

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA,
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Aterezim 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete
Aterezim 10 mg/20 mg filmsko obložene tablete
Aterezim 10 mg/40 mg filmsko obložene tablete
Aterezim 10 mg/80 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

10 mg/10 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg ezetimiba in kalcijev atorvastatinat trihidrat, ki ustreza 10 mg atorvastatina.
10 mg/20 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg ezetimiba in kalcijev atorvastatinat trihidrat, ki ustreza 20 mg atorvastatina.
10 mg/40 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg ezetimiba in kalcijev atorvastatinat trihidrat, ki ustreza 40 mg atorvastatina.
10 mg/80 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg ezetimiba in kalcijev atorvastatinat trihidrat, ki ustreza 80 mg atorvastatina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena 10 mg/10 mg filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg laktoze (v obliki monohidrata).
Ena 10 mg/20 mg filmsko obložena tableta vsebuje 51 mg laktoze (v obliki monohidrata).
Ena 10 mg/40 mg filmsko obložena tableta vsebuje 102 mg laktoze (v obliki monohidrata).
Ena 10 mg/80 mg filmsko obložena tableta vsebuje 203 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

10 mg/10 mg: svetlo rumena, ovalna, bikonveksna filmsko obložena tableta, z oznako A1 na eni strani tablete. Velikost tablete: približno 13 mm x 6 mm.

10 mg/20 mg: svetlo oranžna, bikonveksna filmsko obložena tableta v obliki kapsule, z oznako A2 na eni strani tablete. Velikost tablete: približno 14 mm x 6 mm.

10 mg/40 mg: svetlo rožnata, ovalna, bikonveksna filmsko obložena tableta, z oznako A4 na eni strani tablete. Velikost tablete: približno 17 mm x 8 mm.

10 mg/80 mg: svetlo vijoličasta, ovalna, bikonveksna filmsko obložena tableta, z oznako A8 na eni strani tablete. Velikost tablete: približno 19 mm x 9 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov

Zdravilo Aterezim je indicirano za zmanjšanje tveganja za srčno-žilne dogodke (glejte poglavje 5.1) pri bolnikih s koronarno boleznijo srca (*Coronary Heart Disease – CHD*) in anamnezo akutnega

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

koronarnega sindroma (*Acute Coronary Syndrome – ACS*), ne glede na to, ali so predhodno prejeli statin ali ne.

Hiperholesterolemija

Zdravilo Aterezim je indicirano za dodatno zdravljenje ob dieti pri odraslih s primarno (heterozigotno družinsko ali nedružinsko) hiperholesterolemijo ali mešano hiperlipidemijo, pri katerih je primerna uporaba kombiniranega zdravila:

- kadar zdravljenje samo s statinom ne zadostuje,
- pri bolnikih, ki se že zdravijo s statinom in z ezetimibom.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija (HoDH)

Zdravilo Aterezim je indicirano kot dodatno zdravljenje ob dieti pri odraslih s HoDH. Bolniki lahko prejema tudi dodatno zdravljenje (npr. aferezo LDL [lipoproteini nizke gostote]).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Hiperholesterolemija in/ali koronarna bolezen srca (z ACS v anamnezi)

Bolnik mora imeti predpisano ustrezno dieto za znižanje ravni lipidov in mora s to dieto nadaljevati tudi med zdravljenjem z zdravilom Aterezim.

Odmerki so v razponu od 10 mg/10 mg na dan do 10 mg/80 mg na dan. Običajni odmerek je 10 mg/10 mg enkrat na dan. Pred začetkom zdravljenja ali spremembo odmerka je treba upoštevati bolnikovo raven holesterola LDL, stopnjo tveganja za koronarne bolezni srca ter odziv na obstoječa zdravila za zniževanje holesterola.

Odmerek zdravila Aterezim je treba prilagoditi vsakemu posameznemu bolniku glede na znano učinkovitost različnih jakosti zdravila Aterezim (glejte poglavje 5.1, preglednica 4) in glede na bolnikov odziv na obstoječa zdravila za zniževanje holesterola. Prilagajanje odmerka mora potekati v najmanj štiritedenskih presledkih.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Odmerek zdravila Aterezim pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo je 10 mg/10 mg do 10 mg/80 mg na dan. Zdravilo Aterezim se lahko pri teh bolnikih uporablja kot dodatek drugim oblikam hipolipemičnega zdravljenja (npr. aferezi LDL) ali če te vrste zdravljenja niso na voljo.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Zdravilo Aterezim je treba vzeti ≥ 2 uri pred ali ≥ 4 ure po zaužitju adsorbentov žolčnih kislin. Pri bolnikih, ki sočasno z zdravilom Aterezim jemljejo protivirusni zdravili za zdravljenje hepatitisa C elbasvir/gazoprevir, odmerek zdravila Aterezim ne sme preseči 10 mg/20 mg na dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Starejši

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Aterezim pri otrocih nista bili dokazani (glejte poglavje 5.2). Podatkov ni na voljo.

Okvara jeter

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri bolnikih z okvaro jeter je treba zdravilo Aterezim uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zdravilo Aterezim je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Aterezim je namenjeno za peroralno uporabo. Zdravilo Aterezim se lahko vzame kot enkratni odmerek ob katerem koli času dneva, s hrano ali brez nje. Ker tableta nima razdelilne zareze, jo je treba pogoltniti celo in je ne smemo prelomiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravljenje z zdravilom Aterezim je kontraindicirano med nosečnostjo in dojenjem ter pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcijske zaščite (glejte poglavje 4.6).

Zdravilo Aterezim je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno jetrno boleznijo ali nepojasnenim trajnim zvišanjem ravni transaminaz v serumu, ki presega 3-kratno zgornjo normalno mejo (ZNM).

Zdravilo Aterezim je kontraindicirano pri bolnikih ki se zdravijo z glekaprevirjem/pibrentasvirjem, protivirusnim zdravilom za zdravljenje hepatitisa C.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Miopatija/rabdomioliza

Po začetku trženja so za ezetimib poročali o primerih miopatije in rabdomiolize. Večina bolnikov, pri katerih je prišlo do rabdomiolize, je sočasno z ezetimibom jemala statin. Pri zdravljenju samo z ezetimibom pa so o rabdomiolizi poročali zelo redko in zelo redko v primerih, ko so ezetimib dodali drugim zdravilom z znanim večjim tveganjem za rabdomiolizo.

Zdravilo Aterezim vsebuje atorvastatin. Tako kot drugi zaviralci reduktaze HMG-CoA lahko tudi atorvastatin redko prizadene skeletne mišice in povzroči mialgijo, miozitis in miopatijo, ki lahko napreduje v rabdomiolizo. Ta je lahko smrtno nevarna, zanjo pa so značilni izrazito zvišanje ravni kreatin kinaze (CK) (na več kot 10-kratno ZNM), mioglobinemija in mioglobinurija, ki lahko povzroči ledvično odpoved.

Pred zdravljenjem

Zdravilo Aterezim je treba previdno dajati bolnikom, ki imajo predispozicijske dejavnike za rabdomiolizo. Raven CK je treba pred začetkom zdravljenja določiti pri:

- ledvični okvari,
- hipotiroidizmu,
- osebni ali družinski anamnezi podedovanih mišičnih bolezni,
- toksičnih učinkih statinov ali fibratov na mišice v anamnezi,
- jetrnih bolezni in/ali čezmernem pitju alkohola v anamnezi,
- pri starejših bolnikih (več kot 70 let), pri katerih je treba potrebo po takšnem merjenju oceniti glede na prisotnost drugih predispozicijskih dejavnikov za rabdomiolizo,
- v primerih, ko lahko pride do zvišanja nivoja v plazmi, kot so medsebojno delovanje (glejte poglavje 4.5) ali posebne populacije, vključno z genetskimi subpopulacijami (glejte poglavje 5.2).

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V takih primerih je treba tveganje za zdravljenje pretehtati v primerjavi z možno koristjo ter bolnika klinično spremljati.

Če je izhodiščna raven CK pomembno zvišana (več kot znaša 5-kratna ZNM), zdravljenja ne začnemo.

Merjenje ravni kreatin kinaze

Raven CK se ne sme meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za njeno zvišanje, kajti v takšnem primeru je interpretacija ravni otežena. Če je izhodiščna raven CK pomembno zvišana (več kot 5-kratna ZNM), jo je treba za potrditev izvida ponovno izmeriti čez 5 do 7 dni.

Med zdravljenjem

- Bolnikom je treba naročiti, naj zdravnika takoj obvestijo o bolečinah v mišicah, krčih ali šibkosti mišic, zlasti če te simptome spremlja splošno slabo počutje ali povišana telesna temperatura ali če mišični znaki in simptomi vztrajajo tudi po prenehanju zdravljenja z zdravilom Aterezim.
- Če se takšni simptomi pojavijo med zdravljenjem z zdravilom Aterezim, je treba določiti raven CK. Če je pomembno povečana (več kot 5-kratna ZNM), je treba zdravljenje prekiniti.
- Če so mišični simptomi hudi in povzročajo vsakodnevne težave, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja, tudi če je raven CK manjša ali enaka 5-kratni ZNM.
- Če simptomi minejo in se CK normalizira, pretehtamo možnost ponovne uvedbe zdravila Aterezim ali uvedbe kakšnega drugega statina v najmanjšem odmerku in ob natančnem spremljanju.
- Če se pojavi klinično pomembno povečanje ravni CK (več kot 10-kratna ZNM), če je diagnosticirana rabdomioliza ali če obstaja sum nanjo, je treba uporabo zdravila Aterezim prekiniti.
- Med zdravljenjem z nekaterimi statini oziroma po njem so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM – *Immune-Mediated Necrotizing Myopathy*). Klinična znaka IMNM sta trdovratna oslabeledost proksimalnih mišic in povišana vrednost serumske kreatin kinaze, ki kljub ukinitvi zdravljenja s statini ne izzvenita.

Ker zdravilo Aterezim vsebuje atorvastatin, se tveganje za rabdomiolizo poveča, če se zdravilo Aterezim uporablja sočasno z določenimi zdravili, ki lahko povečajo koncentracijo atorvastatina v plazmi, kakršni so npr. močni zaviralci citokroma P450 3A4 (CYP3A4) ali zaviralci prenašalca (ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, letermovir in zaviralci HIV-proteaze, kot so ritonavir, lopinavir, atazanavir, darunavir, ipranavir/ritonavir itd.). Tveganje za miopatijo lahko poveča tudi sočasna uporaba gemfibrozila in drugih fibratov, protivirusnih zdravil za zdravljenje hepatitisa C (HCV) (boceprevirja, telaprevirja, elbasvirja/grazoprevirja), eritromicina ali niacina. Če je mogoče, je treba razmisliti o zdravljenju z drugimi zdravili, pri katerih ni medsebojnih delovanj (glejte poglavje 4.8).

Če je potrebna sočasna uporaba teh zdravil z zdravilom Aterezim, je treba natančno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem sočasnega zdravljenja. Če bolniki dobivajo zdravila, ki povečujejo koncentracijo atorvastatina v plazmi, je priporočljivo zmanjšati največji odmerek zdravila Aterezim. Dodatno se pri močnih zaviralcih CYP3A4 priporoča manjši začetni odmerek zdravila Aterezim in se te bolnike ustrezno klinično spremlja (glejte poglavje 4.5).

