

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tulip Combi 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete
Tulip Combi 10 mg/20 mg filmsko obložene tablete
Tulip Combi 10 mg/40 mg filmsko obložene tablete
Tulip Combi 10 mg/80 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tulip Combi 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg ezetimiba in 10 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega trihidrata).

Tulip Combi 10 mg/20 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg ezetimiba in 20 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega trihidrata).

Tulip Combi 10 mg/40 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg ezetimiba in 40 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega trihidrata).

Tulip Combi 10 mg/80 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg ezetimiba in 80 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega trihidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta zdravila Tulip Combi 10 mg/10 mg vsebuje 2,74 mg laktoze.

Ena filmsko obložena tableta zdravila Tulip Combi 10 mg/20 mg vsebuje 3,76 mg laktoze.

Ena filmsko obložena tableta zdravila Tulip Combi 10 mg/40 mg vsebuje 5,81 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tulip Combi 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete

Bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete, s premerom približno 8,1 mm.

Tulip Combi 10 mg/20 mg filmsko obložene tablete

Bele, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, z dimenzijami približno 11,6 x 7,1 mm.

Tulip Combi 10 mg/40 mg filmsko obložene tablete

Bele, v obliki kapsule, bikonveksne filmsko obložene tablete, z dimenzijami približno 16,1 x 6,1 mm.

Tulip Combi 10 mg/80 mg filmsko obložene tablete

Rumene, podolgovate, bikonveksne filmsko obložene tablete, z dimenzijami približno 19,1 x 7,6 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hiperholesterolemija

Zdravilo Tulip Combi je indicirano kot dodatek k prehrani kot nadomestno zdravljenje za zdravljenje odraslih s primarno (heterozigotno in homozigotno družinsko in nedružinsko) hiperholesterolemijo ali mešano hiperlipidemijo, ki je že nadzorovana z atorvastatinom in ezetimibom, ki se jemljeta sočasno v enakih odmerkih, vendar kot ločeni zdravili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Tulip Combi je 1 tableta na dan.

Najvišji priporočeni odmerek zdravila Tulip Combi je 10 mg/80 mg na dan.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tulip Combi je treba bolniku predpisati ustrezno dieto za zniževanje ravni lipidov, ki jo mora nadaljevati tudi med zdravljenjem.

Zdravilo Tulip Combi ni primerno za začetno zdravljenje. Začetek zdravljenja ali prilagajanje odmerka, če je to potrebno, je treba opraviti samo z monokomponentami, po določitvi ustreznih odmerkov pa je mogoče preiti na fiksno kombinacijo odmerkov ustrezne jakosti.

Starejši

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tulip Combi pri otrocih in mladostnikih ni bila ugotovljena (glejte poglavje 5.2). Podatkov ni na voljo.

Bolniki z jetrno okvaro

Zdravilo Tulip Combi ni priporočljivo pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro (Child Pugh >7, glejte poglavji 4.4. in 5.2). Zdravilo Tulip Combi je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z ledvično okvaro ni potrebno prilagajanje odmerka (glejte poglavje 5.2).

Sočasno zdravljenje z adsorbenti žolčnih kislin

Jemanje zdravila Tulip Combi naj se izvede bodisi ≥ 2 uri pred bodisi ≥ 4 ure po jemanju adsorbenta žolčnih kislin.

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili

Pri bolnikih, ki sočasno z atorvastatinom jemljejo elbasvir/grazoprevir, protivirusni učinkovini za zdravljenje hepatitisa C ali letermovir za preprečevanje okužb s citomegalovirusom, odmerek atorvastatina ne sme presegati 20 mg/dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Uporaba atorvastatina pri bolnikih, ki sočasno s ciklosporinom jemljejo letermovir, ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4. in 4.5).

Način uporabe

Zdravilo Tulip Combi je namenjeno peroralni uporabi. Tableto je treba pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode).

Zdravilo Tulip Combi se lahko jemlje v enkratnem odmerku ob katerem koli (vendar po možnosti vedno ob istem) času dneva, s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

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

Zdravljenje z zdravilom Tulip Combi je kontraindicirano med nosečnostjo in dojenjem ter pri ženskah v rodnem obdobju, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcijske zaščite (glejte poglavje 4.6).

