥ 4 mmol/l léčeni 5mg nebo 10mg žvýkacími respektive 10mg nebo 20mg potahovanými tabletami atorvastatinu jednou denně. Ve farmakokinetickém modelu u populace s atorvastatinem byla jedinou významnou proměnnou tělesná hmotnost. Zdánlivá perorální clearance atorvastatinu u pediatrických subjektů se jevila podobná jako u dospělých, pokud byla stupňována alometricky podle tělesné hmotnosti. V celém rozmezí expozic atorvastatinu a o-hydroxyatorvastatinu byla pozorována konzistentní snížení LDL-C a celkového cholesterolu.

Starší pacienti

Ezetimib

Plazmatická koncentrace celkového ezetimibu je u starších jedinců (≥ 65 let) přibližně dvakrát vyšší než u mladších jedinců (18 až 45 let). Snížení koncentrací LDL-C a profil bezpečnosti u starších a mladších jedinců léčených ezetimibem jsou srovnatelné.

Atorvastatin

Plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů jsou u zdravých starších subjektů vyšší, než u mladých dospělých, přičemž účinky na lipidy byly srovnatelné s účinky pozorovanými u mladších populací pacientů.

Porucha funkce jater

Ezetimib

Po jednorázové 10mg dávce ezetimibu se střední hodnota AUC celkového ezetimibu u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre 5 nebo 6) ve srovnání se zdravými jedinci zvětšila přibližně 1,7násobně. Ve 14denní studii s opakovanými dávkami (10 mg denně) podávanými pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre 7 až 9) se střední hodnota AUC celkového ezetimibu zvýšila ve srovnání se zdravými jedinci 1. den a 14. den přibližně 4násobně. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není nutno dávku nijak upravovat. Vzhledem k tomu, že účinky zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre > 9) nejsou známy, nedoporučuje se ezetimib u uvedených skupin pacientů používat (viz body 4.2 a 4.4).

Atorvastatin

Plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů jsou u pacientů s chronickým alkoholickým jaterním onemocněním (Child-Pughovo skóre B) výrazně zvýšeny (přibližně 16násobně, pokud jde o $C_{\max}$ a přibližně 11násobně, pokud jde o AUC).

Porucha funkce ledvin

Ezetimib

Po jednorázové 10mg dávce ezetimibu pacientům s těžkým onemocněním ledvin ($n = 8$; střední hodnota $\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) se ve srovnání se zdravými jedinci ($n = 9$) střední hodnota AUC celkového ezetimibu zvětšila přibližně 1,5násobně.

U dalšího pacienta v této studii (po transplantaci ledviny a užívající několik léčiv včetně cyklosporinu) byla zjištěna 12násobně zvýšená expozice celkovému ezetimibu.

Atorvastatin

Onemocnění ledvin nemá žádný vliv na plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů nebo jejich účinky na lipidy.

Pohlaví

Ezetimib

Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u žen mírně vyšší (přibližně o 20 %) než u mužů. U mužů i u žen léčených ezetimibem jsou snížení koncentrace LDL-C a profil bezpečnosti srovnatelné.

Atorvastatin

Koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů se u žen liší od koncentrací u mužů (ženy: přibližně o 20 % vyšší, pokud jde o $C_{\max}$ a přibližně o 10 % nižší, pokud jde o AUC). Tyto rozdíly neměly žádný klinický význam, což vede k tomu, že mezi ženami a muži nejsou ohledně účinků na lipidy žádné klinicky významné rozdíly.

Polymorfismus SLCO1B1

Atorvastatin

Jaterní příjem všech inhibitorů HMG-CoA reduktázy, včetně atorvastatinu, zahrnuje transportér OATP1B1. U pacientů s polymorfismem SLCO1B1 existuje riziko zvýšené expozice atorvastatinu, což může vést ke zvýšenému riziku rabdomyolýzy (viz bod 4.4). Polymorfismus v genu kódujícím OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) je spojován s 2,4krát vyšší expozicí atorvastatinu (AUC), než u jedinců bez této varianty genotypu (c.521TT). U těchto pacientů je také možný geneticky narušený jaterní příjem atorvastatinu. Možné důsledky pro účinnost nejsou známy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Přípravek Zoletorv

Ve tříměsíčních studiích souběžného podávání ezetimibu a atorvastatinu potkanům a psům byly pozorované toxické účinky takové, jaké se obvykle spojují se statiny. Statinové histopatologické nálezy byly omezeny na játra. Některé z toxických účinků byly výraznější než toxické účinky pozorované při podávání samotných statinů. To se přisuzuje farmakokinetickým a/nebo farmakodynamickým interakcím při současném podávání.