Atorvastatina se ne sme uporabljati sočasno s sistemskimi formulacijami fusidne kisline ali v 7 dneh od prenehanja zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, pri katerih je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je treba zdravljenje s statini v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo fusidne kisline in statinov, so poročali o rabdomiolizi (vključno z nekaj smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba svetovati, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo simptomi mišične oslabeledosti, bolečine v mišicah, ali občutljivosti mišic.

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravljenje s statini se lahko nadaljuje sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline.

V izjemnih okoliščinah, kadar je potrebno daljše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. za zdravljenje hujših okužb, se potreba po sočasnem dajanju zdravila Aterezim in fusidne kisline ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

Daptomicin

Pri sočasni uporabi zaviralcev HMG-CoA reduktaze (npr. atorvastatina in kombinacije ezetemib/atorvastatin) in daptomicina so poročali o primerih miopatije in/ali rhabdomiolize. Pri predpisovanju zaviralcev HMG-CoA reduktaze z daptomicinom je potrebna previdnost, saj lahko katera koli izmed obeh učinkovin povzroči miopatijo in/ali rhabdomiolizo, če se jemlje posamezno. Pri bolnikih, ki jemljejo daptomicin, je treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Aterezim, razen če koristi sočasne uporabe odtehtajo tveganje. Za dodatne informacije glede možnih interakcij z zaviralci HMG-CoA reduktaze (npr. atorvastatinom in kombinacijo ezetemib/atorvastatin) in za nadaljnja navodila v zvezi s spremljanjem, upoštevajte navodila o predpisovanju za daptomicin (glejte poglavje 4.5).

Miastenija gravis in očesna miastenija

V nekaj primerih so poročali, da statini na novo povzročijo ali poslabšajo predhodno obstoječo miastenijo gravis ali očesno miastenijo (glejte poglavje 4.8). V primeru poslabšanja simptomov je treba uporabo zdravila Aterezim prekiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

Jetrni encimi

V nadzorovanih preizkušanjih sočasne uporabe pri bolnikih, ki so jemali ezetimib z atorvastatinom, so opazili zaporedna zvišanja transaminaz ($\geq 3 \times \text{ZMN}$) (glejte poglavje 4.8).

Laboratorijske preiskave delovanja jeter je treba narediti pred začetkom zdravljenja in jih redno izvajati. Potrebne so, če se med zdravljenjem pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na jetrno okvaro. Bolnike s povečanimi ravnmi transaminaz je treba spremljati, dokler nenormalnost(i) ne izgine(jo). Če povečanje ravni transaminaz, ki presega 3-kratno ZNM, traja, je odmerek zdravila Atoris priporočljivo zmanjšati ali zdravilo ukiniti.

Zdravilo Aterezim je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki uživajo znatne količine alkohola in/ali so v preteklosti imeli bolezen jeter.

Okvara jeter

Ker učinki povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali s hudo okvaro jeter niso znani, uporabe zdravila Aterezim pri teh bolnikih ne priporočamo (glejte poglavje 5.2).

Fibrati

Varnost in učinkovitost sočasne uporabe ezetimiba in fibratov še nista dognani, zato sočasno jemanje zdravila Aterezim s fibrati ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5).

Ciklosporin

V primeru zdravljenja s ciklosporinom je potrebna previdnost ob uvedbi zdravila Aterezim. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Aterezim in ciklosporin, je treba nadzorovati koncentracijo ciklosporina v krvi (glejte poglavje 4.5).

Antikoagulant

Če zdravilo Aterezim dodamo varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati vrednost INR (International Normalised Ratio – mednarodno umerjeno

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

razmerje) (glejte poglavje 4.5).

Študija SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*)

Post hoc analiza podvrst možganske kapi pri bolnikih brez koronarne srčne bolezni (*Coronary Heart Disease* – CHD), ki so pred kratkim imeli možgansko kap ali tranzitorno ishemično atako (TIA), je v primerjavi s placebom pokazala večjo pojavnost hemoragične možganske kapi pri bolnikih, ki so zdravljenje začeli z 80 mg atorvastatina. Večje tveganje je bilo zlasti opazno pri bolnikih s predhodno hemoragično možgansko kapjo ali lakunarnim infarktom pri vstopu v študijo. Razmerje med tveganjem in koristjo uporabe 80-mg odmerka atorvastatina pri bolnikih s predhodno hemoragično možgansko kapjo in lakunarnim infarktom je negotovo; pred uvedbo zdravljenja je treba natančno pretehtati možno tveganje za hemoragično možgansko kap (glejte poglavje 5.1).

Intersticijska bolezen pljuč

Med uporabo nekaterih statinov so bili opisani izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Med prisotnimi znaki so lahko dispneja, neproduktivni kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in povišana telesna temperatura). Če obstaja sum, da se je pri bolniku razvila intersticijska bolezen pljuč, je treba zdravljenje s statinom ukiniti.

Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo na to, da statini povečajo koncentracijo glukoze v krvi in pri nekaterih bolnikih, pri katerih obstaja veliko tveganje za pojav sladkorne bolezni v prihodnosti, lahko povzročijo tako stopnjo hiperglikemije, da je pri njih potrebno enako formalno zdravljenje kot pri sladkorni bolezni. Vendar to tveganje ni razlog za prenehanje zdravljenja s statini, saj ga odtehta zmanjšanje vaskularnega tveganja z jemanjem statinov. Pri bolnikih s tveganjem (vrednost glukoze na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m², povečana koncentracija trigliceridov, hipertenzija) je potrebno klinično in biokemično spremljanje v skladu z nacionalnimi smernicami.

Pomožne snovi

Zdravilo Aterezim vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Več mehanizmov lahko prispeva k potencialnim interakcijam z zaviralci reduktaze HMG Co-A. Zdravila ali zdravila rastlinskega izvora, ki zavirajo določene encime (npr. CYP3A4) in/ali prenašalce (npr. OATP1B), lahko povečajo plazemske koncentracije atorvastatina ter lahko privedejo do povečanega tveganja za miopatijo/rabdomiolizo.

Za nadaljnje informacije o možnih interakcijah z atorvastatinom in/ali možnosti spremembe encimov ali prenašalcev ter morebitnih prilagoditvah odmerkov in režimov preberite informacije o predpisovanju vseh sočasno uporabljenih zdravil.

Farmakodinamične interakcije

Atorvastatin se presnavlja preko citokroma P450 3A4 (CYP3A4) in je substrat za jetrne prenašalce, organski anionski prenašalni polipeptid 1B1 (OATP1B1 – *organic anion-transporting polypeptide 1B1*) in 1B3 (OATP1B3). Presnovki atorvastatina so substrati za OATP1B1. Ugotovili so tudi, da je atorvastatin substrat za beljakovino odpornosti proti več zdravilom 1 (MDR1 – *multi-drug resistance protein 1*) in beljakovino odpornosti pri raku dojke (BCRP – *breast cancer resistance protein*), kar lahko omejuje črevesno absorpcijo atorvastatina in njegovo izločanje z žolčem (poglavje 5.2). Sočasna uporaba zdravil, ki so zaviralci CYP3A4 ali prenašalcev, lahko privede do povečanih koncentracij atorvastatina v plazmi in povečanega tveganja za miopatijo. Tveganje lahko poveča tudi sočasna

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

uporaba zdravila Aterezim z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo miopatije, denimo derivatov fibrinske kisline in ezetimiba (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetične interakcije

Aterezim

Pri sočasnem jemanju ezetimiba in atorvastatina niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Učinki drugih zdravil na zdravilo Aterezim

Ezetimib

Antacidi: Sočasna uporaba z antacidi je zmanjšala hitrost absorpcije ezetimiba, vendar ni vplivala na njegovo biološko uporabnost. Zmanjšana hitrost absorpcije ni bila klinično pomembna.

Holestiramin: Sočasna uporaba s holestiraminom je zmanjšala povprečno vrednost površine pod krivuljo (AUC) celokupnega ezetimiba (ezetimib + ezetimib glukoronid) za približno 55 %. Zaradi te interakcije je dodatno znižanje holesterola v lipoproteinih z nizko gostoto (holesterol LDL), do katerega naj bi prišlo ob dodajanju zdravila Aterezim holestiraminu, lahko manjše (glejte poglavje 4.2).

Ciklosporin: V študiji pri osmih bolnikih po presaditvi ledvic, s kreatininskim očistkom > 50 ml/min, ki so ves čas prejeli nespremenjen odmerek ciklosporina, se je povprečna AUC za celokupni ezetimib po enkratnem 10 mg odmerku ezetimiba povečala 3,4-krat (razpon od 2,3- do 7,9-krat) v primerjavi z zdravo kontrolno skupino iz druge študije, ki je prejela samo ezetimib (n = 17). V neki drugi študiji se je pri bolniku po presaditvi ledvic, s hudo okvaro ledvične funkcije, ki je jemal ciklosporin in številna druga zdravila, pojavila 12-krat večja izpostavljenost celokupnemu ezetimibu kot pri pripadajočih kontrolah, ki so prejele samo ezetimib. V navzkrižni študiji z dvema obdobjema, v kateri je sodelovalo dvanajst zdravih preiskovancev, je pri osem dnevnem zdravljenju z ezetimibom 20 mg dnevno in z enim odmerkom 100 mg ciklosporina, sedmi dan zdravljenja prišlo do povprečno 15 % povečanja AUC ciklosporina (razpon od 10 % zmanjšanja do 51 % povečanja) v primerjavi z dajanjem samo ciklosporina v enkratnem 100 mg odmerku. Nadzorovanih študij o vplivu sočasnega jemanja ezetimiba na izpostavljenost ciklosporinu pri bolnikih s presajeno ledvico niso opravili. V primeru zdravljenja s ciklosporinom je potrebna previdnost ob uvedbi zdravila Aterezim. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Aterezim in ciklosporin, je treba spremljati koncentracije ciklosporina (glejte poglavje 4.4).

Fibrati: Pri sočasnem jemanju ezetimiba s fenofibratom oz. gemfibrozilom so se koncentracije celokupnega ezetimiba rahlo povečale (za približno 1,5- oz. 1,7-krat). Čeprav ta povečanja niso klinično pomembna, sočasno jemanje zdravila Aterezim s fibrati ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

Atorvastatin

Zaviralci CYP3A4: Ugotovili so, da močni zaviralci CYP3A4 znatno povečajo koncentracije atorvastatina (glejte preglednico 1 in specifične informacije o učinkovinah spodaj). Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ciklosporina, telitromicina, klaritromicina, delavirdina, stiripentola, ketokonazola, vorikonazola, itraconazola, posakonazola, nekaterih protivirusnih zdravil, ki se uporabljajo pri zdravljenju HCV (npr. elbasvirja/grazoprevirja), in zaviralcev proteaze HIV, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem itd.) se je treba, če je mogoče, izogibati. Če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, je treba razmisliti o zmanjšanju začetnih in največjih odmerkov zdravila Aterezim. Priporočljivo je ustrezno klinično spremljanje teh bolnikov (glejte preglednico 1).

