

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/10 mg potahované tablety
Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/20 mg potahované tablety
Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/40 mg potahované tablety
Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/80 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/10 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg ezetimibu a 10 mg atorvastatinu (ve formě trihydrátu vápenaté soli atorvastatinu).
Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/20 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg ezetimibu a 20 mg atorvastatinu (ve formě trihydrátu vápenaté soli atorvastatinu).
Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/40 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg ezetimibu a 40 mg atorvastatinu (ve formě trihydrátu vápenaté soli atorvastatinu).
Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/80 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg ezetimibu a 80 mg atorvastatinu (ve formě trihydrátu vápenaté soli atorvastatinu).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta přípravku Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/10 mg obsahuje 2,74 mg laktózy.
Jedna potahovaná tableta přípravku Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/20 mg obsahuje 3,76 mg laktózy.
Jedna potahovaná tableta přípravku Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/40 mg obsahuje 5,81 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/10 mg potahované tablety
Bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety, o průměru přibližně 8,1 mm.
Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/20 mg potahované tablety
Bílé, oválné, bikonvexní potahované tablety, o rozměrech přibližně 11,6 x 7,1 mm.
Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/40 mg potahované tablety
Bílé, bikonvexní, potahované tablety ve tvaru tobolky, o rozměrech přibližně 16,1 x 6,1 mm.
Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/80 mg potahované tablety
Žluté, podlouhlé, bikonvexní potahované tablety o rozměrech přibližně 19,1 x 7,6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence kardiovaskulárních příhod

Přípravek Ezetimib/Atorvastatin STADA 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 byli dříve léčeni statiny či nikoliv.

Hypercholesterolemie

Přípravek Ezetimib/Atorvastatin STADA je indikován jako přídatná terapie k dietě u dospělých s primární (heterozygotní familiární a nefamiliární) hypercholesterolemií nebo smíšenou hyperlipidemií, kde je vhodné nasadit léčbu kombinovaným přípravkem.

- u pacientů, kteří nejsou samotným statinem dostatečně kontrolováni
- u pacientů, kteří již dostávají statin a ezetimib

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH)

Přípravek Ezetimib/Atorvastatin STADA je indikován jako přídatná terapie k dietě u dospělých s HoFH. Pacienti mohou podstoupit také přídatnou léčbu (např. aferézu lipoproteinů o nízké hustotě [LDL]).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Pacient má být na odpovídající hypolipidemické dietě a v průběhu léčby přípravkem Ezetimib/Atorvastatin STADA má v dietě pokračovat.

Dávkovací rozmezí přípravku Ezetimib/Atorvastatin STADA je od 10 mg/10 mg/den až do 10 mg/80 mg/den. Typická dávka je 10 mg/10 mg jednou denně. Při zahájení léčby nebo úpravě dávky je třeba vzít v úvahu hladinu cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL-C) pacienta, míru rizika ischemické choroby srdeční a odpověď na současnou léčbu snižující hladinu cholesterolu.

Dávka přípravku Ezetimib/Atorvastatin STADA má být individualizována na základě známé účinnosti různých sil dávek (viz bod 5.1, tabulka 4) a odpovědi na současnou léčbu snižující hladinu cholesterolu. Úprava dávky má být prováděna v intervalech 4 týdnů nebo delších.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

Dávka přípravku Ezetimib/Atorvastatin STADA u pacientů s homozygotní FH je 10 mg/10 mg až 10 mg/80 mg denně.

Přípravek Ezetimib/Atorvastatin STADA lze u těchto pacientů použít jako doplněk k jiné léčbě snižující hladinu lipidů (např. LDL aferéze) nebo pokud taková léčba není k dispozici.

Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky

Přípravek Ezetimib/Atorvastatin STADA je nutno podávat buď ≥ 2 hodiny před nebo ≥ 4 hodiny po podání sekvestrantu žlučových kyselin.

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

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkce jater

Přípravek Ezetimib/Atorvastatin STADA je třeba používat s opatrností u pacientů s poruchou funkce

jater (viz body 4.4 a 5.2). Přípravek Ezetimib/Atorvastatin STADA 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).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ezetimib/atorvastatinu u dětí a dospívajících nebyla stanovena (viz bod 5.2). K dispozici nejsou žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Ezetimib/Atorvastatin STADA se podává perorálně. Tableta má být zapita dostatečným množstvím tekutiny (např. jednou sklenicí vody).

Přípravek Ezetimib/Atorvastatin STADA 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 ezetimib/atorvastatinem je kontraindikována v těhotenství a při kojení a u žen ve fertilním věku, které neužívají vhodnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Ezetimib/atorvastatin je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater nebo u nevysvětlených přetrvávajících zvýšení sérových aminotransferáz přesahujících 3násobek horní hranice normálních hodnot (ULN).

Ezetimib/atorvastatin je kontraindikován u pacientů léčených antivirotyky proti hepatitidě C (glekaprevir/pibrentasvir).

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.

Přípravek Ezetimib/Atorvastatin STADA 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 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.

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 zvážit riziko ve vztahu k případnému přínosu, přičemž se doporučuje klinické sledování.

