

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zederno 10 mg/10 mg potahované tablety

Zederno 10 mg/20 mg potahované tablety

Zederno 10 mg/40 mg potahované tablety

Zederno 10 mg/80 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Zederno 10 mg/10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg ezetimibu a 10 mg atorvastatinu (ve formě trihydrátu vápenaté soli).

Zederno 10 mg/20 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg ezetimibu a 20 mg atorvastatinu (ve formě trihydrátu vápenaté soli).

Zederno 10 mg/40 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg ezetimibu a 40 mg atorvastatinu (ve formě trihydrátu vápenaté soli).

Zederno 10 mg/80 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg ezetimibu a 80 mg atorvastatinu (ve formě trihydrátu vápenaté soli).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta přípravku Zederno 10 mg/10 mg obsahuje 2,74 mg laktózy.

Jedna potahovaná tableta přípravku Zederno 10 mg/20 mg obsahuje 3,76 mg laktózy.

Jedna potahovaná tableta přípravku Zederno 10 mg/40 mg obsahuje 5,81 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Zederno 10 mg/10 mg potahovaná tableta

Bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety, o průměru přibližně 8,1 mm.

Zederno 10 mg/20 mg potahovaná tableta

Bílé, oválné, bikonvexní potahované tablety, o rozměru přibližně 11,6 x 7,1 mm.

Zederno 10 mg/40 mg potahovaná tableta

Bílé, bikonvexní, potahované tablety ve tvaru tobolky, o rozměru přibližně 16,1 x 6,1 mm.

Zederno 10 mg/80 mg potahovaná tableta

Žluté, podlouhlé, bikonvexní potahované tablety o rozměru přibližně 19,1 x 7,6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypercholesterolemie

Přípravek Zederno je indikován jako přídatná terapie k dietě u dospělých s primární (heterozygotní a homozygotní familiární a nefamiliární) hypercholesterolemií nebo smíšenou hyperlipidemií, která již

byla kontrolována atorvastatinem a ezetimibem podávanými současně ve stejné dávce, avšak jako dva samostatné přípravky.

Prevence kardiovaskulárních příhod

Přípravek Zederno je indikován jako substituční léčba u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a s anamnézou akutního koronárního syndromu (AKS), u dospělých dostávajících atorvastatin a ezetimib současně ve stejné dávce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Zederno je 1 tableta denně.

Maximální doporučená dávka přípravku Zederno je 10 mg/80 mg denně.

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

Přípravek Zederno není vhodný pro počáteční terapii. Zahájení léčby nebo úprava dávky, pokud je to nutné, má být provedena pouze s monokomponenty a po nastavení příslušných dávek je možný přechod na pevnou kombinaci dávek odpovídající síly.

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ezetimibu/atorvastatinu u dětí a dospívajících nebyla stanovena (viz bod 5.1). K dispozici nejsou žádné údaje.

Pacienti s poruchou funkce jater

Přípravek Zederno se nedoporučuje u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh ≥ 7 , viz body 4.4 a 5.2). Přípravek Zederno je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater (viz bod 4.3).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

Současné podávání se sekvestranty žlučových kyselin

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

Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky

U pacientů užívajících antivirotika proti hepatitidě C elbasvir/grazoprevir nebo letermovir k profylaxi cytomegalovirové infekce současně s atorvastatinem nemá dávka atorvastatinu překročit 20 mg/den (viz body 4.4 a 4.5).

Přípravek Zederno se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir současně s cyklosporinem (viz body 4.4 a 4.5).

Způsob podání

Přípravek Zederno se podává perorálně. Tableta má být zapita dostatečným množstvím tekutiny (např. jednou sklenicí vody).

Přípravek Zederno lze podat jako jednu dávku kdykoli během dne (nejlépe ve stejnou dobu), s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

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

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

Ezetimib/atorvastatin je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater nebo při nevysvětlených přetrvávajících zvýšeních sérových transamináz přesahujících 3násobek horního limitu normálu (ULN) a u pacientů léčených antivirotyky glekaprevirem/pibrentasvirem proti hepatitidě C.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myopatie/rhabdomyolýza

V rámci zkušeností s ezetimibem po jeho uvedení na trh byly hlášeny případy myopatie a rhabdomyolýzy. Většina pacientů, u nichž došlo k rozvoji rhabdomyolýzy, užívala statin současně s ezetimibem. Rhabdomyolýza 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 rhabdomyolýzy.

Atorvastatin, stejně jako jiné inhibitory HMG-CoA reductázy, může ve vzácných případech mít vliv na kosterní svalstvo a způsobovat myalgii, myositidu a myopatii, která může progredovat do rhabdomyolýzy, což je potenciálně život ohrožující stav vyznačující se výrazně zvýšenými hladinami kreatinfosfokinázy (CPK) (>10násobek ULN), myoglobinemií a myoglobinurií, což může vést k selhání ledvin. Během nebo po léčbě statiny, včetně atorvastatinu, byla hlášena imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IMNM). IMNM je klinicky charakterizována proximální svalovou slabostí a zvýšenou sérovou kreatinkinázou, která přetrvává i přes přerušeni léčby statiny, pozitivitou protilátek proti HMG CoA reductáze a zlepšením po podání imunosupresiv.