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zmerno močni zaviralci CYP3A4 (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil in flukonazol) lahko povečajo koncentracije atorvastatina v plazmi (glejte preglednico 1). Pri uporabi eritromicina v kombinaciji s statini so opazili povečano tveganje za miopatijo. Študij o medsebojnem delovanju zdravil, ki bi ovrednotile učinke amjodaronu ali verapamilu na atorvastatin, ni. Znano je, da tako amjodaron kot verapamil zavirata delovanje CYP3A4, zato bi njuna sočasna uporaba z zdravilom Aterezim lahko povečala izpostavljenost atorvastatinu. Kadar zdravilo Aterezim uporabljamo skupaj z zmerno močnimi zaviralci CYP3A4, je treba razmisliti o manjšem največjem odmerku zdravila Aterezim, priporočljivo je ustrezno klinično spremljanje bolnika. Bolnika je priporočljivo ustrezno klinično spremljati po začetku dajanja zaviralca ali po prilagoditvi odmerkov.

Zaviralci proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP): Sočasno zdravljenje z zdravili, ki so zaviralci BCRP (npr. elbasvirjem in grazoprevirjem), lahko poveča koncentracijo atorvastatina v plazmi in poveča tveganje za miopatijo, zato je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka atorvastatina glede na predpisani odmerek. Sočasno dajanje elbasvirja in grazoprevirja z atorvastatinom za 1,9-krat poveča koncentracijo atorvastatina v plazmi (glejte preglednico 1), zato odmerek zdravila Aterezim pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir, ne sme preseči 10 mg/20 mg na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Induktorji citokroma P450 3A4: Sočasna uporaba atorvastatina in induktorjev citokroma P450 3A4 (npr. efavirenza, rifampicina, šentjanževke) lahko privede do različnih zmanjšanj koncentracije atorvastatina v plazmi. Zaradi dvojnega mehanizma delovanja rifampicina (indukcija citokroma P450 3A4 in zaviranje privzema prenašalca OATP1B1 v hepatocitih) se priporoča sočasna uporaba zdravila Aterezim z rifampicinom, saj je, kadar so dajali atorvastatin z zamikom po zaužitju rifampicina, prišlo do pomembnega zmanjšanja koncentracij atorvastatina v plazmi. Ker učinek rifampicina na koncentracije atorvastatina v hepatocitih ni znan, ga je treba pri bolniku, kadar se sočasni uporabi ne moremo izogniti, skrbno spremljati.

Zaviralci prenašalcev: Zaviralci prenašalcev (npr. ciklosporin) lahko povečajo sistemsko izpostavljenost atorvastatinu (glejte preglednico 1). Učinek zaviranja prenašalca jetrnega privzema na koncentracije atorvastatina v hepatocitih ni znan. Če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, je priporočljivo zmanjšati odmerke zdravila Aterezim in klinično spremljati učinkovitost (glejte preglednico 1).

Gemfibrozil in derivati fibrinske kisline: Jemanje samih fibratov je občasno povezano z neželenimi učinki na mišice, vključno z rabdomiolizo. Tveganje za pojav teh dogodkov se lahko pri sočasnem jemanju derivatov fibrinske kisline in atorvastatina poveča.

Ezetimib: Jemanje samega ezetimiba je občasno povezano z neželenimi učinki na mišice, vključno z rabdomiolizo. Tveganje za pojav teh dogodkov se lahko pri sočasnem jemanju ezetimiba in atorvastatina poveča. Priporočljivo je ustrezno klinično spremljanje teh bolnikov.

Holestipol: Koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi so bile zmanjšane (za približno 25 %), kadar so bolniki sočasno z atorvastatinom jemali holestipol. Vendar je bil učinek na lipide pri sočasnem jemanju atorvastatina in holestipola večji kot takrat, ko so bolniku dajali samo enega ali drugega.

Fusidna kislina: Sočasna uporaba sistemske fusidne kisline in statinov lahko zveča tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem medsebojnega delovanja (bodisi farmakodinamičnega bodisi farmakokinetičnega ali obeh) še ni znan. Pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo zdravil, so poročali o rabdomiolizi (vključno z nekaj smrtnimi primeri).

Če je potrebno sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, je treba zdravljenje z atorvastatinom v času trajanja zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Glejte tudi poglavje 4.4.

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Kolhicin: Čeprav študij medsebojnega delovanja atorvastatina in kolhicina niso opravili, so pri sočasni uporabi atorvastatina in kolhicina poročali o primerih miopatije. Zato je ob sočasni uporabi atorvastatina in kolhicina potrebna previdnost.

Daptomicin: Tveganje za miopatijo in/ali rhabdomiolizo se lahko poveča pri sočasnem jemanju zaviralcev HMG-CoA reduktaze in daptomicina. Pri bolnikih, ki jemljejo daptomicin, je treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Aterezim, razen če koristi sočasne uporabe odtehtajo tveganje (glejte poglavje 4.4).

Boceprevir: Pri sočasni uporabi z boceprevirjem se je izpostavljenost atorvastatinu povečala. Kadar je potrebna sočasna uporaba z zdravilom Aterezim, je treba razmisliti o uvedbi zdravljenja z najmanjšim možnim odmerkom zdravila Aterezim in titraciji do želenega kliničnega učinka, ob hkratnem spremljanju zaradi varnosti. Pri tem dnevni odmerek ne sme preseči 10 mg/20 mg. Pri bolnikih, ki trenutno jemljejo zdravilo Aterezim, odmerek zdravila Aterezim med sočasno uporabo boceprevirja ne sme preseči 10 mg/20 mg na dan.

Učinki zdravila Aterezim na farmakokinetiko drugih zdravil

Ezetimib

V predkliničnih študijah se je pokazalo, da ezetimib ne inducira encimov citokroma P450 za presnovo zdravil. Med ezetimibom in zdravili, ki jih presnavljajo citokromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 in 3A4 ali N-acetiltransferaza, niso ugotovili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Antikoagulant: Sočasno jemanje ezetimiba (10 mg enkrat na dan) ni imelo pomembnega vpliva na biološko uporabnost varfarina in na protrombinski čas v študiji pri dvanajstih zdravih odraslih moških. S tržišča pa so poročali o povečanih vrednostih INR (*International Normalised Ratio* – mednarodno umerjeno razmerje) pri bolnikih, pri katerih so ezetimib dodali varfarinu ali fluindionu. Če zdravilo Aterezim dodamo varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati vrednost INR (glejte poglavje 4.4).

Atorvastatin

Digoksin: Pri bolnikih, ki so dobili večkratne odmerke digoksina in 10 mg atorvastatina, so se koncentracije digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja rahlo povečale. Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno spremljati.

Peroralni kontraceptivi: Sočasno jemanje atorvastatina s peroralnimi kontraceptivi je povečalo koncentracijo noretindrona in etinilestradiola v plazmi.

Varfarin: V klinični študiji z bolniki, ki so se kronično zdravili z varfarinom, je sočasna uporaba 80 mg atorvastatina na dan v prvih 4 dneh povzročila majhno zmanjšanje protrombinskega časa, približno za 1,7 sekunde. Po 15 dneh zdravljenja z atorvastatinom se je vrednost protrombinskega časa normalizirala. Čeprav je bilo klinično pomembno antikoagulantno medsebojno delovanje opaženo le v izjemno redkih primerih, je treba bolnikom, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, pred začetkom uporabe zdravila Aterezim izmeriti protrombinski čas, nato pa to dovolj pogosto ponoviti še v začetnih fazah zdravljenja, da se prepričamo, da ni prišlo do pomembne spremembe protrombinskega časa. Ko se protrombinski čas stabilizira, se ga lahko spremlja v presledkih, ki so priporočeni za bolnike, zdravljene s kumarinskimi antikoagulantmi. Če se odmerek zdravila Aterezim spremeni ali če atorvastatin ukinemo, je treba celoten postopek ponoviti. Pri bolnikih, ki se zdravijo z atorvastatinom, vendar pa ne jemljejo antikoagulantov, niso opazili krvavitev ali sprememb protrombinskega časa.

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Preglednica 1: Učinek sočasno uporabljenih zdravil na farmakokinetiko atorvastatina

Sočasno uporabljeno zdravilo in režim odmerjanja	atorvastatin		Aterezim
	odmerek (mg)	sprememba AUC ^{&}	klinično priporočilo [#]
tipranavir 500 mg dvakrat na dan / ritonavir 200 mg dvakrat na dan, 8 dni (od dneva 14 do 21)	40 mg na dan 1, 10 mg na dan 20	9,4-kratno ↑	Če je potrebna sočasna uporaba zdravila Aterezim, odmerek ne sme biti večji kot 10 mg/10 mg zdravila Aterezim na dan. Priporočeno je klinično spremljanje teh bolnikov.
ciklosporin 5,2 mg/kg na dan, vzdrževani odmerek	10 mg enkrat na dan, 28 dni	8,7-kratno ↑	
lopinavir 400 mg dvakrat na dan / ritonavir 100 mg dvakrat na dan, 14 dni	20 mg enkrat na dan, 4 dni	5,9-kratno ↑	Če je potrebna sočasna uporaba zdravila Aterezim, so priporočeni manjši vzdrževalni odmerki zdravila Aterezim. Pri odmerkih zdravila Aterezim, ki so večji kot 10 mg/20 mg, je priporočeno klinično spremljanje teh bolnikov.
klaritromicin 500 mg dvakrat na dan, 9 dni	80 mg enkrat na dan, 8 dni	4,4-kratno ↑	
sakvinavir 400 mg dvakrat na dan / ritonavir (300 mg dvakrat na dan od dneva 5–7, povečati do 400 mg dvakrat na dan na dan 8), od dneva 5–18, 30 min po odmerku atorvastatina	40 mg enkrat na dan, 4 dni	3,9-kratno ↑	Če je potrebna sočasna uporaba zdravila Aterezim, so priporočeni manjši vzdrževalni odmerki zdravila Aterezim. Pri odmerkih zdravila Aterezim, ki so večji kot 10 mg/40 mg, je priporočeno klinično spremljanje teh bolnikov
darunavir 300 mg dvakrat na dan / ritonavir 100 mg dvakrat na dan, 9 dni	10 mg enkrat na dan, 4 dni	3,3-kratno ↑	
itrakonazol 200 mg enkrat na dan, 4 dni	40 mg, enkratni odmerek	3,3-kratno ↑	
fosamprenavir 700 mg dvakrat na dan / ritonavir 100 mg dvakrat na dan, 14 dni	10 mg enkrat na dan, 4 dni	2,5-kratno ↑	
fosamprenavir 1400 mg dvakrat na dan, 14 dni	10 mg enkrat na dan, 4 dni	2,3-kratno ↑	
nelfinavir 1250 mg dvakrat na dan, 14 dni	10 mg enkrat na dan, 28 dni	1,7-kratno ↑ [^]	Ni posebnega priporočila.
grenivkin sok, 240 ml enkrat na dan*	40 mg, enkratni odmerek	37 % ↑	Sočasno jemanje zdravila Aterezim in pitje velikih količin grenivkega soka ni priporočeno.
diltiazem 240 mg enkrat na dan, 28 dni	40 mg, enkratni odmerek	51 % ↑	Po začetku zdravljenja ali po prilagoditvi odmerka diltiazema je priporočeno klinično spremljanje teh bolnikov.