Pokud jsou při výchozím vyšetření hladiny CPK významně zvýšeny (>5 násobek 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 (>5 násobek 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 ezetimib/atorvastatinu.
- Pokud se takové příznaky objeví během léčby ezetimib/atorvastatinem, je nutno u pacienta změřit hladiny CPK. Pokud se zjistí, že tyto hladiny jsou významně zvýšené (>5 násobek ULN), je třeba léčbu ukončit.
- Pokud jsou svalové příznaky závažné a způsobují každodenní diskomfort, 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 ezetimib/atorvastatinu nebo 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.
- Během nebo po léčbě statiny byla hlášena imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IMNM). IMNM je klinicky charakterizována proximální svalovou slabostí a zvýšenou sérovou kreatinkinázou, která přetrvává i po přerušení léčby statiny.

Současná léčba s jinými přípravky

Kvůli atorvastatinové složce přípravku Ezetimib/Atorvastatin STADA je riziko rhabdomyolýzy zvýšeno, pokud se přípravek Ezetimib/Atorvastatin STADA 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, tipranavir/ritonaviru atd.). Riziko myopatie může rovněž být zvýšeno při současném podávání gemfibrozilu a dalších derivátů kyseliny fibrové, antivirotik na hepatitidu C (HCV) (bocepreviru, telapreviru, elbasvir/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 ezetimib/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 ezetimib/atorvastatinu. V případě silných inhibitorů CYP3A4 je navíc nutno zvážit nižší zahajovací dávku ezetimib/atorvastatinu 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 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 ezetimib/atorvastatinu a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Daptomycin

Při podávání inhibitorů HMG-CoA reduktázy (např. atorvastatin a ezetimib/atorvastatin) současně s daptomycinem byly hlášeny případy myopatie a/nebo rhabdomyolýzy. Při předepisování inhibitorů HMG-CoA reduktázy s daptomycinem je třeba opatrnosti, protože obě tyto látky mohou vyvolat myopatii a/nebo rhabdomyolýzu, i když jsou podávány samostatně. Je třeba zvážit dočasné přerušení podávání ezetimib/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 reduktázy (např. s atorvastatinem a ezetimib/atorvastatinem) a pro další pokyny týkající se sledování si přečtěte informace k předepisování daptomycinu (viz bod 4.5).

Myasthenia gravis a oční forma myastenie

V několika případech bylo hlášeno, že statiny de novo vyvolávají nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenie (viz bod 4.8). Přípravek Ezetimib/Atorvastatin STADA 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 konsekutivní zvýšení aminotransferáz (≥ 3 násobek horní hranice normálních hodnot [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 aminotransferáz, je nutno sledovat, dokud abnormalita (abnormality) nevymizí. Pokud zvýšení aminotransferáz o více než 3násobek ULN přetrvává, doporučuje se snížení dávky nebo vysazení ezetimib/atorvastatinu.

Ezetimib/atorvastatin je třeba používat s opatrností 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 ezetimib/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 ezetimib/atorvastatinem u pacientů léčených cyklosporinem je nutno postupovat s opatrností. U pacientů s ezetimib/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 (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 hyperglykemii, 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) mají být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

Pomocné látky

Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg and 10 mg/40 mg potahované tablety obsahují laktózu.

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

Přípravek Ezetimib/Atorvastatin STADA 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

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.

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 ezetimib/atorvastatinu s dalšími léčivými přípravky, které mají potenciál vyvolávat myopatii, jako jsou deriváty kyseliny fibrové a ezetimib (viz bod 4.4).

Farmakokinetické interakce

Ezetimib/atorvastatin

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 ezetimib/atorvastatinu 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 každodenní 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 ezetimib/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: Současné podávání fenofibrátu nebo gemfibrozilu zvýšilo celkové koncentrace ezetimibu (přibližně 1,5krát a 1,7krát). Ačkoli tato zvýšení nejsou považována za klinicky významná, současné podávání ezetimib/atorvastatinu 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 HCV (např. elbasvir/grazoprevir) 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 ezetimib/atorvastatinem vyhnout nelze, je nutno zvážit nižší zahajovací a maximální dávku ezetimib/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 ezetimib/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 ezetimib/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 ezetimib/atorvastatinu přesáhnout 10 mg/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 ezetimib/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 (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 ezetimib/atorvastatinu a klinické sledování z hlediska účinnosti (viz tabulka 1).

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.

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 (asi 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 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, má 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 je při předepisování atorvastatinu s kolchicinem nutná opatrnost.

Daptomycin: Riziko myopatie a/nebo rhabdomyolýzy může být zvýšeno při současném podávání inhibitorů HMG-CoA reduktázy a daptomycinu. Je třeba zvážit dočasné přerušování podávání ezetimib/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 současné

podávání s ezetimib/atorvastatinem nutné, je třeba zvážit zahájení léčby nejnížší možnou dávkou ezetimib/atorvastatinu s titrací k požadovanému klinickému účinku, aniž by denní dávka přesáhla 10 mg/20 mg, přičemž pacient má být monitorován kvůli bezpečnosti. U pacientů, kteří již ezetimib/atorvastatin užívají, nemá jeho dávka během současného podávání s boceprevirem přesáhnout denní dávku 10 mg/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.