Před léčbou

U pacientů s predispozicí k rhabdomyolýze je nutno předepisovat ezetimib/atorvastatin opatrně. Hladinu CPK je nutno před zahájením léčby změřit v následujících situacích:

- porucha funkce ledvin,
- hypothyreóza,
- 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 rhabdomyolýze,
- 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 CPK významně zvýšeny (>5násobek ULN), léčba se nemá zahajovat.

Měření kreatinfosfokinázy

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

Monitorování 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 ezetimibu/atorvastatinu.
- Pokud se takové příznaky objeví během léčby ezetimibem/atorvastatinem, je nutno u pacienta změřit hladiny CPK. Pokud se zjistí, že tyto hladiny jsou významně zvýšeny (>5násobek ULN), musí se léčba ukončit.

- Pokud jsou svalové příznaky závažné a způsobují každodenní dyskomfort, i když jsou hladiny CPK zvýšeny ≤ 5 násobek ULN, je nutno zvážit vysazení léčby.
- Pokud příznaky vymizí a hladiny CPK se vrátí k normálu, lze zvážit opětovné nasazení ezetimibu/atorvastatinu nebo nasazení jiného přípravku obsahujícího statin v nejnižší dávce a za pečlivého sledování.
- Ezetimib/atorvastatin se musí vysadit, pokud dojde ke klinicky významnému zvýšení hladin CPK (>10 násobek ULN), nebo pokud je diagnostikována rhabdomyolýza, nebo je na ni podezření.

Současná léčba s jinými přípravky

Kvůli atorvastatinové složce přípravku Zederno je riziko rhabdomyolýzy zvýšeno, pokud se atorvastatin 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, letermovir a některé 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 (HCV) (bocepreviru, telapreviru, elbasviru/grazopreviru, ledipasviru/sofosbuviru), erythromycinu nebo ezetimibu. Pokud je to možné, má se namísto těchto léčivých přípravků zvážit jiná léčba, při které k interakcím nedochází.

V případech, kdy je současné podávání těchto léčivých přípravků s ezetimibem/atorvastatinem 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 ezetimibu/atorvastatinu. V případě silných inhibitorů CYP3A4 je navíc nutno zvážit nižší zahajovací dávku ezetimibu/atorvastatinu a u těchto pacientů se doporučuje příslušné klinické sledování (viz bod 4.5).

Ezetimib/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 rhabdomyolýzy (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 sedm 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 ezetimibu/atorvastatinu 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 rhabdomyolýzy. Při předepisování inhibitorů HMG-CoA reductázy s daptomycinem je třeba opatrnosti, protože obě dvě tyto látky mohou způsobit myopatii a/nebo rhabdomyolýzu, i když jsou podávány samostatně. Je třeba zvážit dočasné přerušení podávání ezetimibu/atorvastatinu 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. s atorvastatinem a ezetimibem/atorvastatinem) a pro další pokyny týkající se sledování si přečtěte informace o předepisování daptomycinu (viz bod 4.5).

Jaterní enzymy

V kontrolovaných studiích souběžného podávání u pacientů léčených ezetimibem a statinem byla pozorována konsektivní zvýšení transamináz (≥ 3 násobek horního limitu normálu [ULN]) (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) nevyzmizí. Pokud zvýšení transamináz o více než 3násobek ULN přetrvává, doporučuje se snížení dávky nebo vysazení ezetimibu/atorvastatinu.

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

Jaterní nedostatečnost

Kvůli neznámému účinku zvýšené expozice ezetimibu se u pacientů se středně těžkou nebo těžkou jaterní nedostatečností nedoporučuje podávání ezetimibu/atorvastatinu (viz bod 5.2).

Fibráty

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného s fibráty nebyla stanovena. Proto se současné podávání ezetimibu/atorvastatinu a fibrátů nedoporučuje (viz bod 4.5).

Cyklosporin

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

Antikoagulancia

Pokud se ezetimib/atorvastatin 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 zvážit (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, hypertenze) musí být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

Myasthenia gravis / Oční forma myastenie

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

Pomocné látky

Zederno 10 mg/10 mg potahovaná tableta

Přípravek Zederno obsahuje laktózu

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

Zederno 10 mg/20 mg potahovaná tableta

Přípravek Zederno obsahuje laktózu

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

Zederno 10 mg/40 mg potahovaná tableta

Přípravek Zederno obsahuje laktózu

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

Přípravek Zederno obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek 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

Farmakodynamické 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/rhabdomyolýzy.

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.

Farmakokinetické interakce

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

Účinky jiných léčivých přípravků na ezetimib/atorvastatin

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.