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Sočasno uporabljeno zdravilo in režim odmerjanja	atorvastatin		Aterezim
	odmerek (mg)	sprememba AUC ^{&}	klinično priporočilo [#]
eritromicin 500 mg štirikrat na dan, 7 dni	10 mg, enkratni odmerek	33 % ↑ [^]	Manjši največji odmerek, priporočeno je klinično spremljanje teh bolnikov.
amlodipin 10 mg, enkratni odmerek	80 mg, enkratni odmerek	18 % ↑	Ni posebnega priporočila.
cimetidin 300 mg štirikrat na dan, 2 tedna	10 mg enkrat na dan, 4 tedne	manj kot 1 % ↓ [^]	Ni posebnega priporočila.
antacidna suspenzija magnezijevih in aluminijevih hidroksidov, 30 ml štirikrat na dan, 2 tedna	10 mg enkrat na dan, 4 tedne	35 % ↓ [^]	Ni posebnega priporočila.
efavirenz 600 mg enkrat na dan, 14 dni	10 mg, 3 dni	41 % ↓	Ni posebnega priporočila.
rifampicin 600 mg enkrat na dan, 7 dni (sočasna uporaba)	40 mg, enkratni odmerek	30 % ↑	Če se sočasni uporabi zdravila Aterezim in rifampicina ne da izogniti, je priporočeno klinično spremljanje teh bolnikov.
rifampicin 600 mg enkrat na dan, 5 dni (ločeni odmerki)	40 mg, enkratni odmerek	80 % ↓	
gemfibrozil 600 mg dvakrat na dan, 7 dni	40 mg, enkratni odmerek	35 % ↑	Ni priporočeno.
fenofibrat 160 mg enkrat na dan, 7 dni	40 mg, enkratni odmerek	3 % ↑	Ni priporočeno.
boceprevir 800 mg trikrat na dan, 7 dni	40 mg, enkratni odmerek	2,3-kratno ↑	Priporočljiv je manjši začetni odmerek in klinično spremljanje bolnikov. Med sočasno uporabo z boceprevirjem odmerek zdravila Aterezim ne sme preseči 10 mg/20 mg na dan.
elbasvir 50 mg enkrat dnevno/ grazoprevir 200 mg enkrat dnevno, 13 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,94-kratno ↑	Med sočasno uporabo z zdravili, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir, odmerek zdravila Aterezim ne sme preseči 10 mg/20 mg na dan.
glekaprevir 400 mg enkrat dnevno/ pibrentasvir 120 mg enkrat dnevno, 7 dni	10 mg enkrat dnevno, 7 dni	8,3-kratno ↑	Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo glekaprevir ali pibrentasvir je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

[&] Podatki, podani kot x-kratna sprememba, predstavljajo enostavno razmerje med sočasno uporabo in uporabo samega atorvastatina (npr. 1-kratno = ni spremembe). Podatki, podani kot % sprememba, predstavljajo % razliko v primerjavi z uporabo samega atorvastatina (npr. 0 % = ni spremembe).

[#] Glejte poglavji 4.4 in 4.5 za klinični pomen.

^{*} Vsebuje eno sestavino ali več sestavin, ki zavirajo encim CYP3A4 in lahko povečajo plazemske koncentracije zdravil, ki jih presnavlja encim CYP3A4. Vnos enega 240 ml kozarca grenivkega soka je zmanjšal AUC aktivnega ortohidroksi presnovka za 20,4 %. Velike količine grenivkega soka (več kot 1,2 l na dan, 5 dni) so zvečale AUC atorvastatina za 2,5-krat in AUC aktivnih presnovkov (atorvastatin in presnovki).

[^] Skupna ekvivalentna aktivnost atorvastatina.

Povečanje je prikazano kot "↑", zmanjšanje pa kot "↓".

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Preglednica 2: Učinek atorvastatina na farmakokinetiko zdravil, ki se uporabljajo sočasno

Režim odmerjanja atorvastatina	sočasno uporabljeno zdravilo		Aterezim
	zdravilo/odmerek (mg)	sprememba AUC ^{&} (mg)	klinično priporočilo
80 mg enkrat dnevno, 10 dni	digoksin 0,25 mg enkrat dnevno, 20 dni	15 % ↑	Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno spremljati.
40 mg enkrat dnevno, 22 dni	peroralni kontraceptivi enkrat dnevno, 2 meseca - noretindron 1 mg - etinilestradiol 35 µg	28 % ↑ 19 % ↑	Ni posebnih priporočil.
80 mg enkrat dnevno, 15 dni	* fenazon 600 mg, enkratni odmerek	3 % ↑	Ni posebnih priporočil.
10mg enkrat na dan, 4 dni	fosamprenavir 1400 mg dvakrat na dan, 14 dni	27 % ↓	Ni posebnih priporočil.

[&] Podatki, podani kot % sprememba, predstavljajo % razliko v primerjavi z uporabo samega atorvastatina (npr. 0 % = ni spremembe).

* Sočasna uporaba večkratnih odmerkov atorvastatina in fenazona ima malo ali nič zaznavnih učinkov na očistek fenazona.

Povečanje je prikazano kot "↑", zmanjšanje pa kot "↓".

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito (glejte poglavje 4.3).

Nosečnost

Ateroskleroza je kroničen proces, zato bi prekinitev jemanja hipolipemikov med nosečnostjo praviloma morala imeti le majhen vpliv na dolgoročno tveganje, povezano s primarno hiperholesterolemijo.

Aterezim

Zdravilo Aterezim je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Kliničnih podatkov o uporabi zdravila Aterezim med nosečnostjo ni. Zdravilo Aterezim se ne sme uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah, ki nameravajo zanositi ali sumijo, da so noseče. Zdravljenje z zdravilom Aterezim je treba začasno prekiniti med nosečnostjo ali dokler ni potrjeno, da ženska ni noseča (glejte poglavje 4.3).

Sočasno dajanje ezetimiba in atorvastatina pri brejih podganah je pokazalo, da je v skupini z velikimi odmerki ezetimiba/atorvastatina prišlo do povečanja skeletne variacije »zmanjšana osifikacija segmentov prsnice«, povezane s testnim zdravilom. To je lahko povezano z opaženim zmanjšanjem telesne mase ploda. Pri brejih kuncih so opazili nizko pojavnost skeletnih deformacij (zraščeni segmenti prsnice, zraščena repna vretenca in asimetrična variacija segmentov prsnice).

Atorvastatin

Varnost pri nosečnicah ni dokazana. Pri nosečnicah niso izvedli nobenega nadzorovanega kliničnega preizkušanja z atorvastatinom. Redko so poročali o prirojenih anomalijah po intrauterini izpostavljenosti zaviralcem reduktaze HMG-CoA. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravljenje matere z atorvastatinom lahko pri plodu zniža nivo mevalonata, ki je prekursor biosinteze holesterola.

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Ezetimib

Ni kliničnih podatkov o uporabi ezetimiba pri nosečnicah. Študije na živalih, kjer so preizkušali samostojno uporabo ezetimiba, niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka in ploda, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Zdravilo Aterezim je kontraindicirano med dojenjem. Ker lahko pride do resnih neželenih učinkov, ženske, ki jemljejo zdravilo Aterezim, ne smejo dojiti svojih otrok. Študije na podganah so pokazale, da ezetimib prehaja v materino mleko. Pri podganah je koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi podobna kot v mleku. Ni znano, ali učinkovini zdravila Aterezim prehajata v materino mleko pri človeku (glejte poglavje 4.3.).

Plodnost

Študij o vplivu zdravila Aterezim na plodnost niso izvedli.

Atorvastatin

Študije na živalih so pokazale, da atorvastatin ni vplival na plodnost samcev ali samic.

Ezetimib

Ezetimib ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Aterezim ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji ali upravljanju strojev pa je treba upoštevati, da so poročali o omotici.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravljenja s kombinacijo ezetimib/atorvastatin (ali sočasnega jemanja ezetimiba in atorvastatina, ki je enakovredno kombinaciji ezetimib/atorvastatin) so v sedmih kliničnih preizkušanjih preučevali pri več kot 2400 bolnikih.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah s kombinacijo ezetimib/atorvastatin (ali s sočasnim jemanjem ezetimiba in atorvastatina, ki je enakovredno kombinaciji ezetimib/atorvastatin), z ezetimibom ali z atorvastatinom, ali o katerih so poročali pri uporabi kombinacije ezetimib/atorvastatin, ezetimiba ali atorvastatina v obdobju trženja, so navedeni v tabeli 3. Te reakcije so predstavljene po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3: Neželeni učinki

Organski sistem pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	
občasni	pljučnica
neznana pogostnost	nazofaringitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
neznana pogostnost	trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
PI Text083386_1	- Updated: Page 15 of 30

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

neznana pogostnost	preobčutljivost, vključno z anafilaksijo, angioedemom, izpuščajem in koprivnico
Presnovne in prehranske motnje	
neznana pogostnost	zmanjšan apetit; anoreksija; hiperglikemija; hipoglikemija
Psihiatrične motnje	
občasni	depresija; nespečnost; motnje spanja
neznana pogostnost	nočne more
Bolezni živčevja	
občasni	omotica; disgevizija; glavobol; parestezija
neznana pogostnost	hipestezija; amnezija; periferna nevropatija; miastenija gravis
Očesne bolezni	
neznana pogostnost	zamegljen vid; motnje vida; očesna miastenija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
neznana pogostnost	tinitus; izguba sluha
Srčne bolezni	
občasni	sinusna bradikardija
Žilne bolezni	
občasni	vročinski oblivi
neznana pogostnost	hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	dispneja
neznana pogostnost	kašelj; faringo-laringealna bolečina; epistaksa
Bolezni prebavil	
pogosti	driska
občasni	neprijeten občutek v trebuhu; napihnjen trebuh; bolečina v trebuhu; bolečine v spodnjem in zgornjem delu trebuha; zaprtje; dispepsija; flatulenca; pogosto odvajanje blata; gastritis; navzea; neprijeten občutek v želodcu
neznana pogostnost	pankreatitis; gastroezofagalna refluksna bolezen; spahovanje; bruhanje; suha usta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
neznana pogostnost	hepatitis; holelitiaza; holecistitis; holestaza; jetrna odpoved s smrtnim izidom in brez smrtnega izida
Bolezni kože in podkožja	
občasni	akne; urtikarija
neznana pogostnost	alopecija; kožni izpuščaj; pruritus; multiformni eritem; angioedem; bulozni izpuščaji, vključno z multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti	mialgija
občasni	artralgija; bolečine v hrbtu; mišična utrujenost; mišični krči; šibkost mišic; bolečine v okončini