Zdravilo Tulip Combi je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali nepojasnenim trdovratnim zvišanjem serumskih transaminaz, ki presega 3-kratno zgornjo normalno mejo (ZNM); in pri bolnikih, ki se zdravijo z glekaprevirjem/pibrentasvirjem, protivirusnim zdravilom za zdravljenje hepatitisa C.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Miopatija/rabdomioliza

V obdobju po uvedbi zdravila ezetimib na trg so bili poročani primeri miopatije in rabdomiolize. Večina bolnikov, pri katerih se je razvila rabdomioliza, je sočasno jemala statin in ezetimib. Vendar pa je bila rabdomioliza zelo redko poročana pri monoterapiji z ezetimibom in zelo redko pri dodajanju ezetimiba k drugim zdravilom, za katera je znano, da so povezana s povečanim tveganjem za rabdomiolizo.

Tako kot drugi zaviralci 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koencim A (HMG-CoA) reduktaze, lahko tudi atorvastatin v redkih primerih prizadene skeletne mišice in povzroči mialgijo, miozitis in miopatijo, ki lahko napreduje v rabdomiolizo – ta je lahko smrtno nevarna, značilni zanjo pa so izrazito zvišanje vrednosti kreatin kinaze (CK) (> 10-kratna ZNM) – mioglobinemija in mioglobinurija, ki lahko povzroči odpoved ledvic. Med zdravljenjem z nekaterimi statini (vključno z atorvastatinom) ali po njem so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM - immune-mediated necrotising myopathy). Klinična znaka IMNM sta trdovratna oslabelost proksimalnih mišic in povišana vrednost serumske kreatin kinaze, ki kljub ukinitvi zdravljenja s statini ne izzvenita.

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 Tulip Combi prekiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

Pred zdravljenjem

Zdravilo Tulip Combi je treba previdno dajati bolnikom, ki imajo predispozicijske dejavnike za rabdomiolizo. Vrednost CK je treba pred začetkom zdravljenja določiti v primeru:

- okvare ledvic
- hipotiroidizma
- osebne ali družinske anamneze podedovanih mišičnih bolezni
- toksičnih učinkov statinov ali fibratov na mišice v anamnezi
- bolezni jeter in/ali čezmerne uživanja alkohola v anamnezi

- pri starejših osebah (starost > 70 let) je treba potrebo po takšnem ukrepu oceniti glede na prisotnost drugih predispozicijskih dejavnikov za rabdomiolizo
- stanj, ko se lahko pojavi zvišana plazemska koncentracija CK, kot so interakcije (glejte poglavje 4.5) in posebne populacije, vključno z genetskimi subpopulacijami (glejte poglavje 5.2)

V takšnih primerih je treba tveganje zdravljenja pretehtati v primerjavi z možnimi koristmi; priporočeno je klinično nadziranje.

Če je vrednost kreatin kinaze izhodiščno zelo velika (> 5-kratna ZNM), z zdravljenjem ne pričnemo.

Merjenje kreatin kinaze

Kreatin kinaze (CK) ne smemo meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za zvišanje CK, kajti v takšnem primeru je tolmačenje vrednosti težavno. Če je izhodiščna raven CK pomembno zvišana (> 5-kratna ZNM), jo je treba za potrditev izvida ponovno izmeriti čez 5 do 7 dni.

Spremljanje 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 zvišana telesna temperatura in če vztrajajo po prekinitvi jemanja zdravila Tulip Combi.
- Če se takšni simptomi pojavijo med zdravljenjem z zdravilom Tulip Combi, je treba določiti CK. Če je vrednost CK pomembno zvišana (> 5-kratna ZNM), je treba zdravljenje prekiniti.
- Če so mišični simptomi hudi in povzročajo težave v vsakodnevem življenju, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja tudi, če je vrednost CK $\leq$ 5-kratna ZNM.
- Če simptomi izzvenijo in se CK normalizira, pretehtamo možnost ponovne uvedbe zdravila Tulip Combi ali uvedbe kakšnega drugega statina v najmanjšem odmerku in ob natančnem nadzoru.
- Če se pojavi klinično pomembno zvišanje CK (> 10-kratna ZNM), če je diagnosticirana rabdomioliza, ali če obstaja sum nanjo, je treba z jemanjem zdravila Tulip Combi prenehati.