Kolestyramin: Současné podávání kolestyraminu 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 ezetimibu ke kolestyraminu 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 až 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 ezetimibu/atorvastatinu u pacientů léčených cyklosporinem je nutná opatrnost. U pacientů léčených ezetimibem/atorvastatinem a cyklosporinem je nutno sledovat koncentrace cyklosporinu (viz bod 4.4).

Fibráty: U pacientů léčených fenofibrátem a ezetimibem si lékaři mají být vědomi možného rizika cholelitiázy a onemocnění žlučníku (viz body 4.4 a 4.8).

Pokud je u pacienta léčeného ezetimibem a fenofibrátem podezření na cholelitiázu, je indikováno vyšetření žlučníku a léčba má být přerušena (viz bod 4.8).

Současné podávání fenofibrátu nebo gemfibrozilu mírně zvýšilo celkové koncentrace ezetimibu (přibližně 1,5krát a 1,7krát).

Současné podávání ezetimibu s jinými fibráty nebylo studováno.

Fibráty mohou zvýšit vylučování cholesterolu do žluči, což vede k cholelitiáze. Ve studiích na zvířatech ezetimib někdy zvyšoval hladinu cholesterolu ve žluči, avšak ne u všech druhů (viz bod 5.3). Lithogenní riziko spojené s terapeutickým použitím ezetimibu nelze vyloučit.

Atorvastatin

Účinky souběžně podávaných léčivých přípravků na atorvastatin

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 efluxních transportérů glykoproteinu P (p-gp) a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein), což může omezit vstřebávání atorvastatinu ve střevě 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 atorvastatinu s dalšími léčivými přípravky, které mají potenciál vyvolávat myopatii, jako jsou deriváty kyseliny fibrové a ezetimib (viz bod 4.3. a 4.4).

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, itrakonazolu, posakonazolu, některých antivirotik používaných k léčbě HCV (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 atorvastatinem vyhnout nelze, je nutno zvážit nižší zahajovací a maximální dávku atorvastatinu, 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 ezetimibu/atorvastatinu tak může vést ke zvýšené expozici atorvastatinu. Pokud se ezetimib/atorvastatin podává současně se středně silnými inhibitory CYP3A4, je nutné zvážit nižší maximální dávku ezetimibu/atorvastatinu 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 ezetimibu/atorvastatinu 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 influxního transportéru OATP1B1 jaterní buňky), se současné podávání atorvastatinu 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 mohou zvyšovat systémovou expozici atorvastatinu. Cyklosporin a letermovir jsou inhibitory transportérů podílejících se na distribuci atorvastatinu, tj. OATP1B1/1B3, P-gp a BCRP, což vede ke zvýšené systémové expozici atorvastatinu (viz tabulka 1). Vliv inhibice influxních transportérů jaterní buňky na expozici atorvastatinu v hepatocytech není znám. Pokud se současnému podávání nelze vyhnout, doporučuje se snížení dávky ezetimibu/atorvastatinu a klinické sledování z hlediska účinnosti (viz tabulka 1).

Podávání atorvastatinu se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir současně s cyklosporinem (viz bod 4.4).

Gemfibrozil/deriváty kyseliny fibrové: Podávání samotných fibrátů je příležitostně spojeno se svalovými příhodami, včetně rhabdomyolýzy. Riziko těchto příhod může být současným podáváním derivátů kyseliny fibrové a atorvastatinu zvýšeno. Pokud se nelze vyhnout současnému podávání, je třeba použít nejnižší dávku atorvastatinu k dosažení terapeutického cíle a pacienty náležitě monitorovat (viz bod 4.4).

Ezetimib: Podávání samotného ezetimibu je spojeno se svalovými příhodami, včetně rhabdomyolýzy. 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, pokud se kolestipol podával současně s atorvastatinem (relativní koncentrace atorvastatinu: 0,74). Nicméně účinky na snížení lipidů byly silnější, pokud se atorvastatin a kolestipol podávaly současně, než pokud se každý z těchto léčivých přípravků podával samostatně.

Kyselina fusidová: Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy 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 rhabdomyolýza (včetně několika úmrtí). Pokud je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí se po dobu léčby kyselinou fusidovou vysadit léčba atorvastatinem (viz 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 je při předepisování atorvastatinu s kolchicinem nutná opatrnost.

Daptomycin: Riziko myopatie a/nebo rhabdomyolýzy může být zvýšeno při současném podávání inhibitorů HMG-CoA reductázy a daptomycinu. Je třeba zvážit dočasné přerušování podávání ezetimibu/atorvastatinu 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 ezetimibem/atorvastatinem, je nutno zvážit zahájení nejnižší možnou dávkou ezetimibu/atorvastatinu s titrací k požadovanému klinickému účinku při sledování bezpečnosti, aniž by denní dávka přesáhla 10/20 mg. U pacientů, kteří již ezetimib/atorvastatin užívají, nesmí jeho dávka během současného podávání s boceprevirem přesáhnout denní dávku 10/20 mg.

Vliv ezetimibu/atorvastatinu 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.