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

neznana pogostnost	miopatija/rabdomioliza; ruptura mišice; tendinopatija, občasno z zapletom pretrganja tetive; bolečine v vratu; oteklost sklepov; miozitis; sindrom, podoben lupusu; imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija (glejte poglavje 4.4)
Motnje reprodukcije in dojk	
neznana pogostnost	ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
občasni	astenija; utrujenost; slabo počutje; edem
neznana pogostnost	bolečine v prsih; bolečine; periferni edemi; pireksija
Preiskave	
občasni	zvišane vrednosti ALT in/ali AST; zvišana vrednost alkalne fosfataze; zvišana vrednost kreatin kinaze v krvi; zvišana vrednost gama-glutamilttransferaze; zvišana vrednost jetrnih encimov; nenormalne vrednosti jetrnih testov; povečanje telesne mase
neznana pogostnost	pozitiven izvid belih krvnih celic v urinu

Laboratorijske vrednosti

V nadzorovanih kliničnih preizkušanjih je bila pojavnost klinično pomembnih zvišanj serumskih transaminaz (ALT in/ali AST $\geq 3 \times$ ZMN, zaporedno) pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo ezetimib/atorvastatin, 0,6 %. Ta zvišanja so bila na splošno asimptomatska, niso bila povezana s holestazo, ravni transaminaz pa so se spontano ali po prekinitvi zdravljenja vrnile na prvotno raven (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih dogodkih:

- spolna disfunkcija,
- izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4),
- sladkorna bolezen: pogostnost je odvisna od prisotnosti dejavnikov tveganja (vrednost glukoze na tešče $\geq 5,6$ mmol/l, ITM > 30 kg/m², povečana koncentracija trigliceridov, hipertenzija v anamnezi).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Aterezim

V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno simptomatsko in podporno zdravljenje. Narediti je treba laboratorijske preiskave delovanja jeter in spremljati raven CK v serumu.

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Ezetimib

V kliničnih študijah je 15 zdravih oseb, ki so do 14 dni prejemale 50 mg ezetimiba na dan, in 18 bolnikov s primarno hiperlipidemijo, ki so do 56 dni prejemale 40 mg ezetimiba na dan, zdravljenje na splošno dobro prenašalo. Poročali so o nekaj primerih prevelikega odmerjanja. Večina jih ni bila povezana z neželenimi dogodki. Neželeni učinki, o katerih so poročali, niso bili resni. V študijah na živalih toksičnosti pri enkratnih peroralnih odmerkih 5000 mg/kg ezetimiba pri podganah in miših ter 3000 mg/kg ezetimiba pri psih niso opazili.

Atorvastatin

Ker se atorvastatin obsežno veže na beljakovine v plazmi, ni pričakovati, da bi hemodializa pomembno povečala njegov očistek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, kombinacije različnih zdravil za spreminjanje ravni serumskih lipidov, oznaka ATC: C10BA05.

Kombinacija ezetimib/atorvastatin je zdravilo za zmanjšanje ravni serumskih lipidov, ki selektivno zavira absorpcijo holesterola in sorodnih rastlinskih sterolov v črevesju ter zavira endogeno sintezo holesterola.

Mehanizem delovanja

Ezetimib/atorvastatin

Izvor holesterola v plazmi sta absorpcija v črevesju in endogena sinteza. Kombinacija ezetimib/atorvastatin vsebuje ezetimib in atorvastatin, dve učinkovini za znižanje ravni lipidov s komplementarnima mehanizmoma delovanja. Kombinacija ezetimib/atorvastatin znižuje zvišan celokupni holesterol, holesterol LDL, apolipoprotein B (Apo B), trigliceride (TG) ter holesterol, ki se ne nahaja v lipoproteinih z veliko gostoto (holesterol ne-HDL), povečuje pa holesterol v lipoproteinih velike gostote (holesterol HDL) in sicer z zaviranjem tako absorpcije kot tudi sinteze holesterola.

Ezetimib

Ezetimib zavira absorpcijo holesterola v črevesju. Ezetimib je za peroralno uporabo in ima mehanizem delovanja, ki se razlikuje od drugih skupin zdravil za zmanjšanje ravni holesterola (npr. statinov, adsorbentov žolčnih kislin [smol], derivatov fibrične kisline in rastlinskih stanolov). Tarčna molekula ezetimiba je sterolni prenašalec *Niemann-Pick C1-Like 1* (NPC1L1), ki je odgovoren za privzem holesterola in fitosterolov v črevesju.

Ezetimib se razporedi v apikalnih delih celic sluznice tankega črevesja in zavira absorpcijo holesterola, kar zmanjša prenos črevesnega holesterola v jetra; statini zmanjšajo sintezo holesterola v jetrih in ta dva različna mehanizma skupaj prispevata h komplementarnemu zmanjšanju holesterola. V 2-tedenski klinični študiji pri 18 bolnikih s hiperholesterolemijo je ezetimib v primerjavi s placebom zmanjšal absorpcijo holesterola v črevesju za 54 %.

Izvedli so vrsto predkliničnih študij, da bi določili selektivnost ezetimiba pri zaviranju absorpcije holesterola. Ezetimib je zaviral absorpcijo [¹⁴C]-holesterola, ne da bi pri tem vplival na absorpcijo trigliceridov, maščobnih kislin, žolčnih kislin, progesterona, etinilestradiola ali v maščobi topnih vitaminov A in D.

Atorvastatin

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Atorvastatin je selektivni kompetitivni zaviralec reduktaze HMG-CoA, encima, ki omejuje hitrost pretvorbe 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koencima A v mevalonat, ki je predhodnik sterolov, vključno s holesterolom. Jetra trigliceride in holesterol vgradijo v lipoproteine zelo majhne gostote (VLDL) in jih sprostijo v plazmo, s katero pridejo v periferna tkiva. Lipoproteini majhne gostote (LDL) nastanejo iz VLDL. Razgradijo se predvsem prek receptorja z veliko afiniteto za LDL (receptor LDL).

Atorvastatin zniža koncentracijo holesterola v plazmi in lipoproteinov v serumu, tako da zavira reduktazo HMG-CoA in posledično zavira biosintezo holesterola v jetrih. Poveča tudi število jetrnih receptorjev LDL na površini celic in s tem privzem in razgradnjo LDL.

Atorvastatin zmanjša nastajanje LDL in število delcev LDL v obtoku. Poleg tega močno in dolgotrajno poveča aktivnost receptorjev LDL, kar ugodno vpliva na kakovost krožečih delcev LDL v obtoku. Atorvastatin učinkovito zniža raven holesterola LDL pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, se pravi v populaciji, ki se po navadi ne odzove na zdravljenje s hipolipemičnimi zdravili.

V študijah odzivanja na odmerjanje je atorvastatin zmanjšal koncentracijo celokupnega holesterola (za 30–46 %), holesterola LDL (za 41–61 %), apolipoproteina B (za 34–50 %) in trigliceridov (za 14–33 %), obenem pa različno močno zvišal holesterol HDL in apolipoprotein A₁. To velja za bolnike s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, za bolnike z nedružinsko hiperholesterolemijo in mešano hiperlipidemijo, vključno z bolniki, ki imajo od insulina neodvisno sladkorno bolezen.

Klinična učinkovitost in varnost

V nadzorovanih kliničnih študijah je kombinacija ezetimib/atorvastatin pomembno znižala celokupni holesterol, holesterol LDL, Apo B in TG ter zvišala holesterol HDL pri bolnikih s hiperholesterolemijo.

Primarna hiperholesterolemija

V s placebom nadzorovani študiji je 628 bolnikov s hiperlipidemijo do 12 tednov naključno prejelo placebo, ezetimib (10 mg), atorvastatin (10 mg, 20 mg, 40 mg ali 80 mg) ali ezetimib skupaj z atorvastatinom, kar je enakovredno kombinaciji ezetimib/atorvastatin (10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg in 10 mg/80 mg).

Bolnike, ki so prejeli vse odmerke kombinacije ezetimib/atorvastatin, so primerjali s tistimi, ki so prejeli vse odmerke atorvastatina. Kombinacija ezetimib/atorvastatin je znižala celokupni holesterol, holesterol LDL, Apo B, TG in holesterol ne-HDL ter zvišala holesterol HDL znatno bolj kot sam atorvastatin. (Glejte preglednico 4.)

Preglednica 4: Odziv na kombinacijo ezetimib/atorvastatin pri bolnikih s primarno hiperlipidemijo (srednja^a odstotna sprememba glede na nezdravljeno izhodiščno vrednost^b pri 12. tednih)

Zdravljenje (dnevni odmerki)	N	celokupni holesterol	holesterol LDL	Apo B	TG ^a	holesterol HDL	holesterol ne-HDL
združeni podatki (vsi odmerki kombinacije ezetimib/atorvastatin)	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
združeni podatki (vsi odmerki atorvastatina) ^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

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

ezetimib/atorvastatin po odmerkih							
10 mg/10 mg	65	-38	-53	-43	-31	+9	-49
10 mg/20 mg	62	-39	-54	-44	-30	+9	-50
10 mg/40 mg	65	-42	-56	-45	-34	+5	-52
10 mg/80 mg	63	-46	-61	-50	-40	+7	-58
atorvastatin po odmerkih							
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 Za trigliceride, srednja odstotna sprememba glede na izhodiščno vrednost.

^b Izhodiščna vrednost – brez zdravila za zniževanje lipidov.

^c Vsi odmerki kombinacije ezetimib/atorvastatin (10 mg/10 mg–10 mg/80 mg) so, v primerjavi z vsemi odmerki atorvastatina (10 mg–80 mg), pomembno znižali celokupni holesterol, holesterol LDL, Apo B, TG in holesterol ne-HDL ter pomembno zvišali holesterol HDL.

V nadzorovani študiji TEMPO, v kateri so pri bolnikih s hiperholesterolemijo primerjali povečanje odmerka atorvastatina z dodatkom ezetimiba atorvastatinu, je 184 bolnikov s koncentracijo holesterola LDL med ≥ 2.6 mmol/l in ≤ 4.1 mmol/l in s srednjim tveganjem za pojav koronarne bolezni srca prejelo 20 mg atorvastatina najmanj 4 tedne pred randomizacijo. Bolniki, ki jim koncentracija holesterola LDL ni padla pod 2,6 mmol/l, so 6 tednov naključno prejeli ezetimib skupaj z atorvastatinom (enakovredno kombinaciji ezetimib/atorvastatin 10 mg/20 mg) ali 40 mg atorvastatina.

Kombinacija ezetimib/atorvastatin 10 mg/20 mg je bila pri nadaljnjem znižanju celokupnega holesterola (-20 % v primerjavi z -7 %), holesterola LDL (-31 % v primerjavi z -11 %), Apo B (-21 % v primerjavi z -8 %) in holesterola ne-HDL (-27 % v primerjavi z -10 %) znatno učinkovitejša od podvojitve odmerka atorvastatina na 40 mg. Rezultati za holesterol HDL in TG se med obema zdravljenima skupinama niso znatno razlikovali. Poleg tega je znatno več bolnikov, ki so prejeli kombinacijo ezetimib/atorvastatin 10 mg/20 mg, doseglo znižanje koncentracije holesterola LDL pod 2,6 mmol/l v primerjavi s tistimi, ki so prejeli 40 mg atorvastatina (84 % v primerjavi z 49 %).