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 u pacientů, u nichž byl ezetimib přidán k warfarinu nebo fluindionu. V případech, kdy se ezetimib/atorvastatin přidá k warfarinu, jinému kumarinovému antikoagulanci 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 antikoagulanci protrombinový čas stanovit před zahájením léčby ezetimib/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 doporučovaných pro pacienty na kumarinových antikoagulancích. Pokud se dávka ezetimib/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		Ezetimib/atorvastatin
	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 ezetimib/atorvastatinem nezbytné, nepřekračujte dávku 10/10 mg ezetimib/atorvastatinu denně Doporučuje se klinické sledování těchto pacientů.
Cyklosporin 5,2 mg/kg/den, stabilní dávka	10 mg jednou denně po 28 dní	↑ 8,7krát	

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 souběžné podání s ezetimib/atorvastatinem nezbytné, je doporučena nižší udržovací dávka ezetimib/atorvastatinu.
Klarithromycin 500 mg dvakrát denně, 9 dní	80 mg jednou denně po 8 dní	↑ 4,4krát	Při dávkách ezetimib/atorvastatinu překračujících 10mg/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), 5. až 18. den, 30 minut po podání atorvastatinu	40 mg jednou denně po 4 dny	↑ 3,9krát	V případech, kdy je souběžné podání s ezetimib/atorvastatinem nezbytné, je doporučena nižší udržovací dávka ezetimib/atorvastatinu. Při dávkách ezetimib/atorvastatinu překračujících 10mg/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	↑ 3,3krát	
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	Žádné zvláštní doporučení.
Nelfinavir 1250 mg dvakrát denně, 14 dní	10 mg jednou denně po 28 dní	↑ 1,7krát ^	
Grapefruitová šťáva, 240 ml jednou denně*	40 mg jedna dávka	↑ 37 %	Příjem velkého množství grapefruitové šťávy současně s ezetimib/atorvastatinem 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 zvláštní doporučení.
Cimetidin 300 mg čtyřikrát denně, 2 týdny	10 mg jednou denně po 4 týdny	↓ méně než 1 % ^	Žádné zvláštní doporučení.
Antacidní suspenze hydroxidu hořečnatého a hlinitého, 30 ml čtyřikrát denně, 14 dní	10 mg jednou denně po 4 týdny	↓ 35 % ^	Žádné zvláštní doporučení.
Efavirenz 600 mg jednou denně, 14 dní	10 mg po 3 dny	↓ 41 %	Žádné zvláštní doporučení.
Rifampicin 600 mg jednou denně, 7 dní (podávaný současně)	40 mg jedna dávka	↑ 30 %	V případech, kdy je souběžné podání nezbytné, je souběžné podání ezetimib/atorvastatinu s rifampicinem doporučeno, s klinickým sledováním.
Rifampicin 600 mg jednou denně, 5 dní (dávky odděleny)	40 mg jedna dávka	↓ 80 %	
Gemfibrozil 600 mg dvakrát denně,	40 mg jedna dávka	↑ 35 %	Nedoporučuje se.

7 dní			
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	Doporučuje se nižší zahajovací dávka a klinické sledování pacientů. Dávka ezetimib/atorvastatinu nesmí při souběžném podávání s boceprevirem překročit denní dávku 10mg/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 ezetimib/atorvastatinu přesáhnout denní dávku 10mg/20 mg.
Glekaprevir 400 mg jednou denně / pibrentasvir 120 mg jednou denně, 7 dní	10 mg jednou denně po 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. 1násobek = žádná změna). Údaje uvedené jako % změny představují % rozdíl oproti samotnému atorvastatinu (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 dobu 5 dní) zvýšila AUC atorvastatinu 2,5krát a AUC aktivních složek (atorvastatinu a metabolitů).

^ Celková aktivita ekvivalentní atorvastatinu.

Zvýšení se označuje jako „↑“, snížení jako „↓“

Tabulka 2: Vliv atorvastatinu na farmakokinetiku současně podávaných léčivých přípravků

Atorvastatin a dávkovací režim	Současně podávaný léčivý přípravek		
	Ezetimib/atorvastatin		
	Léčivý přípravek/dávka (mg)	Změna v 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 zvláštní doporučení.
80 mg jednou denně po 15 dní	* Fenazon, 600 mg jedna dávka	↑ 3 %	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg jednou denně po 4 dny	Fosamprenavir 1400 mg dvakrát denně, 14 dní	↓ 27 %	Žádné zvláštní doporučení.

& Údaje uvedené jako % změny představují % rozdíl oproti samotnému atorvastatinu (tj. 0 % = žádná změna).

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

Zvýšení se označuje jako „↑“, snížení jako „↓“

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

Ateroskleróza je chronický proces a obvykle by vysazení hypolipidemik během těhotenství mělo mít malý vliv na dlouhodobé riziko spojené s primární hypercholesterolemií.

Ezetimib/atorvastatin

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

Ezetimib/atorvastatin nesmí užívat těhotné ženy, ženy plánující těhotenství nebo pravděpodobně těhotné. Léčba ezetimib/atorvastatinem má být vysazena po celou dobu těhotenství nebo do doby, kdy je potvrzeno, že žena není těhotná (viz bod 4.3).