V klinických studiích interakcí neměl ezetimib během současného podávání žádný vliv na farmakokinetiku dapsonu, dextromethorfanu, digoxinu, perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol a levonorgestrel), glipizidu, tolbutamidu nebo midazolamu. Cimetidin, podávaný současně s ezetimibem, neměl žádný vliv na biologickou dostupnost ezetimibu.

Antikoagulancia: Ve studii zahrnující dvanáct dospělých zdravých mužů 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 INR (International Normalised Ratio) u pacientů, u nichž byl ezetimib přidán k warfarinu nebo fluindionu. V případech, kdy se ezetimib/atorvastatin přidá k warfarinu, jinému kumarinovému antikoagulanciu 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 náležitě sledováni.

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

Warfarin: V klinické studii u pacientů dlouhodobě 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 ezetimibem/atorvastatinem 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 atorvastatinu změní nebo se přípravek vysadí, je nutno opakovat stejný postup. Léčba atorvastatinem u pacientů neužívajících antikoagulancia nebyla 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		
	Dávka (mg)	Poměr 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	9,4	V případech, kdy je současně podávání s atorvastatinem nezbytné, nepřekračujte dávku 10 mg atorvastatinu denně. Doporučuje se klinické sledování těchto pacientů.
Telaprevir 750 mg po 8 hodinách, 10 dní	20 mg, jedna dávka	7,9	
Cyklosporin 5,2 mg/kg/den, stabilní dávka	10 mg jednou denně po 28 dní	8,7	
Lopinavir 400 mg dvakrát denně/ ritonavir 100 mg dvakrát denně, 14 dní	20 mg jednou denně po 4 dny	5,9	V případech, kdy je souběžné podání nezbytné, je doporučena nižší udržovací dávka atorvastatinu.
Klarithromycin 500 mg dvakrát denně, 9 dní	80 mg jednou denně po 8 dní	4,5	Při dávkách atorvastatinu překračujících 20 mg, je doporučeno klinické sledování pacientů.
Sachinavir 400 mg dvakrát denně / ritonavir (300 mg dvakrát denně od 5. až 7. dne, zvýšeno na 400 mg dvakrát denně 8. den), 4. až 18. den, 30 minut po podání atorvastatinu	40 mg jednou denně po 4 dny	3,9	V případech, kdy je souběžné podání nezbytné, je doporučena nižší udržovací dávka atorvastatinu. Při dávkách atorvastatinu překračujících 40 mg, je doporučeno klinické sledování pacientů
Darunavir 300 mg dvakrát denně/ ritonavir 100 mg dvakrát denně, 9 dní	10 mg jednou denně po 4 dny	3,4	
Itrakonazol 200 mg jednou denně, 4 dny	40 mg jedna dávka	3,3	
Fosamprenavir 700 mg dvakrát denně/ritonavir 100 mg dvakrát denně, 14 dní	10 mg jednou denně po 4 dny	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg dvakrát denně, 14 dní	10 mg jednou denně po 4 dny	2,3	
Letermovir 480 mg jednou denně, 10 dní	20 mg jedna dávka	3,29	Během souběžného podávání s přípravky obsahujícími letermovir nesmí dávka atorvastatinu přesáhnout denní dávku 20 mg
Nelfinavir 1250 mg dvakrát denně, 14 dní	10 mg jednou denně po 28 dní	1,7	Žádné zvláštní doporučení.
Elbasvir 50 mg jednou denně / grazoprevir 200 mg jednou denně, 13 dní	10 mg jedna dávka	1,95	Během souběžného podávání s přípravky obsahujícími elbasvir nebo grazoprevir nesmí dávka atorvastatinu přesáhnout denní dávku 20 mg.
Glekaprevir 400 mg jednou denně / pibrentasvir 120 mg jednou denně, 7 dní	10 mg jednou denně po dobu 7 dní	8,3	Souběžné podávání s přípravky obsahujícími glekaprevir nebo pibrentasvir je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Grapefruitová šťáva, 240 ml jednou denně*	40 mg jedna dávka	1,37	Příjem velkého množství grapefruitové šťávy současně s atorvastatinem se nedoporučuje.
Diltiazem 240 mg jednou denně, 28 dní	40 mg jedna dávka	1,51	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	1,33	U těchto pacientů se doporučuje nižší maximální dávka a klinické sledování.
Amlodipin 10 mg, jedna dávka	80 mg jedna dávka	1,18	Žádné zvláštní doporučení.
Cimetidin 300 mg čtyřikrát denně, 2 týdny	10 mg jednou denně po 2 týdny	1,00	Žádné zvláštní doporučení.
Kolestipol 10 g dvakrát denně, 24 týdnů	40 mg jednou denně po 8 týdnů	0,74**	Žádné zvláštní doporučení.
Antacidní suspenze hydroxidu hořečnatého a hlinitého, 30 ml čtyřikrát denně, 17 dní	10 mg jednou denně po dobu 15 dní	0,66	Žádné zvláštní doporučení.
Efavirenz 600 mg jednou denně, 14 dní	10 mg po 3 dny	0,59	Žádné zvláštní doporučení.
Rifampicin 600 mg jednou denně, 7 dní (podávaný současně)	40 mg jedna dávka	1,12	V případech, kdy je souběžné podání nezbytné, je souběžné podání atorvastatinu s rifampicinem doporučeno, s klinickým sledováním.
Rifampicin 600 mg jednou denně, 5 dní (dávky odděleny)	40 mg jedna dávka	0,20	
Gemfibrozil 600 mg dvakrát denně, 7 dní	40 mg jedna dávka	1,35	Doporučuje se nižší zahajovací dávka a klinické sledování pacientů.
Fenofibrát 160 mg jednou denně, 7 dní	40 mg jedna dávka	1,03	Doporučuje se nižší zahajovací dávka a klinické sledování pacientů.
Boceprevir 800 mg třikrát denně, 7 dní	40 mg jedna dávka	2,3	Doporučuje se nižší zahajovací dávka a klinické sledování pacientů. Dávka atorvastatinu nesmí při souběžném podávání s boceprevirem překročit denní dávku 20 mg.