V nadzorovani študiji EZ-PATH, v kateri so pri bolnikih s hiperholesterolemijo primerjali dodatek ezetimiba atorvastatinu s povečanjem odmerka atorvastatina z vidika doseganja nižje ciljne koncentracije holesterola LDL, je 556 bolnikov z visokim tveganjem za srčno-žilne bolezni in s koncentracijo holesterola LDL med $\geq 1,8$ mmol/l in $\leq 4,1$ mmol/l prejelo 40 mg atorvastatina najmanj 4 tedne pred randomizacijo. Bolniki, ki jim koncentracija holesterola LDL ni padla pod 1,8 mmol/l, so 6 tednov naključno prejeli ezetimib skupaj z atorvastatinom (enakovredno kombinaciji ezetimib/atorvastatin 10 mg/40 mg) ali 80 mg atorvastatina.

Kombinacija ezetimib/atorvastatin 10 mg/40 mg je bila pri nadaljnjem znižanju celokupnega holesterola (-17 % v primerjavi z -7 %), holesterola LDL (-27 % v primerjavi z -11 %), Apo B (-18 % v primerjavi z -8 %), TG (-12 % v primerjavi z -6 %) in holesterola ne-HDL (-23 % v primerjavi z -9 %) znatno učinkovitejša od podvojitve odmerka atorvastatina na 80 mg. Rezultati za holesterol HDL in TG se med obema zdravljenima skupinama niso znatno razlikovali. Poleg tega je znatno več bolnikov, ki so prejeli kombinacijo ezetimib/atorvastatin 10 mg/40 mg, doseglo znižanje koncentracije holesterola LDL pod 1,8 mmol/l v primerjavi s tistimi, ki so prejeli 80 mg atorvastatina (74 % v primerjavi z 32 %).

V s placebom nadzorovani 8-tedenski študiji so 308 bolnikov s hiperholesterolemijo, ki so prejeli atorvastatin in niso dosegli ciljne koncentracije holesterola LDL v skladu z Nacionalnim izobraževalnim programom o holesterolu (NCEP) (ciljna koncentracija holesterola LDL je določena

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

na podlagi izhodiščne vrednosti holesterola LDL in statusa tveganja za koronarno bolezen srca), randomizirali na prejetje bodisi 10 mg ezetimiba bodisi placeba poleg že obstoječega zdravljenja z atorvastatinom.

Med bolniki, ki ob izhodišču niso imeli ciljne koncentracije holesterola LDL (~83 %), je ciljno koncentracijo holesterola LDL doseglo znatno več bolnikov, ki so sočasno z atorvastatinom prejeli ezetimib, kot bolnikov, ki so sočasno z atorvastatinom prejeli placebo (67 % v primerjavi z 19 %). Ezetimib, dodan terapiji z atorvastatinom, je znatno bolj znižal holesterol LDL kot placebo, dodan terapiji z atorvastatinom (25 % v primerjavi s 4 %). Ezetimib, dodan terapiji z atorvastatinom, je tudi pomembno znižal celokupni holesterol, Apo B in TG v primerjavi s placebom, dodanim terapiji z atorvastatinom.

V nadzorovani 12-tedenski dvofazni študiji so 1539 bolnikov z visokim tveganjem za srčno-žilne bolezni, ki so imeli koncentracijo holesterola LDL med 2,6 in 4,1 mmol/l in so jemali 10 mg atorvastatina na dan, randomizirali na prejetje: 20 mg atorvastatina, 10 mg rosuvastatina ali kombinacije ezetimib/atorvastatin 10 mg/10 mg. Po 6 tednih zdravljenja (I. faza) so bolniki, ki so jemali 20 mg atorvastatin in jim ni uspelo doseči koncentracije holesterola LDL, manjše od 2,6 mmol/l, prešli na 40 mg atorvastatina ali kombinacijo ezetimib/atorvastatin 10 mg/20 mg za 6 tednov (II. faza); podobni bolniki, ki so med I. fazo jemali 10 mg rosuvastatina, pa so prešli bodisi na 20 mg rosuvastatina bodisi na kombinacijo ezetimib/atorvastatin 10 mg/20 mg. V preglednici 5 so prikazana znižanja holesterola LDL in primerjave med skupino, ki je prejela kombinacijo ezetimib/atorvastatin, in drugimi preučevanimi skupinami.

Preglednica 5: Odziv na ezetimib/atorvastatin* pri bolnikih z visokim tveganjem in s koncentracijo holesterola LDL med 2,6 in 4,1 mmol/l pri 10 mg atorvastatina na dan ob izhodišču

Zdravljenje	N	Odstotna sprememba glede na izhodiščno vrednost [†]					
		celokupni holesterol	holesterol LDL	Apo B	TG [‡]	holesterol HDL	holesterol ne-HDL
I. faza							
prehod z 10 mg atorvastatina							
ezetimib/atorvastatin							
10 mg/10 mg	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3
20 mg atorvastatina	480	-6,4 [§]	-9,5 [§]	-6,0 [¶]	-3,9	-1,1	-8,1 [§]
10 mg rosuvastatina	939	-7,7 [§]	-13,0 [§]	-6,9 [#]	-1,1	+1,1	-10,6 [§]
II. faza							
prehod z 20 mg atorvastatina							
ezetimib/atorvastatin							
10 mg/20 mg	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
40 mg atorvastatina	124	-3,8 ^b	-6,9 ^b	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 ^b
prehod z 10 mg rosuvastatina							
ezetimib/atorvastatin							
10 mg/20 mg	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
20 mg rosuvastatina	205	-4,5 ^b	-7,5 ^b	-4,1 ^b	-3,2 [§]	+0,8	-6,4 ^b

* Sočasno jemanje ezetimiba in atorvastatina, ki je enakovredno kombinaciji ezetimib/atorvastatin 10 mg/10 mg ali 10 mg/20 mg.

† Ocene M (temeljijo na Huberjevi metodi; 95 % IZ in vrednost p sta bila pridobljena s prilagoditvijo robustnemu regresijskemu modelu s spremenljivkama za zdravljenje in izhodišče).

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

‡ Geometrična sredina odstotnih sprememb trigliceridov glede na izhodiščno vrednost je bila izračunana na podlagi povratne transformacije s potenciranjem srednjih vrednosti najmanjših kvadratov na osnovi modela in izražena kot (geometrična sredina – 1), pomnožena s 100.

§ $p < 0,001$ v primerjavi z ezetimib/atorvastatin 10 mg/10 mg

¶ $p < 0,01$ v primerjavi z ezetimib/atorvastatin 10 mg/10 mg

$p < 0,05$ v primerjavi z ezetimib/atorvastatin 10 mg/10 mg

▷ $p < 0,001$ v primerjavi z ezetimib/atorvastatin 10 mg/20 mg

Ⓑ $p < 0,05$ v primerjavi z ezetimib/atorvastatin 10 mg/20 mg

Preglednica 5 ne vsebuje podatkov o primerjavi učinkov kombinacije ezetimib/atorvastatin 10 mg/10 mg ali 10 mg/20 mg z odmerki, višjimi od 40 mg atorvastatina ali 20 mg rosuvastatina.

V s placebom nadzorovani študiji MIRACL (*Miocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol-Lowering*) so bolniki z akutnim koronarnim sindromom (miokardni infarkt brez zobca Q ali nestabilna angina) naključno prejeli 80 mg atorvastatina na dan ($n = 1538$) ali placebo ($n = 1548$). Zdravljenje so začeli med akutno fazo po sprejemu v bolnišnico in je trajalo 16 tednov. Jemanje 80 mg atorvastatina na dan je za 16 % ($p = 0,048$) zmanjšalo tveganje za sestavljen primarni opazovani dogodek: smrt zaradi katerega koli razloga, miokardni infarkt brez smrtnega izida, uspešno oživljanje po zastoju srca ali angina pectoris z znaki ishemije miokarda, zaradi katere je potrebna hospitalizacija. Razlog za to je bilo predvsem 26 % zmanjšanje števila ponovnih hospitalizacij zaradi angine pectoris z znaki ishemije miokarda ($p = 0,018$).

Zdravilo Aterezim vsebuje atorvastatin. Vpliv 10 mg odmerka atorvastatina na koronarno srčno bolezen s smrtnim izidom in brez njega so ocenili v s placebom nadzorovani študiji ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*) pri 10 305 hipertenzivnih bolnikih, starih od 40 do 80 let, ki so imeli koncentracijo celokupnega holesterola $\leq 6,5$ mmol/l in vsaj tri dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni. Bolnike so spremljali povprečno 3,3 leta. Odmerek 10 mg atorvastatina je značilno ($p < 0,001$) zmanjšal relativno tveganje za: koronarno srčno bolezen s smrtnim izidom in miokardni infarkt brez smrtnega izida, za 36 % (zmanjšanje absolutnega tveganja = 1,1 %); skupno število srčno-žilnih dogodkov in revaskularizacijskih posegov, za 20 % (absolutno zmanjšanje tveganja = 1,9 %); skupno število koronarnih dogodkov, za 29 % (zmanjšanje absolutnega tveganja = 1,4 %).

Vpliv 10 mg odmerka atorvastatina na opazovani dogodek srčno-žilne bolezni so ocenili v s placebom nadzorovani študiji CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) pri 2838 bolnikih, starih od 40 do 75 let, s sladkorno boleznijo tipa 2, z enim ali več dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni, s koncentracijo holesterola LDL $\leq 4,1$ mmol/l in koncentracijo trigliceridov $\leq 6,8$ mmol/l. Bolnike so spremljali povprečno 3,9 leta. Odmerek 10 mg atorvastatina je značilno ($p < 0,05$) zmanjšal: delež večjih srčno-žilnih dogodkov, za 37 % (zmanjšanje absolutnega tveganja = 3,2 %); tveganje za možgansko kap, za 48 % (absolutno zmanjšanje tveganja = 1,3 %); in tveganje za miokardni infarkt, za 42 % (absolutno zmanjšanje tveganja = 1,9 %).

Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov

V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, z zdravilno učinkovino nadzorovani študiji s kombinacijo ezetimib/simvastatin je sodelovalo 18.144 bolnikov, ki so jih vključili v obdobju 10 dni po sprejemu v bolnišnico zaradi akutnega koronarnega sindroma (ACS; bodisi akutni miokardni infarkt [MI] ali nestabilna angina pectoris). Vse bolnike so v razmerju 1 : 1 randomizirali tako, da so prejeli ezetimib/simvastatin v odmerku 10 mg/40 mg ($n = 9067$) ali simvastatin v odmerku 40 mg ($n = 9077$) in so jih spremljali 6,0 let (mediana vrednost).