Současné podávání ezetimibu a atorvastatinu březím potkanům naznačilo, že ve skupině s vysokou dávkou ezetimib/atorvastatinu došlo k na testovací látce závislému zvýšení výskytu skeletální odchylky „snížené osifikace hrudních kostí“. To může souviset s pozorovaným snížením tělesné hmotnosti plodu. U březích králíků byl pozorován nízký výskyt deformit skeletu (srostlé hrudní kosti, srostlé ocasní obratle a asymetrická variace hrudních kostí).

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 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

Ezetimib/atorvastatin je během kojení kontraindikován.

Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků ženy užívající ezetimib/atorvastatin nesmí kojit. Studie na potkanech prokázaly, že ezetimib je vylučován do mateřského mléka. U potkanů jsou plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů podobné koncentracím v mléce. Není známo, zda jsou aktivní složky ezetimib/atorvastatinu vylučovány do mateřského mléka u člověka (viz bod 4.3).

Fertilita

V souvislosti s užíváním ezetimib/atorvastatinu nebyly provedeny žádné studie fertility.

Atorvastatin

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

Ezetimib

Ve studiích na zvířatech neměl 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

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost ezetimibu/atorvastatinu (nebo současného podávání ezetimibu a atorvastatinu ekvivalentního ezetimibu/atorvastatinu) byla hodnocena u více než 2 400 pacientů v 7 klinických studiích.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích ezetimibu/atorvastatinu (nebo při současném podávání ezetimibu a atorvastatinu ekvivalentního ezetimibu/atorvastatinu) nebo ezetimibu či atorvastatinu nebo nežádoucí účinky hlášené po uvedení ezetimibu/atorvastatinu nebo ezetimibu či atorvastatinu na trh jsou uvedeny v tabulce 3. Tyto reakce jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a podle četnosti.

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	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	Influenza	Méně časté
	Nazofaryngitida	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie	Není známo
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita, včetně anafylaxe a angioedému, vyrážky, urtikárie	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu, anorexie, hyperglykémie, hypoglykémie	Není známo
Psychiatrické poruchy	Deprese, insomnie, poruchy spánku	Méně časté
	Noční můry	Není známo
Poruchy nervového systému	Závrať, dysgeuzie, bolest hlavy, parestázie	Méně časté
	Hypestézie, amnézie, periferní neuropatie, myasthenia gravis	Není známo
Poruchy oka	Rozmazané vidění, zhoršené vidění, oční forma myastenie	Není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Tinnitus, ztráta sluchu	Není známo
Srdeční poruchy	Sinusová bradykardie	Méně časté
Cévní poruchy	Návaly	Méně časté
	Hypertenze	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Méně časté
	Kašel, faryngolaryngální bolest, epistaxe	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Časté
	Břišní diskomfort, břišní distenze, bolest břicha, bolest podbřišku, bolest nadbřišku, zácpa, dyspepsie, flatulence, častá stolice, gastritida, nauzea, nevolnost	Méně časté
	Pankreatitida, gastroezofageální refluxní choroba, eruktace, zvracení, sucho v ústech	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida, cholelitiáza, cholecystitida, cholestáza, fatální a nefatální selhání jater	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Akné, urtikárie	Méně časté
	Alopecie, kožní vyrážka, pruritus, erythema multiforme, angioedém, bulózní dermatóza, včetně erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Myalgie	Časté
	Artralgie, bolest zad, únava svalů, svalové křeče, svalová slabost, bolest končetin	Méně časté

	Myopatie/rhabdomyolýza, ruptura svalu, tendinopatie (někdy komplikovaná rupturou), bolest šije, otoky kloubů, myositida, lupus-like syndrom, imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (viz bod 4.4)	Není známo
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Gynekomastie	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, únava, malátnost, edém	Méně časté
	Bolest na hrudi, bolest, periferní edém, pyrexie	Není známo
Vyšetření	Zvýšené ALT a/nebo AST, zvýšená alkalická fosfatáza, zvýšená CPK v krvi, zvýšená gama-glutamyltransferáza, zvýšené jaterní enzymy, abnormální testy jaterních funkcí, nárůst tělesné hmotnosti	Méně časté
	Pozitivita leukocytů v moči	Není známo

Laboratorní hodnoty

U pacientů léčených ezetimib/atorvastatinem byl v kontrolovaných klinických studiích výskyt klinicky významného zvýšení sérových aminotransferáz (ALT a/nebo AST $\geq 3 \times$ ULN, po sobě jdoucí vyšetření) 0,6 %. Tato zvýšení byla obecně asymptomatická, nebyla spojena s cholestázou a vrátila se na výchozí hodnotu spontánně nebo po ukončení léčby (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, zvýšené triglyceridy, 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

Ezetimib/atorvastatin

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 hyperlipidémií 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, kombinace různých látek upravujících hladinu lipidů, ATC kód: C10BA05

Ezetimib/atorvastatin je přípravek snižující hladinu lipidů, který selektivně inhibuje střevní absorpci cholesterolu a příbuzných rostlinných sterolů a inhibuje endogenní syntézu cholesterolu.