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili

Ker zdravilo Tulip Combi vsebuje atorvastatin, se tveganje za rabdomiolizo zveča, če se zdravilo Tulip Combi uporablja sočasno z določenimi zdravili, ki lahko povečajo koncentracijo atorvastatina v plazmi. To so močni zaviralci encima CYP3A4 ali prenašalnih beljakovin (npr.: ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, letermovir in zaviralci HIV-proteaze kot so ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, ledipasvir/sofosbuvir, itd.). Tveganje za miopatijo lahko poveča tudi sočasna uporaba gemfibrozila in drugih derivatov fibrinske kisline, protivirusnih zdravil za zdravljenje hepatitisa C (HCV) (npr. boceprevirja, telaprevirja, elbasvirja/grazoprevirja), eritromicina ali ezetimiba. Če je namesto teh zdravil možno uporabiti drugo, ki nima interakcij, je treba razmisliti o zamenjavi.

Če je potrebna sočasna uporaba teh zdravil z zdravilom Tulip Combi, je treba natančno pretehtati koristi in tveganja takšnega sočasnega zdravljenja. Če bolniki dobivajo zdravila, ki povečujejo koncentracijo atorvastatina v plazmi, je največji odmerek zdravila Tulip Combi priporočljivo zmanjšati. V primeru uporabe močnih zaviralcev encima CYP3A4 pride v poštev tudi manjši začetni odmerek zdravila Tulip Combi in priporočeno je, da takšne bolnike ustrezno klinično nadziramo (glejte poglavje 4.5).

Zdravila Tulip Combi se ne sme uporabljati sočasno s fusidno kislino v farmacevtskih oblikah s sistemskim delovanjem 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 statine v kombinaciji s fusidno kislino, so poročali o primerih rabdomiolize (vključno s smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba svetovati naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo simptomi mišične oslabelosti, bolečine v mišicah ali občutljivosti mišic.

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

V izjemnih primerih, kadar je potrebno daljše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. za zdravljenje hujših okužb, se potreba po sočasnem zdravljenju z zdravilom Tulip Combi in fusidno kislino ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

Daptomicin

Pri sočasnem jemanju zaviralcev reduktaze HMG-CoA (npr. atorvastatina in ezetimiba/atorvastatina) in daptomicina so poročali o primerih miopatije in/ali rabdomiolize. Pri predpisovanju zaviralcev HMG-CoA reduktaze z daptomicinom je potrebna previdnost, saj lahko katerakoli izmed obeh učinkovin povzroči miopatijo in/ali rabdomiolizo, če se jemlje posamezno. Pri bolnikih, ki jemljejo daptomicin, je treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tulip Combi, razen če koristi sočasnega jemanja odtehtajo tveganje. Za dodatne informacije glede možnih interakcij z zaviralci HMG-CoA reduktaze (npr. atorvastatin in ezetimib/atorvastatin) ter za dodatna navodila v zvezi s spremljanjem, glejte navodila o predpisovanju za daptomicin (glejte poglavje 4.5.).

Jetni encimi

V nadzorovanih študijah sočasne uporabe pri bolnikih, ki so jemali ezetimib s statinom, so opazili zaporedna zvišanja transaminaz (≥ 3 -kratna ZNM) (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 okvaro jeter. Bolnike s povečanimi vrednostmi transaminaz, je treba spremljati, dokler nenormalnosti ne izginejo. Če povečanje ravni transaminaz, ki presega 3-kratno ZNM, traja, je odmerek zdravila Tulip Combi priporočljivo zmanjšati ali zdravilo ukiniti.

Zdravilo Tulip Combi je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki uživajo velike količine alkohola in/ali imajo v anamnezi bolezen jeter.

Okvara jeter

Zaradi neznanih učinkov povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter se uporabe zdravila Tulip Combi pri teh bolnikih ne priporoča (glejte poglavje 5.2).