& Představuje poměr léčby (současné podávání léku plus atorvastatinu versus atorvastatin samotný).

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 dobu 5 dní) zvýšila AUC atorvastatinu 2,5krát a AUC aktivních inhibitorů HMG-CoA reductázy (atorvastatin a metabolity) 1,3krát

** Poměr založený na jednom vzorku odebraném za 8–16 h po dávce

Tabulka 2: Vliv atorvastatinu na farmakokinetiku současně podávaných léčivých přípravků

Atorvastatin a dávkovací režim	Současně podávaný léčivý přípravek		
	Léčivý přípravek/dávka (mg)	Podíl AUC ^{&}	Klinické doporučení
80 mg jednou denně po 10 dní	Digoxin 0,25 mg jednou denně, 20 dní	1,15	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	1,28 1,19	Žádné zvláštní doporučení.
80 mg jednou denně po 15 dní	* Fenazon, 600 mg jedna dávka	1,03	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg, jedna dávka	Tipranavir 500 mg dvakrát denně/ritonavir 200 mg dvakrát denně, 7 dní	1,08	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg jednou denně po 4 dny	Fosamprenavir 1400 mg dvakrát denně, 14 dní	0,73	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg jednou denně po 4 dny	Fosamprenavir 700 mg dvakrát denně / ritonavir 100 mg dvakrát denně, 14 dní	0,99	Žádné zvláštní doporučení.

[&] Představuje poměr léčby (současné podávání léku plus atorvastatinu versus atorvastatin samotný).

[#] Současné podávání opakovaných dávek atorvastatinu a fenazonu vykazovalo nevelký nebo nedetekovatelný vliv na clearance fenazonu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat příslušné antikoncepční prostředky (viz bod 4.3).

Těhotenství

Ezetimib/atorvastatin je během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). O užívání ezetimibu/atorvastatinu během těhotenství nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Atorvastatin

Bezpečnost u těhotných žen nebyla stanovena. Kontrolované klinické studie s atorvastatinem u těhotných žen nebyly provedeny. Existují vzácná hlášení vrozených anomálií po intrauterinní expozici inhibitorům HMG-CoA reductázy. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Léčba matky atorvastatinem může u plodu snižovat hladiny mevalonátu, který je prekurzorem biosyntézy cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces a obvyklé vysazení hypolipidemik během těhotenství může mít malý vliv na dlouhodobé riziko spojené s primární hypercholesterolemií. Z těchto důvodů nemá být atorvastatin užíván u těhotných žen, u žen plánujících těhotenství nebo pravděpodobně těhotných. Léčba atorvastatinem má být vysazena po celou dobu těhotenství nebo do doby, kdy je potvrzeno, že žena není těhotná (viz bod 4.3).

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

Ezetimib/atorvastatin je během kojení kontraindikován.

Atorvastatin

Není známo, zda se atorvastatin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka (viz bod 4.3). U potkanů jsou plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů podobné jako koncentrace v mléce (viz bod 5.3).

Ezetimib

Studie na potkanech prokázaly, že se ezetimib vylučuje do mléka. Není známo, zda se ezetimib vylučuje do mateřského mléka u lidí.

Fertilita

Nejsou k dispozici klinické údaje o účinku ezetimibu/atorvastatinu na fertilitu u lidí.

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ezetimib/atorvastatin 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

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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).