Současné podávání ezetimibu a atorvastatinu březím potkanům naznačilo, že ve skupině s vysokou dávkou ezetimibu/atorvastatinu (1 000/108,6 mg/kg) došlo k na testované látce závislému zvýšení změn skeletu nazývaných „snížená osifikace sterneber“. To může souviset s pozorovaným poklesem tělesných hmotností plodů. U březích králíků byla pozorována nízká incidence deformit skeletu (spojená sternebra, spojené kaudální obratle a asymetrické změny sterneber).

V řadě *in vivo* a *in vitro* stanovení ezetimib podávaný samostatně nebo s atorvastatinem nevykazoval žádný genotoxický potenciál.

Ezetimib

Studie chronické toxicity ezetimibu u zvířat neprokázaly žádný cílový orgán pro toxické účinky. U psů, jimž byl po dobu čtyř týdnů podáván ezetimib ($\geq 0,03 \text{ mg/kg/den}$), se koncentrace cholesterolu ve žlučnickové žluči zvýšily 2,5 až 3,5násobně. V jednoleté studii u psů, jimž byly podávány dávky až 300 mg/kg/den, však nebyla pozorována zvýšená incidence cholelitiázy ani jiné hepatobiliární

účinky. Význam těchto zjištění pro člověka není znám. Litogenní riziko při léčebném používání ezetimibu nelze vyloučit.

Dlouhodobé zkoušky kancerogenity ezetimibu byly negativní.

Ezetimib nemá žádný účinek na fertilitu samců ani samic potkanů, ani nebyla prokázána jeho teratogenita u potkanů a králíků, neměl vliv ani na prenatální a postnatální vývoj. U březích samic potkanů a králíků, jimž byly opakovaně podávány dávky 1 000 mg/kg/den, prostupoval ezetimib placentární bariérou.

Atorvastatin

Atorvastatin byl v sérii 4 *in vitro* testů a 1 *in vivo* stanovení negativní na mutagenní a klastogenní potenciál. Nebylo zjištěno, že by atorvastatin byl karcinogenní u potkanů, nicméně vysoké dávky u myši (vedoucí 6 až 11násobku AUC_{0-24h} dosahovaných u lidí při nejvyšší doporučené dávce) vykazaly hepatocelulární adenomy u samců a hepatocelulární karcinomy u samic. Z experimentálních studií na zvířatech existují důkazy, že inhibitory HMG-CoA reduktázy mohou ovlivnit vývoj embryí a plodů. U potkanů, králíků a psů neměl atorvastatin žádné účinky na fertilitu a nebyl teratogenní, nicméně při dávkách toxických pro matku byla u potkanů a králíků pozorována fetální toxicita. Vývoj potkaních potomků byl při expozici březích samic vysokým dávkám atorvastatinu zpomalen a postnatální přežití sníženo. U potkanů existují důkazy placentárního přenosu. U potkanů jsou plazmatické koncentrace atorvastatinu podobné koncentracím v mléce. Zda se atorvastatin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mléka, není známo.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Vrstva ezetimibu

- Sodná sůl kroskarmelózy
- Monohydrát laktózy
- Magnesium-stearát
- Mikrokrytalická celulóza
- Povidon
- Natrium-lauryl-sulfát

Vrstva atorvastatinu

- Mikrokrytalická celulóza
- Monohydrát laktózy
- Hyprolóza
- Sodná sůl kroskarmelózy
- Polysorbát 80
- Uhličitan vápenatý
- Magnesium-stearát
- Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potah tablety

- Hypromelóza
- Makrogol 8000
- Oxid titaničitý (E171)
- Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před kyslíkem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Zoletorv 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg a 10 mg/40 mg

Balení po 10, 30, 90 a 100 potahovaných tabletách v dusíkem profouknutých Al/Al blistrech (dutina z oPA-Al-PVC s víčkem z Al).

Balení po 30 x 1 a 45 x 1 potahovaných tabletách v jednodávkových dusíkem profouknutých Al/Al blistrech (dutina z oPA-Al-PVC s víčkem z Al).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Zoletorv 10 mg/10 mg potahované tablety: 31/403/14-C

Zoletorv 10 mg/20 mg potahované tablety: 31/404/14-C

Zoletorv 10 mg/40 mg potahované tablety: 31/405/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. října 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 22. března 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 7. 2023