Fibrati

Varnost in učinkovitost sočasne uporabe ezetimiba in fibratov, še nista bili dognani, zato sočasno jemanje zdravila Tulip Combi ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5).

Ciklosporin

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

Antikoagulanti

Če zdravilo Tulip Combi dodamo varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati mednarodno umerjeno razmerje (INR) (glejte poglavje 4.5).

Preprečevanje možganske kapi z agresivnim zniževanjem ravni holesterola (SPARCL)

V naknadni analizi podtipov možganske kapi pri bolnikih brez koronarne bolezni srca (KBS), ki so nedavno doživeli 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 še posebej opazno pri bolnikih s predhodno hemoragično možgansko kapjo ali lakunarnim infarktom pri vstopu v študijo. Razmerje med tveganjem in koristjo uporabe odmerka 80 mg atorvastatina pri bolnikih s predhodno hemoragično možgansko kapjo in lakunarnim infarktom je negotovo, zato je treba pred uvedbo zdravljenja skrbno 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 dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8). Simptomi lahko vključujejo dispnejo, neproduktivni kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, izguba telesne teže in zvišana 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, da statini kot skupina zdravil povečajo koncentracijo glukoze v krvi in pri nekaterih bolnikih, pri katerih obstaja veliko tveganje za razvoj sladkorne bolezni v prihodnosti, lahko povzročijo tako stopnjo hiperglikemije, da je potrebno formalno zdravljenje kot pri sladkorni bolezni. Vendar pa to tveganje ni razlog za prenehanje zdravljenja s statini, saj ga odtehta zmanjšanje žilnega tveganja z jemanjem statinov. Pri bolnikih z dejavniki tveganja (glukoza na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m², povečana koncentracija trigliceridovi, hipertenzija) je potrebno klinično in biokemično spremljanje v skladu z nacionalnimi smernicami.

Zdravilo Tulip Combi vsebuje laktozo.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Tulip Combi vsebuje natrij.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

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

Za dodatne informacije o možnih interakcijah z atorvastatinom in/ali možnosti spremembe encimov ali prenašalcev ter morebitnih prilagoditvah odmerka in režima zdravljenja preberite navodila za predpisovanje vseh sočasno uporabljenih zdravil.

Farmakokinetične interakcije

Pri sočasnem jemanju ezetimiba in atorvastatina ni bilo opaziti klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Vpliv drugih zdravil na zdravilo Tulip Combi

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 skupaj s holestiraminom je zmanjšala povprečno vrednost površine pod krivuljo (AUC) celokupnega ezetimiba (ezetimib + ezetimib glukuronid) za približno 55 %. Zaradi tega medsebojnega delovanja je dodatno znižanje ravni holesterola v lipoproteinih z nizko gostoto (holesterol LDL), do katerega naj bi prišlo ob dodajanju ezetimiba holestiraminu, lahko manjše (glejte poglavje 4.2).

Ciklosporin: V študiji pri osmih bolnikih po presaditvi ledvice, z očistkom kreatinina > 50 ml/min, ki so ves čas prejeli enak odmerek ciklosporina, se je povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib po enkratnem 10 mg odmerku ezetimiba povečala za 3,4-krat (razpon od 2,3- do 7,9-krat) v primerjavi z zdravo kontrolno skupino iz druge študije (n = 17), ki je prejela samo ezetimib. V 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 kontrolnih skupinah, ki so prejemale 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 Tulip Combi. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Tulip Combi in ciklosporin, je treba spremljati koncentracije ciklosporina (glejte poglavje 4.4).

Fibrati: Pri sočasnem jemanju ezetimiba s fenofibratom ali gemfibrozilom so se koncentracije celokupnega ezetimiba zmerno povečale (približno 1,5-krat oz. 1,7-krat). Čeprav ta povečanja niso klinično pomembna, sočasno jemanje zdravila Tulip Combi s fibrati ni priporočljivo.