Povprečna starost bolnikov je bila 63,6 let, 76 % je bilo moških, 84 % je bilo belcev in 27 % je imelo sladkorno bolezen. Povprečna vrednost holesterola LDL ob vključitvi v študijo je bila za tiste, ki so jemali hipolipemična zdravila, 80 mg/dl (2,1 mmol/l) ($n = 6390$), in 101 mg/dl (2,6 mmol/l) za tiste, ki predhodno niso jemali hipolipemičnih zdravil ($n = 11 594$). Pred hospitalizacijo zaradi dogodka ACS

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

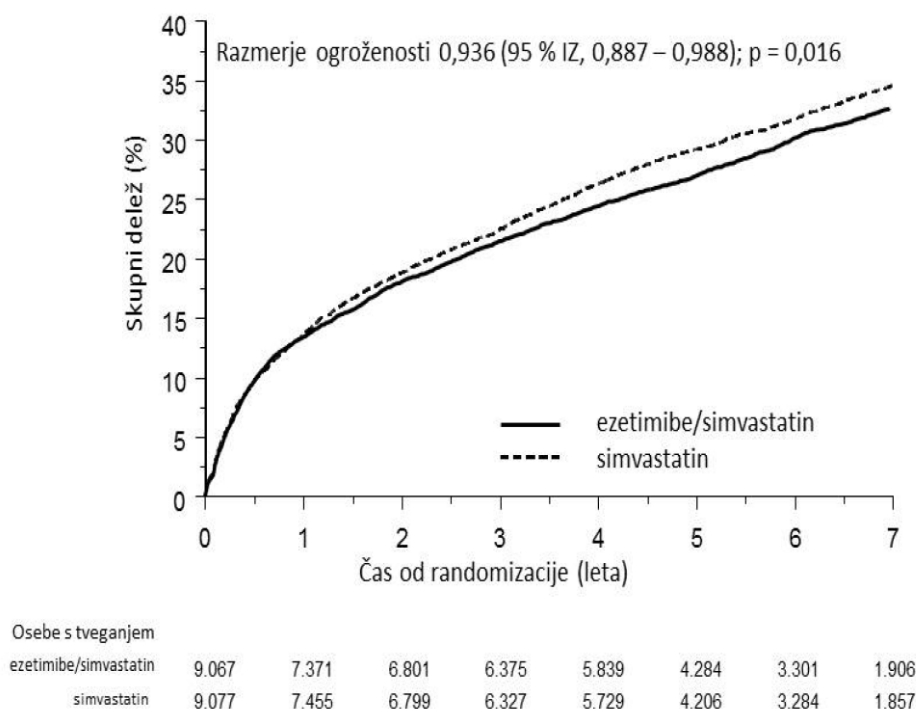
je statine jemalo 34 % bolnikov. Po enem letu je bila pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje, povprečna vrednost holesterola LDL v skupini, ki je prejela zdravilo ezetimib/simvastatin 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l), in v skupini, ki je prejela simvastatin kot samostojno zdravljenje, 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l).

Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen dogodek, ki je obsegal srčno-žilno smrt, večje koronarne dogodke (MCE – *Major Coronary Event*; opredeljen kot miokardni infarkt brez smrtnega izida, dokumentirana nestabilna angina pectoris, ki je zahtevala hospitalizacijo, ali kateri koli koronarni revaskularizacijski poseg, opravljen vsaj 30 dni po naključno dodeljenemu zdravilu) in možgansko kap brez smrtnega izida. Študija je pokazala, da je zdravljenje z zdravilom ezetimib/simvastatin v primerjavi s simvastatinom samim prineslo dodatno korist glede zmanjšanja primarnega sestavljenega opazovanega dogodka, in sicer srčno-žilne smrti, MCE in možganske kapi brez smrtnega izida (relativno zmanjšanje tveganja 6,4 %, $p = 0,016$). Primarni opazovani dogodek se je pojavil pri .572 od 9067 bolnikov (7-letni Kaplan-Meierjev [KM] delež 32,72 %) v skupini z zdravilom ezetimib/simvastatin in pri 2.742 od 9077 bolnikov (7-letni KM delež 34,67 %) v skupini s simvastatinom samim. (Glejte sliko 1 in preglednico 6.) Pričakuje se, da bo ta dodatna korist podobna pri sočasni uporabi ezetimiba in atorvastatina. Skupna umrljivost je ostala nespremenjena v tej skupini z visokim tveganjem.

Celokupna korist se je pokazala za vse vrste možganske kapi; pri skupini, ki je prejela ezetimib/simvastatin pa se je v primerjavi s skupino, ki je prejela simvastatin sam, pokazalo majhno neznatno povečanje hemoragične možganske kapi. Tveganja za hemoragično možgansko kap pri uporabi ezetimiba z večjimi odmerki statinov v dolgotrajnih študijah končnega izida zdravljenja niso ocenili.

Učinek zdravljenja z ezetimibom/simvastatinom je bil na splošno skladen s celokupnimi rezultati v številnih podskupinah, vključno po spolu, starosti, rasi, anamnezi sladkorne bolezni, izhodiščni vrednosti lipidov, predhodnem zdravljenju s statini, predhodni možganski kapi in hipertenziji.

Slika 1: Vpliv zdravila ezetimib/simvastatin na primarni sestavljeni opazovani dogodek srčno-žilne smrti, večjega koronarnega dogodka ali možganske kapi brez smrtnega izida



1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Preglednica 6: Večji srčno-žilni dogodki glede na terapevtsko skupino pri vseh randomiziranih bolnikih v študiji IMPROVE-IT

Končni izid	ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg*		simvastatin 40 mg†		razmerje ogroženosti (95 % CI)	vrednost p
	(N = 9067)		(N = 9077)			
	n	K-M %‡	n	K-M %‡		
Primarni sestavljeni opazovani dogodek učinkovitosti						
(srčno-žilna smrt, večji koronarni dogodki in možganska kap brez smrtnega izida)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Elementi primarnega sestavljenega opazovanega dogodka in izbrani opazovani dogodki učinkovitosti (prvi pojavi opredeljenega dogodka kadar koli)						
srčno-žilna smrt	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
večji koronarni dogodek:						
MI brez smrtnega izida	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
nestabilna angina pectoris, ki je zahtevala bolnišnično zdravljenje	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
koronarna revaskularizacija po 30 dneh	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
možganska kap brez smrtnega izida	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678; 0,949)	0,010

* Pri 6 % so odmerke povečali na 10 mg/80 mg ezetimiba/simvastatina.

† Pri 27 % so odmerke povečali na 80 mg simvastatina.

‡ Kaplan-Meierjeva ocena po 7 letih.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija (HoDH)

Pri bolnikih s klinično in/ali genotipsko diagnozo HoDH so izvedli dvojno slepo, randomizirano, 12-tedensko študijo. Podatki so bili analizirani za podskupino bolnikov (n = 36), ki so ob izhodišču prejeli 40 mg atorvastatina. Povečanje odmerka atorvastatina s 40 mg na 80 mg (n = 12) je povzročilo znižanje holesterola LDL za 2 % glede na izhodiščno vrednost pri 40 mg atorvastatina. Sočasno jemanje ezetimiba in atorvastatina, ki je enakovredno kombinaciji ezetimib/atorvastatin (10 mg/40 mg in 10 mg/80 mg skupaj, n = 24), je povzročilo znižanje holesterola LDL za 19 % glede na izhodiščno vrednost pri jemanju 40 mg atorvastatina. Pri bolnikih na sočasnem zdravljenju z ezetimibom in atorvastatinom, ki je enakovredno kombinaciji ezetimib/atorvastatin (10 mg/80 mg, n = 12), je prišlo do znižanja holesterola LDL za 25 % glede na izhodiščno vrednost pri jemanju 40 mg atorvastatina.

Po zaključku 12-tedenske študije so bili primerni bolniki (n = 35), ki so ob izhodišču prejeli 40 mg atorvastatina, razporejeni v skupino, ki je do največ 24 mesecev sočasno prejela ezetimib in atorvastatin (enakovredno kombinaciji ezetimib/atorvastatin 10 mg/40 mg). Po najmanj 4 tednih zdravljenja se lahko odmerke atorvastatina podvoji na največji odmerek 80 mg. Ob koncu 24 mesecev je kombinacija ezetimib/atorvastatin (10 mg/40 mg in 10 mg/80 mg skupaj) povzročila znižanje holesterola LDL, ki je bilo skladno s tistim, opaženim v 12-tedenski študiji.

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve po predložitvi rezultatov študij s kombinacijo ezetimib/atorvastatin pri vseh podskupinah pediatrične populacije za zdravljenje hiperholesterolemije in mešane hiperlipidemije (glejte poglavje 4.2 za informacije o pediatrični uporabi).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ezetimib/atorvastatin

Dokazano je, da je kombinacija ezetimib/atorvastatin bioekvivalentna sočasni uporabi ustreznih odmerkov tablet ezetimiba in atorvastatina.

Absorpcija

Ezetimib/atorvastatin

Učinki obroka z visoko vsebnostjo maščob na farmakokinetiko ezetimiba in atorvastatina, če se jemljeta v obliki tablet, ki vsebujejo kombinacijo ezetimib/atorvastatin, so primerljivi s tistimi, o katerih so poročali za posamezne tablete.

Ezetimib

Po zaužitju se ezetimib hitro absorbira in znatno konjugira v farmakološko aktivni fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Ezetimib-glukuronid doseže povprečno maksimalno plazemsko koncentracijo (C_{max}) v 1 do 2 urah, ezetimib pa v 4 do 12 urah. Absolutne biološke uporabnosti ezetimiba ni mogoče določiti, saj je spojina praktično netopna v vodnih raztopinah, ki bi bile primerne za injiciranje.

Sočasno zaužitje hrane (mastnih ali nemastnih obrokov) ni vplivalo na biološko uporabnost ezetimiba, prejetega peroralno v obliki 10 mg tablet.

Atorvastatin

Atorvastatin se po peroralni uporabi hitro absorbira; največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) doseže v 1 do 2 urah. Delež absorpcije se povečuje sorazmerno z odmerkom atorvastatina. Njegova biološka uporabnost je po uporabi filmsko obloženih tablet v primerjavi z raztopino 95 % do 99 %. Absolutna biološka uporabnost atorvastatina je približno 12 %, sistemska uporabnost zaviralnega delovanja na reduktazo HMG-CoA pa približno 30 %. Majhno sistemsko uporabnost pripisujejo predsystemskemu očistku v sluznici prebavil in/ali jetrni presnovi prvega prehoda.

Porazdelitev

Ezetimib

Ezetimib se v 99,7 % veže na humane plazemske beljakovine, ezetimib-glukuronid pa v 88 do 92 %.

Atorvastatin

Povprečni volumen porazdelitve atorvastatina je približno 381 litrov. Na beljakovine v plazmi se ga veže 98 % in več.

Biotransformacija

Ezetimib

Ezetimib se presnavlja predvsem v tankem črevesju in v jetrih z glukuronidno konjugacijo (reakcija II. reda) in se nato izloča z žolčem. Pri vseh preučevanih vrstah so opazili tudi minimalno oksidativno presnovo (reakcija I. reda). Glavni substanci, ki so ju določili v plazmi, sta ezetimib, ki predstavlja približno 10 do 20 % celotne učinkovine v plazmi, in ezetimib-glukuronid, ki predstavlja približno 80 do 90 % učinkovine v plazmi. Ezetimib in ezetimib-glukuronid se počasi izločata iz plazme, kar kaže na pomembno vlogo enterohepatičnega kroženja. Razpolovni čas ezetimiba in ezetimib-glukuronida je približno 22 ur.