Mechanismus účinku

Ezetimib/atorvastatin

Hladiny cholesterolu v krvi souvisejí s intestinální absorpcí a endogenní syntézou cholesterolu. Přípravek Ezetimib/Atorvastatin STADA obsahuje ezetimib a atorvastatin, dvě hypolipidemické látky se vzájemně se doplňujícími mechanismy účinku. Ezetimib/atorvastatin snižuje zvýšenou hladinu celkového cholesterolu (total-C), LDL-C, apolipoproteinu B (Apo B), triglyceridů (TG) a cholesterolu v lipoproteinech o jiné než vysoké hustotě (non-HDL-C) a zvyšuje hladinu cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě (HDL-C) prostřednictvím dvojí inhibice 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. Lipoproteiny o nízké hustotě (LDL) se vytvářejí z VLDL a jsou katabolizovány hlavně přes receptor s vysokou afinitou k LDL (LDL receptoru).

Atorvastatin snižuje plazmatický cholesterol a koncentrace lipoproteinů v séru inhibicí HMG-CoA reduktázy a následně 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.

Klinická účinnost a bezpečnost

V kontrolovaných klinických studiích ezetimib/atorvastatin významně snížil celkový cholesterol, LDL-C, Apo B a TG a zvýšil HDL-C u pacientů s hypercholesterolemií.

Primární hypercholesterolemie

V placebem kontrolované studii bylo randomizováno 628 pacientů s hyperlipidemií, kteří dostávali placebo, ezetimib (10 mg), atorvastatin (10 mg, 20 mg, 40 mg nebo 80 mg) nebo současně ezetimib a atorvastatin ekvivalentní ezetimib/atorvastatinu (10/10, 10/20, 10/40 a 10/80) po dobu až 12 týdnů.

Pacienti, kteří dostávali všechny dávky ezetimib/atorvastatinu, byli porovnáváni s pacienty, kteří dostávali všechny dávky atorvastatinu. Ezetimib/atorvastatin snižoval celkový cholesterol, LDL-C, Apo B, TG a non-HDL-C a zvyšoval HDL-C významně více než samotný atorvastatin. (Viz tabulka 4.)

Tabulka 4: Odpověď na ezetimib/atorvastatin u pacientů s primární hyperlipidemií (průměrná^a % změna oproti výchozímu stavu^b bez léčby po 12 týdnech)

Léčba (Denní dávka)	N	Total-C	LDL-C	Apo B	TG ^a	HDL-C	Non-HDL-C
Souhrnné údaje (všechny dávky ezetimib/atorvastatinu) ^c	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Souhrnné údaje (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
Ezetimib/atorvastatin							
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							
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 oproti výchozí hodnotě

^b výchozí hodnota – léčivý přípravek snižující hladinu lipidů neužíván

^c Ezetimib/atorvastatin dohromady (10/10–10/80 mg) významně snížil celkový cholesterol, LDL-C, Apo B, TG, non-HDL-C a významně zvýšil HDL-C ve srovnání se všemi dávkami atorvastatinu souhrnně (10–80 mg)

V kontrolované studii 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 středně vysokým rizikem ICHS atorvastatin v dávce 20 mg po dobu minimálně 4 týdnů před randomizací. Pacienti, kteří neměli hladinu LDL-C $< 2,6$ mmol/l, byli randomizováni k současnému podávání ezetimibu a atorvastatinu (ekvivalent ezetimib/atorvastatinu 10/20) nebo atorvastatinu 40 mg

po dobu 6 týdnů.

Ezetimib/atorvastatin 10/20 byl významně účinnější než zdvojnásobení dávky atorvastatinu na 40 mg při dalším snižování celkového cholesterolu (-20 % vs -7 %), LDL-C (-31 % vs -11 %), Apo B (-21 % vs -8 %) a non-HDL-C (-27 % vs -10 %). Výsledky pro HDL-C a TG se mezi oběma léčenými skupinami významně nelišily. Také významně více pacientů užívajících atorvastatin/ezetimib 10/20 dosáhlo LDL-C < 2,6 mmol/l ve srovnání s pacienty užívajícími atorvastatin 40 mg, 84 % vs 49 %.

V kontrolované studii The Ezetimibe Plus Atorvastatin vs Atorvastatin Titration in Achieving Lower LDL-C Targets in Hypercholesterolaemic Patients (EZ-PATH) dostávalo 556 pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění s hladinou LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l a $\leq 4,1$ mmol/l atorvastatin 40 mg po dobu nejméně 4 týdnů před randomizací. Pacienti, u nichž nebyla hladina LDL-C < 1,8 mmol/l, byli randomizováni k současnému podávání ezetimibu a atorvastatinu (ekvivalent ezetimib/atorvastatinu 10/40) nebo atorvastatinu 80 mg po dobu 6 týdnů.