Atorvastatin

Učinek sočasno uporabljenih zdravil na atorvastatin

Atorvastatin se presnavlja preko citokroma P450 3A4 (CYP3A4) in je substrat za jetrna prenašalca, organska anionska prenašalna polipeptida 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 (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 (glejte poglavje 5.2). Sočasna uporaba zdravil, ki so zaviralci CYP3A4 ali prenašalnih beljakovin, lahko privede do povečanih koncentracij atorvastatina v plazmi in povečanega tveganja za miopatijo. Tveganje lahko poveča tudi sočasna uporaba atorvastatina z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo miopatijo, npr. derivatov fibrinske kisline in ezetimiba (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Zaviralci CYP3A4:

Ugotovili so, da močni zaviralci CYP3A4 znatno povečajo koncentracije atorvastatina (glejte preglednico 1, spodaj). Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (kot so ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, nekaterih protivirusnih zdravil, ki se uporabljajo pri zdravljenju HCV (npr. elbasvir/grazoprevir) in zaviralcev HIV proteaze, 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 atorvastatina. Priporočeno je tudi ustrezno klinično spremljanje teh bolnikov (glejte preglednico 1).

Zmerno močni zaviralci CYP3A4 (kot so eritromicin, diltiazem, verapamil in flukonazol) lahko povečajo plazemske koncentracije atorvastatina (glejte preglednico 1). Pri sočasni uporabi eritromicina s statini so opazili povečano tveganje za miopatijo. Študij o medsebojnem delovanju zdravil, ki bi ovrednotile učinke amjodaron ali verapamila na atorvastatin, niso bile izvedene. Tako za amjodaron kot verapamil je znano, da zavirata delovanje CYP3A4 in zato bi njuna sočasna uporaba z zdravilom Tulip Combi lahko povečala izpostavljenost atorvastatinu. Zato je treba razmisliti o manjšem največjem odmerku zdravila Tulip Combi. Pri sočasni uporabi zdravila Tulip Combi z zmernimi zaviralci CYP3A4 je priporočljivo ustrezno klinično spremljanje bolnika. Bolnike je priporočljivo ustrezno klinično spremljati po uvedbi ali po prilagoditvi odmerka zaviralca.

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 jemanje elbasvirja in grazoprevirja z atorvastatinom poveča koncentracije atorvastatina v plazmi za 1,9-krat (glejte preglednico 1); zato odmerek zdravila Tulip Combi pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir ne sme presegati 10/20 mg na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Induktorji citokroma P450 3A4: Sočasna uporaba atorvastatina z induktorji 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 prenašalca OATP1B1 v hepatocitih) se priporoča sočasna uporaba atorvastatina in rifampicina. Dajanje atorvastatina z zamikom po zaužitju rifampicina je povezano s pomembnim zmanjšanjem koncentracij atorvastatina. Vendar pa učinek rifampicina na koncentracijo atorvastatina v hepatocitih ni znan in ga je treba pri bolniku, kadar se sočasni uporabi ne moremo izogniti, skrbno spremljati.

Zaviralci prenašalcev:

Zaviralci prenašalnih beljakovin (npr. ciklosporin, letermovir) lahko povečajo sistemsko izpostavljenost atorvastatinu (glejte preglednico 1). Učinek zaviranja prenašalca jetrnega privzema na koncentracije atorvastatina v hepatocitih ni znan. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je priporočljivo zmanjšati odmerke zdravila Tulip Combi in klinično spremljanje učinkovitosti (glejte preglednico 1).

Uporaba atorvastatina pri bolnikih, ki sočasno s ciklosporinom jemljejo letermovir, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Gemfibrozil/derivati fibrinske kisline: Uporaba fibratov je sama po sebi občasno povezana z neželenimi učinki na mišice vključno z rabdomiolizo. Tveganje za pojav teh dogodkov se lahko pri sočasni uporabi derivatov fibrinske kisline in atorvastatina poveča.

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

Holestipol: Plazemske koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih metabolitov so bile zmanjšane, ko je bil holestipol sočasno uporabljen z atorvastatinom (relativna koncentracija atorvastatina: 0,74). Vendar pa je bil učinek na zmanjšanje lipidov večji, ko sta bila atorvastatin in holestipol uporabljena sočasno, 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 ali farmakokinetičnega ali obeh) še ni znan. Pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo, so poročali o rabdomiolizi (vključno z nekaterimi smrtnimi primeri). Če je potrebno sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, je treba zdravljenje z atorvastatinom za v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti (glejte poglavje 4.4).