Atorvastatin

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Atorvastatin se s citokromom P450 3A4 presnavlja v orto- in parahidroksilirane derivate in različne betaoksidacijske produkte. Nadaljnja presnova teh produktov je poleg drugih poti tudi glukuronidacija. Orto- in parahidroksilirani presnovki *in vitro* zavirajo reduktazo HMG-CoA enako kot atorvastatin. Približno 70 % zaviralnega delovanja na reduktazo HMG-CoA v obtoku pripisujejo aktivnim presnovkom.

Izločanje

Ezetimib

Po zaužitju 20 mg ezetimiba ^{14}C je pri ljudeh vrednost celokupnega ezetimiba znašala približno 93 % celotne radioaktivnosti v plazmi. Po 10 dneh zbiranja so v blatu izmerili približno 78 %, v urinu pa 11 % zaužite radioaktivnosti. Po 48 urah se je raven radioaktivnosti v plazmi znižala pod mejo zaznavnosti.

Atorvastatin

Atorvastatin se po presnovi v jetrih in/ali zunaj jeter izloči predvsem z žolčem. Kot kaže, atorvastatin nima pomembne enterohepatične recirkulacije. Povprečni razpolovni čas izločanja atorvastatina pri ljudeh je približno 14 ur. Razpolovni čas zavrtja reduktaze HMG-CoA je zaradi prispevka aktivnih presnovkov približno 20 do 30 ur.

Atorvastatin je substrat za jetrne prenašalce, organski anionski prenašalni polipeptid 1B1 (OATP1B1) in 1B3 (OATP1B3). Presnovki atorvastatina so substrati za OATP1B1. Ugotovili so tudi, da je atorvastatin substrat za izločevalne prenašalce, in sicer beljakovino odpornosti proti več zdravilom 1 (MDR1) in beljakovino odpornosti pri raku dojke (BCRP), kar lahko omejuje črevesno absorpcijo atorvastatina in njegovo izločanje z žolčem.

Pediatrična populacija

Ezetimib

Farmakokinetika ezetimiba je pri otrocih ≥ 6 let in odraslih podobna. Farmakokinetičnih podatkov pri pediatrični populaciji < 6 let ni na voljo. Klinične izkušnje pri pediatričnih bolnikih in mladostnikih vključujejo bolnike s HoDH, HeDH ali sitosterolemijo.

Atorvastatin

V odprti 8-tedenski študiji so pediatrični bolniki s stopnjo 1 po Tannerju ($n = 15$) in stopnjo 2 ($n = 24$) po Tannerju, stari od 6 do 17 let, z družinsko heterozigotno hiperholesterolemijo in izhodišnim holesterolom LDL ≥ 4 mmol/l enkrat na dan dobivali 5 ali 10 mg atorvastatina v obliki žvečljivih tablet oz. 10 ali 20 mg atorvastatina v obliki filmsko obloženih tablet. V modelu populacijske farmakokinetike atorvastatina je bila edina statistično pomembna sopspremenljivka telesna masa. Na telesno maso alometrično preračunani navidezni peroralni očistek atorvastatina je bil pri otrocih in mladostnikih podoben kot pri odraslih. V razponu izpostavljenosti atorvastatinu in o-hidroksiatorvastatinu so ugotovili dosledno znižanje holesterola LDL in trigliceridov.

Starejši

Ezetimib

Plazemske koncentracije celokupnega ezetimiba so pri starejših bolnikih (≥ 65 let) približno 2-krat višje kot pri mlajših bolnikih (18 do 45 let). Znižanje holesterola LDL in varnost pri zdravljenju z ezetimibom sta med starejšimi in mlajšimi bolniki primerljiva.

Atorvastatin

Koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi je pri zdravih starejših osebah večja kot pri mladih odraslih, učinki na lipide pa so primerljivi tistim pri mlajših bolnikih.

Okvara jeter

Ezetimib

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Po enkratnem 10 mg odmerku ezetimiba se je pri bolnikih z blago okvaro jeter (5 ali 6 točk po Child-Pughovi klasifikaciji) povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib povečala za približno 1,7-krat v primerjavi z zdravimi osebami. V 14-dnevni študiji z večkratnimi odmerki (10 mg na dan) pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (7 do 9 točk po Child-Pughovi klasifikaciji) je bila povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib 1. in 14. dan približno 4-krat večja kot pri zdravih osebah. Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerkov ni treba prilagajati. Ker učinki povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno okvaro jeter in pri bolnikih s hudo okvaro jeter (> 9 točk po Child-Pughovi klasifikaciji) niso znani, ezetimiba pri tovrstnih bolnikih ne priporočamo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Atorvastatin

Pri bolnikih s kronično alkoholno jetrno boleznijo (Child-Pugh B) je koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi občutno povečana (C_{max} je približno 16-krat, AUC pa 11-krat večja).

Okvara ledvic

Ezetimib

Po enkratnem odmerku 10 mg ezetimiba se je pri bolnikih s hudo boleznijo ledvic ($n = 8$; povprečni kreatininski očistek ≤ 30 ml/min/1,73 m²) povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib povečala za približno 1,5-krat v primerjavi z zdravimi osebami ($n = 9$).

Dodaten bolnik v tej študiji (po presaditvi ledvice in zdravljen s številnimi zdravili, vključno s ciklosporinom) je bil 12-krat bolj izpostavljen celokupnemu ezetimibu.

Atorvastatin

Ledvična bolezen ne vpliva niti na koncentracijo atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi niti na njihov učinek na lipide.

Spol

Ezetimib

Plazemske koncentracije celokupnega ezetimiba so pri ženskah rahlo višje (približno 20 %) kot pri moških. Znižanje holesterola LDL in varnost pri zdravljenju z ezetimibom sta med ženskami in moškimi primerljiva.

Atorvastatin

Koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov je pri ženskah drugačna kot pri moških (C_{max} je pri ženskah približno 20 % večja, AUC pa 10 % manjša). Razlike niso klinično pomembne in učinek zdravila na lipide se pri ženskah in moških klinično ne razlikuje.

Polimorfizem SLCO1B1

Atorvastatin

Jetni privzem vseh zaviralcev reduktaze HMG-CoA, vključno z atorvastatinom, vključuje prenašalec OATP1B1. Pri bolnikih s polimorfizmom SLCO1B1 obstaja tveganje za povečano izpostavljenost atorvastatinu, ki lahko vodi do povečanega tveganja za rabdomiolizo (glejte poglavje 4.4).

Polimorfizem gena, ki kodira OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), je povezan z 2,4-kratno večjo izpostavljenostjo atorvastatinu (AUC) kot pri posameznikih brez te variante genotipa (c.521TT). Genska okvara jetrnega privzema atorvastatina je možna tudi pri teh bolnikih. Možen vpliv na učinkovitost ni znan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ezetimib/atorvastatin

V trimesečnih študijah sočasnega zdravljenja z ezetimibom in atorvastatinom pri podganah in psih so bili opaženi toksični učinki v glavnem tisti, ki so običajno povezani s statini. Statinom podobne

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

histopatološke ugotovitve so bile omejene na jetra. Nekateri toksični učinki so bili izrazitejši kot pri samostojnem zdravljenju s statini. To pripisujejo farmakokinetičnim in/ali farmakodinamičnim interakcijam pri sočasnem zdravljenju.

Sočasno dajanje ezetimiba in atorvastatina pri brejih podganah je pokazalo, da je v skupini z velikimi odmerki ezetimiba/atorvastatina (1000/108,6 mg/kg) prišlo do povečanja skeletne variacije »zmanjšana osifikacija segmentov prsnice«, povezane s testnim zdravilom. To je lahko povezano z opaženim zmanjšanjem telesne mase ploda. Pri brejih kuncih so opazili nizko pojavnost skeletnih deformacij (zraščeni segmenti prsnice, zraščena repna vretenca in asimetrična variacija segmentov prsnice).

V seriji poskusov *in vivo* ter *in vitro* ezetimib samostojno ali v kombinaciji z atorvastatinom ni imel genotoksičnega potenciala.

Ezetimib

V študijah kronične toksičnosti ezetimiba na živalih niso ugotovili nobenih tarčnih organov za toksične učinke. Pri psih, ki so štiri tedne prejeli ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/dan), se je koncentracija holesterola v žolču iz cističnega voda žolčnika povečala za 2,5- do 3,5-krat. Kljub temu pa v enoletni študiji pri psih, ki so prejeli odmerke do 300 mg/kg/dan, niso ugotovili povečane pojavnosti žolčnih kamnov ali drugih hepatobiliarnih učinkov. Pomembnost teh podatkov za ljudi ni znana. Tveganja za nastanek žolčnih kamnov v povezavi s terapevtsko uporabo ezetimiba ne moremo izključiti.

Dolgoročni testi kancerogenosti so bili pri ezetimibu negativni.

Ezetimib ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic, ni imel teratogenega vpliva na podgane ali kunce in ni vplival na njihov prenatalni ali postnatalni razvoj. Ezetimib je prehajal skozi placento pri brejih samicah podgan in kuncev, ki so prejemale večkratne odmerke 1000 mg/kg/dan.

Atorvastatin

V 4 testih *in vitro* in 1 testu *in vivo* atorvastatin ni pokazal mutagenega ali klastogenega delovanja. Za podgane ni bil karcinogen, pri miših pa so veliki odmerki (na podlagi AUC_{0-24h} od 6- do 11-krat večji od največjega odmerka za človeka) pri samcih povzročili hepatocelularni adenom, in hepatocelularni karcinom pri samicah. Izsledki študij na živalih kažejo, da lahko zaviralci reduktaze HMG-CoA vplivajo na razvoj zarodka oz. ploda. Pri podganah, kuncih in psih atorvastatin ni imel nobenega vpliva na plodnost in ni bil teratogen, pri odmerkih, toksičnih za mater, pa so toksičnost ugotovili pri podganah in kuncih. Preživetje po rojstvu se je zaradi izpostavljenosti samic velikim odmerkom atorvastatina zmanjšalo, razvoj podganjih mladičev pa je bil zakasnel. Pri podganah obstajajo dokazi o prehodu skozi placento. Koncentracija atorvastatina v podganjem mleku je bila približno enaka kot v plazmi. Ni znano, ali se atorvastatin ali njegovi presnovki pri ljudeh izločajo v materino mleko.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

kalcijev karbonat
hidroksipropilceluloza
mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
premreženi natrijev karmelozat
polisorbat 80
brezvodni koloidni silicijev dioksid

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

magnezijev stearat
natrijev lavrilsulfat
povidon
manitol
natrijev stearilfumarat
rumeni železov oksid (E172)

Filmska obloga

hipromeloza
makrogol (E1521)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172) – samo pri 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg
rdeči železov oksid (E172) – samo pri 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg
črni železov oksid (E172) – samo pri 10 mg/80 mg

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

oPA/Al/PVC//Al pretisni omoti vsebujejo 10, 20, 30, 60, 90 ali 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/24/03171/001-024

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 12. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 10. 2024