Ezetimib/atorvastatin 10/40 byl významně účinnější než zdvojnásobení dávky atorvastatinu na 80 mg v dalším snížení celkového cholesterolu (-17 % vs -7 %), LDL-C (-27 % vs -11 %), Apo B (-18 % vs -8 %), TG (-12 % vs -6 %) a non-HDL-C (-23 % vs -9 %). Výsledky pro HDL-C se mezi oběma léčenými skupinami významně nelišily. Také významně více pacientů užívajících ezetimib/atorvastatin 10/40 dosáhlo LDL-C < 1,8 mmol/l ve srovnání s pacienty užívajícími atorvastatin 80 mg, 74 % vs 32 %.

V placebem kontrolované 8týdenní studii bylo 308 pacientů s hypercholesterolemií, kteří dostávali atorvastatin a nedosahovali cílové hodnoty LDL-C podle National Cholesterol Education Program (NCEP) (cílová hodnota LDL-C vycházela z výchozí hodnoty LDL-C a míry rizika ICHS), randomizováno k podávání ezetimibu 10 mg nebo placebo jako doplňku k probíhající léčbě atorvastatinem.

Mezi pacienty, kteří nedosáhli cílové hodnoty LDL-C na počátku studie ve výchozím stavu (~83 %), dosáhlo své cílové hodnoty LDL-C významně více pacientů, kteří dostávali ezetimib společně s atorvastatinem, ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo společně 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 také významně snížil celkový cholesterol, Apo B a TG ve srovnání s placebem přidaným k léčbě atorvastatinem.

V kontrolované 12týdenní 2fázové studii bylo 1 539 pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem, s hladinou LDL-C mezi 2,6 a 4,1 mmol/l, užívajících atorvastatin v dávce 10 mg denně, randomizováno k podávání: atorvastatinu 20 mg, rosuvastatinu 10 mg nebo ezetimib/atorvastatinu 10/10. Po 6 týdnech léčby (fáze I) byli pacienti užívající atorvastatin 20 mg, u nichž se nepodařilo dosáhnout hladiny LDL-C < 2,6 mmol/l, převedeni na atorvastatin 40 mg nebo ezetimib/atorvastatin 10/20 na dobu 6 týdnů (fáze II) a podobní pacienti užívající rosuvastatin 10 mg během fáze I byli převedeni na rosuvastatin 20 mg nebo ezetimib/atorvastatin 10/20. Snížení LDL-C a srovnání mezi skupinou s ezetimib/atorvastatinem a ostatními studovanými léčebnými skupinami je uvedeno v tabulce 5.

Tabulka 5

Odpověď na léčbu ezetimib/atorvastatinem * u vysoce rizikových pacientů s hladinou LDL-C mezi 2,6 a 4,1 mmol/l na atorvastatinu 10 mg denně na počátku léčby

Léčba	Počet pacientů	Změna % od počáteční hodnoty †					
		Total-C	LDL-C	Apo B	TG ‡	HDL-C	Non-HDL-C
Fáze I							
Přechod z atorvastatinu 10 mg							
Ezetimib/atorvastatin 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							
Ezetimib/atorvastatin 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							
Ezetimib/atorvastatin 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 ezetimib a atorvastatin odpovídající ezetimib/atorvastatinu 10/10 nebo ezetimib/atorvastatinu 10/20
[†] M-odhady (založené na Huberově metodě; 95 % CI a p-hodnota byly získány z přiřazení robustního regresního modelu k podmínkám léčby a počátečním hodnotám).
[‡] Geometrické průměrné změny v % oproti výchozí hodnotě TG byly vypočteny na základě zpětné transformace exponenciací modelových průměrů nejmenších čtverců (LS) a vyjádřeny jako (geometrický průměr - 1) vynásobený 100.
[§] p<0.001 vs ezetimib/atorvastatin 10/10
[¶] p<0.01 vs ezetimib/atorvastatin 10/10
[#] p<0.05 vs ezetimib/atorvastatin 10/10
^b p<0.001 vs ezetimib/atorvastatin 10/20
⁸ p<0.05 vs ezetimib/atorvastatin 10/20

Tabulka 5 neobsahuje údaje srovnávající účinky ezetimib/atorvastatinu 10/10 nebo 10/20 s dávkami vyššími než atorvastatin 40 mg nebo rosuvastatin 20 mg.

V placebem kontrolované studii Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol-Lowering (MIRACL) byli pacienti s akutním koronárním syndromem (infarkt myokardu bez Q vlny nebo nestabilní angina pectoris) randomizováni k podávání atorvastatinu v dávce 80 mg/den (n = 1 538) nebo placebo (n = 1 548). Léčba byla zahájena v akutní fázi po přijetí do nemocnice a trvala 16 týdnů. Atorvastatin 80 mg/den zajistil 16% (p = 0,048) snížení rizika kombinovaného primárního cílového ukazatele: úmrtí z jakékoli příčiny, nefatálního infarktu myokardu, resuscitované srdeční zástavy nebo anginy pectoris s prokázanou ischemií myokardu vyžadující hospitalizaci. To bylo způsobeno zejména snížením počtu opakovaných hospitalizací pro anginu pectoris s prokázanou ischemií myokardu o 26 % (p = 0,018).