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence		
		Atorvastatin	Ezetimib	Ezetimib + statin
Infekce a infestace	Nazofaryngitida	Časté	-	-
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie	Vzácné	Není známo *	-
Poruchy imunitního systému	Alergické reakce	Časté	-	-
	Anafylaktické reakce	Velmi vzácné	-	-
	Hypersenzitivita, včetně vyrážky, urtikarie, anafylaxe a angioedému	-	Není známo *	-
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperglykémie	Časté	-	-
	Hypoglykémie, nárůst tělesné hmotnosti, anorexie	Méně časté	-	-
	Snížená chuť k jídlu	-	Méně časté	-
Psychiatrické poruchy	Noční můry, insomnie	Méně časté	-	-
	Deprese	-	Není známo *	-
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Časté	-	Časté
	Závrať	Méně časté	Není známo*	-
	Hypestézie, dysgeuzie, amnézie	Méně časté	-	-
	Parestézie	Méně časté	Není známo *	Méně časté
	Periferní neuropatie	Vzácné	-	-
	Myasthenia gravis	Není známo	-	Není známo
Poruchy oka	Rozmazané vidění	Méně časté	-	-
	Zhoršené vidění	Vzácné	-	-
	Oční forma myastenie	Není známo	-	Není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	Méně časté	-	-
	Ztráta sluchu	Velmi vzácné	-	-

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence		
		Atorvastatin	Ezetimib	Ezetimib + statin
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Faryngolaryngální bolest, epistaxe	Časté	-	-
	Kašel	-	Méně časté	-
	Dyspnoe	-	Není známo *	-
Gastrointestinální poruchy	Nadýmání, průjem	Časté	Časté	-
	Zácpa	Časté	Není známo *	-
	Nauzea, dyspepsie	Časté	Méně časté	-
	Zvracení, eruktace	Méně časté	-	-
	Pankreatitida	Méně časté	Není známo *	-
	Bolest břicha	Méně časté	Časté	-
	Gastroezofageální refluxní choroba	-	Méně časté	-
	Sucho v ústech, gastritida	-	-	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida	Méně časté	Není známo *	-
	Cholestáza	Vzácné	-	-
	Selhání jater	Velmi vzácné	-	-
	Cholelitiáza, cholecystitida	-	Není známo *	-
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Kopřivka, vyrážka, pruritus	Méně časté	-	Méně časté
	Alopecie	Méně časté	-	-
	Angioneurotický edém, bulózní dermatitida včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxická epidermální nekrolýza	Vzácné	-	-
	Erythema multiforme	Vzácné	Není známo *	-
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Artralgie, svalové křeče	Časté	Méně časté	-
	Otoky kloubů	Časté	-	-
	Bolest končetin, bolest zad	Časté	-	Méně časté
	Únava svalů	Méně časté	-	-
	Svalová slabost	Méně časté	-	Méně časté
	Bolest šije	Méně časté	Méně časté	-
	Myalgie	Časté	Není známo *	Časté
	Myositida, tendinopatie (někdy komplikovaná rupturou)	Vzácné	-	-
	Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie	Není známo	-	-
	Myopatie / rhabdomyolýza / ruptura svalu	Vzácné	Není známo *	-
Lupus-like syndrom	Velmi vzácné	-	-	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Gynekomastie	Velmi vzácné	-	-
Cévní poruchy	Návaly horka, hypertenze	-	Méně časté	-
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Periferní edém	Méně časté	-	Méně časté
	Astenie	Méně časté	Není známo*	Méně časté
	Bolest na hrudi	Méně časté	Méně časté	-
	Únava	Méně časté	Časté	-
	Malátnost, pyrexie	Méně časté	-	-
Vyšetření	Bolest	-	Méně časté	-
	Abnormální testy jaterních funkcí, zvýšení kreatinkinázy v krvi	Časté	-	-
	Pozitivita leukocytů v moči	Méně časté	-	-
	Zvýšení ALT a/nebo AST	-	Méně časté	Časté
Zvýšení CPK v krvi, zvýšení gamaglutamyltransferázy, abnormální testy jaterních funkcí	-	Méně časté	-	

* Zkušenosti po uvedení na trh (se statiny nebo bez nich)

U některých statinů byly hlášeny následující nežádoucí příhody:

- sexuální dysfunkce
- deprese
- 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

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

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 hypercholesterolemií 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 5000 mg/kg ezetimibu potkanům a myším a 3000 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: Látky upravující hladinu lipidů, inhibitory HMG-CoA reduktázy v kombinaci s jinými látkami upravující hladiny lipidů, ATC kód: C10BA05

Mechanismus účinku

Vysoké hladiny cholesterolu v krvi souvisejí s intestinální absorpcí a endogenní biosyntézou cholesterolu. Přípravek Zederno obsahuje ezetimib a atorvastatin, dvě hypolipidemické látky se vzájemně se doplňujícími mechanismy účinku.

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 blokadě 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 biosyntézy cholesterolu v játrech. Inhibuje HMG-CoA reduktázu, 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), tzv. transportních proteinů. Tyto transportní proteiny jsou uvolňovány do plazmy k dodávce cholesterolu do periferních tkání. Lipoproteiny o nízké hustotě (LDL) se vytvářejí z VLDL a jsou katabolizovány hlavně přes receptor s vysokou afinitou k LDL.