Ezetimib/Atorvastatin STADA obsahuje atorvastatin. V placebem kontrolované studii Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA) byl hodnocen účinek atorvastatinu 10 mg na fatální a nefatální ICHS u 10 305 hypertoniků ve věku 40–80 let s hladinou TC ≤ 6,5 mmol/l a nejméně třemi kardiovaskulárními rizikovými faktory. Medián doby sledování pacientů byl 3,3 roky. Atorvastatin v dávce 10 mg významně (p < 0,001) snížil relativní riziko fatální ICHS a nefatálního infarktu myokardu o 36 % (absolutní snížení rizika = 1,1 %); celkových kardiovaskulárních příhod a revaskularizačních výkonů o 20 % (absolutní snížení rizika = 1,9 %); a celkových koronárních příhod o 29 % (absolutní snížení rizika = 1,4 %).

V placebem kontrolované studii CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) byl hodnocen účinek atorvastatinu v dávce 10 mg na konečné ukazatele kardiovaskulárních onemocnění (KVO) u 2 838 pacientů ve věku 40–75 let s diabetem 2. typu s jedním nebo více kardiovaskulárními rizikovými faktory, LDL ≤ 4,1 mmol/l a TG ≤ 6,8 mmol/l. Medián doby sledování pacientů byl 3,9 roku. Atorvastatin v dávce 10 mg významně (p < 0,05) snížil: výskyt závažných kardiovaskulárních příhod o 37 % (absolutní snížení rizika = 3,2 %), riziko cévní mozkové příhody o 48 % (absolutní snížení rizika = 1,3 %) a riziko infarktu myokardu o 42 % (absolutní snížení rizika = 1,9 %).

Prevence kardiovaskulárních příhod

Do multicentrické randomizované dvojité zaslepené studie s aktivním komparátorem, která zkoumala účinnost ezetimib/simvastatinu, bylo zařazeno 18 144 pacientů do 10 dnů po hospitalizaci pro akutní koronární syndrom (AKS; buď akutní infarkt myokardu [IM], nebo nestabilní angina pectoris [NAP]). Všichni pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k podávání buď ezetimib/simvastatinu 10 mg/40 mg (n = 9 067), nebo simvastatinu 40 mg (n = 9 077) s mediánem doby sledování 6,0 roků.

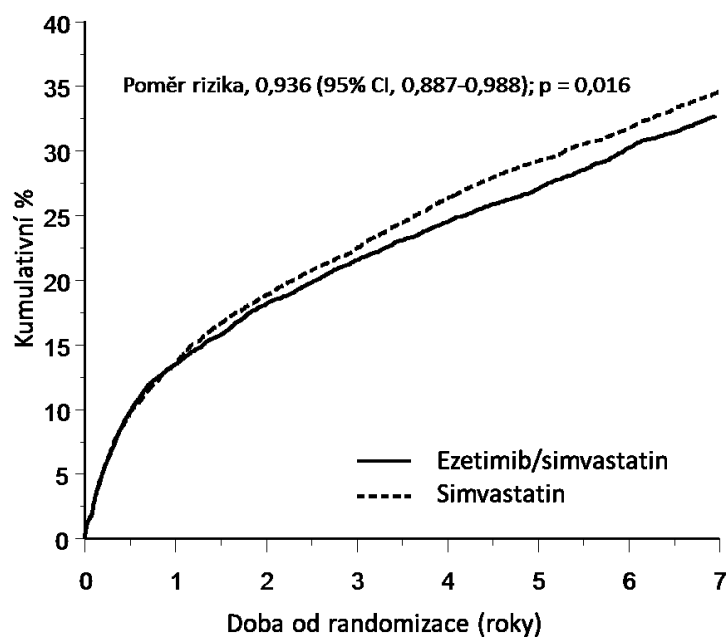
Průměrný věk pacientů byl 63,6 roku, 76 % tvořili muži, 84 % byli běloši a 27 % pacientů mělo diabetes mellitus. Průměrná hodnota LDL-C při příhodě, která byla kvalifikující pro zařazení do studie, byla 2,1 mmol/l (80 mg/dl) u pacientů, kteří dostávali hypolipidemickou léčbu (n = 6 390), a 2,6 mmol/l (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, 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) ve skupině s ezetimib/simvastatinem a 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) 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 ezetimib/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 ezetimib/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 hemoragické cévní mozkové příhody ve skupině s ezetimibem a simvastatinem ve srovnání se skupinou se samotným simvastatinem. Riziko hemoragické cévní mozkové příhody u ezetimibu podávaného společně se statiny s vyšší účinností nebylo v dlouhodobých výsledkových studiích hodnoceno.

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 kombinace ezetimibu a 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 léčebných skupin u všech pacientů randomizovaných v IMPROVE-IT

Výsledek	Ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg * (N=9 067)		Simvastatin 40 mg † (N=9 077)		Poměr rizika (95 % CI)	p- hodnota
	n	K-M %‡	n	K-M %‡		
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 chvíli)						
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

* 6 % pacientů bylo titrováno na ezetimib/simvastatin 10 mg/80 mg.

† 27 % pacientů bylo titrováno na simvastatin 80 mg

‡ Kaplan-Meierův odhad pro 7 let.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH)

Dvojitě zaslepená randomizovaná 12týdenní studie byla provedena s pacienty s klinicky a/nebo genotypicky stanovenou diagnózou HoFH. Byly analyzovány údaje podskupiny pacientů ($n = 36$), kteří dostávali při výchozím vyšetření atorvastatin v dávce 40 mg. Zvýšení dávky atorvastatinu ze 40 na 80 mg ($n = 12$) vedlo k 2% snížení koncentrace LDL-C ve srovnání s výchozí hodnotou u atorvastatinu v dávce 40 mg. Současné podávání ezetimibu a atorvastatinu odpovídající ezetimib/atorvastatinu (souhrnně 10 mg/40 mg a 10 mg/80 mg, $n = 24$) vedlo k poklesu LDL-C o 19 % ve srovnání s výchozí hodnotou u atorvastatinu v dávce 40 mg. U těchto pacientů, kteří užívali současně ezetimib a atorvastatin odpovídající ezetimib/atorvastatinu (10 mg/80 mg, $n = 12$), došlo ke snížení koncentrace LDL-C o 25 % ve srovnání s výchozí hodnotou při atorvastatinu v dávce 40 mg.

Po ukončení 12týdenní studie byli způsobilí pacienti ($n = 35$), kteří na začátku studie dostávali 40 mg atorvastatinu, zařazení do studie, ve které se současně podával ezetimib a atorvastatin odpovídající kombinaci ezetimib/atorvastatinu 10 mg/40 mg po dobu dalších 24 měsíců. Po nejméně 4 týdnech léčby mohla být dávka atorvastatinu zdvojnásobena na maximální dávku 80 mg. Na konci 24měsíčního období došlo u ezetimib/atorvastatinu (10 mg/40 mg a 10 mg/80 mg souhrnně) ke snížení LDL-C, které odpovídalo snížení pozorovanému ve 12týdenní studii.

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ezetimib/atorvastatin

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

Absorpce

Ezetimib/atorvastatin

Účinky jídla s vysokým obsahem tuku na farmakokinetiku ezetimibu a atorvastatinu podávaných ve formě tablet ezetimib/atorvastatinu jsou srovnatelné s účinky uváděnými 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 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 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 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 reduktázy ortho- a parahydroxylovanými metabolity ekvivalentní inhibici navozené atorvastatinem. Přibližně 70 % cirkulující 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 zjištělé 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 přispěvku 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 P-glykoproteinu (P-gp) a 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 pediatričtí 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 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/atorvastatin

V tříměsíčních studiích současného podávání ezetimibu a atorvastatinu u potkanů a psů byly pozorovány toxické účinky v podstatě takové, jaké se typicky vyskytují v souvislosti s podáváním statinů. Histopatologické nálezy podobné nálezům u statinů se omezovaly na játra. Některé toxické účinky byly výraznější než ty, které byly pozorovány při léčbě samotnými statiny. Tato skutečnost se připisuje farmakokinetickým a/nebo farmakodynamickým interakcím po současném podání obou léčivých látek.

Současné podávání ezetimibu a atorvastatinu u březích potkanů ukázalo, že ve skupině s vysokou dávkou (1 000/108,6 mg/kg) ezetimib/atorvastatinu došlo ke zvýšení výskytu skeletální odchylky „snížené osifikace hrudních kostí“. To může souviset s pozorovaným snížením tělesné hmotnosti plodu. U březích králíků byl pozorován nízký výskyt deformit skeletu (srostlé hrudní kosti, srostlé kaudální obratle a asymetrická variace hrudních kostí).

V řadě testů *in vivo* a *in vitro* nevykazoval ezetimib podávaný samostatně nebo společně s atorvastatinem 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 ($\geq 0,03$ 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 prenatalní ani na postnatalní 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 k 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

Ezetimib/Atorvastatin STADA

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

Potah tablety:

Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/10 mg

Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/20 mg

Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/40 mg

Potahová soustava Opadry OY-L-28900 bílá obsahující:

Monohydrát laktózy

Hypromelóza 2910 (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 4000 (E 1521)

Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/80 mg

Potahová soustava DrCoat FCU žlutá obsahující:

Hypromelóza 2910 (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Mastek (E 553b)

Makrogol 400

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.

Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/10 mg

Velikosti balení: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 potahovaných tablet

Velikosti balení: 10x1, 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1, 100x1 potahovaná tableta

Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/20 mg

Velikosti balení: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 potahovaných tablet

Velikosti balení: 10x1, 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1, 100x1 potahovaná tableta

Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/40 mg

Velikosti balení: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 potahovaných tablet

Velikosti balení: 10x1, 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1, 100x1 potahovaná tableta

Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/80 mg

Velikosti balení: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 potahovaných tablet

Velikosti balení: 10x1, 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1, 100x1 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)

Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/10 mg potahované tablety: 31/397/22-C

Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/20 mg potahované tablety: 31/398/22-C

Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/40 mg potahované tablety: 31/399/22-C

Ezetimib/Atorvastatin STADA 10 mg/80 mg potahované tablety: 31/400/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 3. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 3. 2024