Atorvastatin snižuje plazmatický cholesterol a koncentrace lipoproteinů v séru inhibicí biosyntézy cholesterolu v játrech a zvyšováním počtu jaterních LDL receptorů na buněčném povrchu k zesílení příjmu a katabolismu LDL.

Atorvastatin snižuje tvorbu LDL 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 inzulin non-dependentním diabetem mellitem.

Kombinovaný přípravek proto snižuje zvýšený celkový cholesterol (celkový C), LDL-C, apolipoprotein B (Apo B), triglyceridy (TG) a cholesterol lipoproteinů s nízkou hustotou (non-HDL-C) a zvyšuje cholesterol lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL-C) prostřednictvím duální inhibice absorpce a syntézy cholesterolu.

Klinická účinnost

Primární hypercholesterolemie

V multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii, bylo celkem 148 mužů a žen s primární hypercholesterolemií a ischemickou chorobou srdeční (ICHS) randomizováno k léčbě po dobu 6 týdnů buď ezetimibem (EZE) 10 mg + atorvastatinem (ATV) 10 mg (EZE + ATV; n = 72) nebo placebem/atorvastatinem 10 mg (ATV; n = 76). Primární proměnnou účinnosti byla průměrná procentuální změna lipoproteinového cholesterolu s nízkou hustotou (LDL-C) od výchozího stavu do cílového parametru studie. Po 6 týdnech poskytl EZE + ATV významně větší upravenou průměrnou změnu oproti výchozímu stavu v LDL-C ve srovnání s monoterapií ATV (-50,5 % vs. -36,5 %; p < 0,0001), což odpovídá dalšímu snížení o 14,1 % (95% CI: -17,90; -10,19) u LDL-C. Významně vyšší podíl pacientů užívajících EZE + ATV dosáhl nového LDL-C cíle doporučeného společností Joint British Societies (JBS 2), který je <2 mmol/l (62 % oproti 12 % se samotným ATV; p < 0,0001) a minimálního léčebného standardu JBS 2 <3 mmol/l (93 % vs. 79 % se samotným ATV). U pacientů léčených EZE+ATV byla 12krát vyšší pravděpodobnost, že dosáhnou LDL-C cílů (poměr šancí 12,1; 95% CI: 5,8; 25,1; p < 0,0001) ve srovnání s pacienty léčenými ATV v monoterapii.

V metaanalýze kombinované terapie ezetimibem a atorvastatinem a atorvastatinem v monoterapii bylo analyzováno 11 randomizovaných studií s paralelními skupinami, zahrnujícími 5206 účastníků. Zahrnuto bylo také srovnání čtyř dávkovacích režimů: kombinovaná léčba ezetimibem (10 mg) a atorvastatinem (10 mg) (E10 + A10) versus atorvastatin (20 mg) v monoterapii (A20); E10 + A10 vs.

A10; E10 + A20 vs. A40; E10 + A40 vs. A80. Ve srovnání s monoterapií atorvastatinem byla celková účinnost kombinované léčby ezetimibem a atorvastatinem na snížení LDL-C (MD = -15,38, 95% CI: -16,17 až -14,60; I2 = 26,2 %, n = 17), TC (MD = -9,51, 95% CI: -10,28 až -8,74; I2 = 33,7 %, n = 17) a TG (MD = -6,42, 95% CI: -7,78 až -5,06; I2 = 0 %, n = 15) a zvýšení HDL-C (MD = 0,95, 95% CI: 0,34 až 1,57; I2 = 0 %, n = 17) významná. Účinnost srovnání HDL-C u různých dávek byla do značné míry významná. Celková účinnost a účinnost v podskupině kombinované léčby ezetimibem a atorvastatinem na snižování LDL-C, TC a TG byla významně lepší než u monoterapie atorvastatinem. Celková účinnost kombinované terapie a účinnost skupiny E10 + A10/A20 na zvyšování HDL-C byla významná.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s atorvastatinem/ezetimibem u všech podskupin pediatrické populace při léčbě hypercholesterolemie (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpce

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 nebo 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 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 střevu 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 reductázy ortho- a parahydroxylovanými metabolity ekvivalentní inhibici navozené atorvastatinem. Přibližně 70 % cirkulující inhibiční aktivity vůči HMG-CoA reductáze se přisuzuje aktivním metabolitům.

Eliminace

Ezetimib

Po perorálním podání ¹⁴C-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 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 P-glykoproteinu (P-gp) a BCRP (breast cancer resistance protein), což může omezit vstřebávání atorvastatinu ve střevěch a jeho biliární clearance. 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 reductáze je přibližně 20 až 30 hodin v důsledku příspěvku aktivních metabolitů.

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 pediatřičtí 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 expozičních atorvastatinu a o-hydroxyatorvastatinu bylo pozorováno 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 dávce 10 mg 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 dávce 10 mg ezetimibu pacientům s těžkým onemocněním ledvin ($n = 8$; střední hodnota $CrCl \leq 30$ ml/min/1,73 m²) se ve srovnání se zdravými jedinci ($n = 9$) střední hodnota AUC celkového ezetimibu zvětšila přibližně 1,5násobně.

U dalšího pacienta v této studii (pacient po transplantaci ledviny 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 C_{max} a přibližně o 10 % nižší 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

Na jaterním příjmu všech inhibitorů HMG-CoA reduktázy, včetně atorvastatinu, se podílí transportér OATP1B1. U pacientů s polymorfismem SLCO1B1 existuje riziko zvýšené expozice atorvastatinu, což může vést ke zvýšenému riziku rhabdomyolýzy (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 na účinnost nejsou známy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ezetimib

Studie chronické toxicity ezetimibu u zvířat neprokázaly žádný cílový orgán pro toxické účinky. U psů, jimž byl po dobu čtyř týdnů podáván ezetimib ($\geq 0,03$ 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 ani králíků, neměl vliv na prenatální ani na postnatální vývoj. U březích samic potkanů a králíků, jimž byly opakovaně podávány dávky 1000 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.

Současné podávání ezetimibu a atorvastatinu

Ve studiích souběžného podávání ezetimibu a statinů (včetně atorvastatinu) byly pozorované toxické účinky takové, jaké se obvykle spojují se statiny. 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. V klinických studiích se žádné takové interakce nevyskytly. Myopatie se u potkanů vyskytly až po expozici dávkám, které byly několikanásobně vyšší než terapeutická dávka u člověka (přibližně 20násobek AUC u statinů a 500 až 2 000násobek AUC u aktivních metabolitů). V řadě testů *in vivo* a *in vitro* nevykazoval ezetimib podávaný současně se statiny žádný genotoxický potenciál. U potkanů nebylo současné podávání ezetimibu a statinů teratogenní. U březích králíků byl pozorován malý počet kosterních deformit (srostlé hrudní a kaudální obratle, snížený počet kaudálních obratlů). Současné podávání ezetimibu s lovastatinem vedlo k embryoletním účinkům.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Zederno 10 mg/10 mg:
Mikrokrytalická celulóza 101
Manitol
Uhličitan vápenatý
Sodná sůl kroskarmelózy
Hyprolóza
Polysorbát 80
Žlutý oxid železitý (E 172)
Magnesium-stearát
Povidon K-29/32
Natrium-lauryl-sulfát

Zederno 10 mg/20 mg:
Mikrokrytalická celulóza 101
Manitol
Uhličitan vápenatý
Sodná sůl kroskarmelózy
Hyprolóza
Polysorbát 80
Žlutý oxid železitý (E 172)
Magnesium-stearát
Povidon K-29/32

Natrium-lauryl-sulfát
Zederno 10 mg/40 mg:
Mikrokrytalická celulóza 101
Manitol
Uhličitan vápenatý
Sodná sůl kroskarmelózy
Hyprolóza
Polysorbát 80
Žlutý oxid železitý (E 172)
Magnesium-stearát
Povidon K-29/32
Natrium-lauryl-sulfát
Zederno 10 mg/80 mg:
Mikrokrytalická celulóza 101
Manitol
Uhličitan vápenatý
Sodná sůl kroskarmelózy
Hyprolóza
Polysorbát 80
Žlutý oxid železitý (E 172)
Povidon K-29/32
Natrium-lauryl-sulfát
Magnesium-stearát

Potah tablety

Zederno 10 mg/10 mg – potahová soustava Opadry OY-L-28900 bílá obsahuje:

Monohydrát laktózy
Hypromelóza 2910 (E 464)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 4000 (E 1521)

Zederno 10 mg/20 mg – potahová soustava Opadry OY-L-28900 bílá obsahuje:

Monohydrát laktózy
Hypromelóza 2910 (E 464)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 4000 (E 1521)

Zederno 10 mg/40 mg – potahová soustava Opadry OY-L-28900 bílá obsahuje:

Monohydrát laktózy
Hypromelóza 2910 (E 464)
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol 4000 (E 1521)

Zederno 10 mg/80 mg – potahová soustava DrCoat FCU žlutá obsahuje:

Hypromelóza 2910 (E 464)
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek (E 553b)
Makrogol 4000
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC //Al blistry a jednodávkové blistry balené v krabičkách.

Velikosti balení 30, 30 x 1 potahovaná tableta

Velikosti balení 30, 30 x 1 potahovaná tableta

Velikosti balení 100, 100 x 1 potahovaná tableta

Velikosti balení 30, 30 x 1 potahovaná tableta

Velikosti balení 100, 100 x 1 potahovaná tableta

Velikosti balení 30, 30 x 1 potahovaná tableta

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2 – 18

61118 Bad Vilbel

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Zederno 10 mg/10 mg potahované tablety: 31/458/20-C

Zederno 10 mg/20 mg potahované tablety: 31/459/20-C

Zederno 10 mg/40 mg potahované tablety: 31/460/20-C

Zederno 10 mg/80 mg potahované tablety: 31/461/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 5. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 8. 2023