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 rabdomiolizo 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 Tulip Combi, razen če koristi sočasnega jemanja zdravila odtehtajo tveganje (glejte poglavje 4.4).

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

Vpliv zdravila Tulip Combi na farmakokinetiko drugih zdravil

Ezetimib

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

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja ezetimib med sočasnim jemanjem ni vplival na farmakokinetiko dapsona, dekstrometorfana, digoksina, peroralnih kontracepcijskih sredstev (etinilestradiol in levonorgestrel), glipizida, tolbutamida ali midazolama. Cimetidin pri sočasni uporabi z ezetimibom ni vplival na biološko razpoložljivost ezetimiba.

Antikoagulant: Sočasno jemanje ezetimiba (10 mg enkrat dnevno) ni imelo pomembnega vpliva na biološko uporabnost varfarina in protrombinski čas v študiji pri dvanajstih zdravih odraslih moških.

Po uvedbi zdravila na trg so poročali o povečanih vrednostih INR (International Normalised Ratio-mednarodno umerjeno razmerje) pri bolnikih, pri katerih so dodali ezetimib k varfarinu ali fluindionu. Če se zdravilo Tulip Combi doda varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati 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 noretisterona in etinilestradiola v plazmi.

Varfarin: V klinični študiji z bolniki, ki so se kronično zdravili z varfarinom, je sočasno jemanje 80 mg atorvastatina na dan povzročilo majhno zmanjšanje protrombinskega časa za približno 1,7 sekunde v prvih 4 dneh zdravljenja. 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 atorvastatina izmeriti protrombinski čas, nato pa to dovolj pogosto ponoviti še v začetnih fazah zdravljenja, da se prepričamo, da ni prišlo do pomembnih sprememb protrombinskega časa. Ko se protrombinski čas stabilizira, se ga lahko spremlja v intervalih, ki so običajno priporočeni za bolnike, zdravljene s kumarinskimi antikoagulantami. Če se odmerek atorvastatina spremeni ali ukine, je treba celoten postopek ponoviti. Zdravljenje z atorvastatinom ni bilo povezano s krvavitvami ali spremembami protrombinskega časa pri bolnikih, ki niso jemali antikoagulantov.

Preglednica 1: Vpliv sočasno uporabljenih zdravil na farmakokinetiko atorvastatina

Sočasno uporabljeno zdravilo in režim odmerjanja	Atorvastatin		
	Odmerek (mg)	Razmerje AUC ^{&}	Klinično priporočilo [#]
Tipranavir 500 mg dvakrat dnevno/ Ritonavir 200 mg dvakrat dnevno, 8 dni (od 14. dne do 21. dne)	40 mg na 1. dan, 10 mg na 20. dan	9,4	V primerih, ko je potrebno sočasno jemanje z atorvastatinom, ne presežite dnevnega odmerka 10 mg atorvastatina. Priporočljivo je klinično spremljanje teh bolnikov.
Telaprevir 750 mg 8h, 10 dni	20 mg, enkratni odmerek	7,9	
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stabilen odmerek	10 mg enkrat dnevno 28 dni	8,7	
Lopinavir 400 mg dvakrat dnevno/ Ritonavir 100 mg dvakrat dnevno, 14 dni	20 mg enkrat dnevno 4 dni	5,9	V primerih, ko je potrebno sočasno jemanje z atorvastatinom, se priporoča nižje vzdrževalne odmerke atorvastatina. Pri odmerkih atorvastatina, ki presegajo 20 mg, se priporoča klinično spremljanje teh bolnikov.
Klaritromicin 500 mg dvakrat dnevno, 9 dni	80 mg enkrat dnevno 8 dni	4,5	
Sakinavir 400 mg dvakrat dnevno/ Ritonavir (300 mg dvakrat dnevno od 5. do 7. dne, povečano na 400 mg dvakrat dnevno na 8. dan), od 4. do 18. dne, 30 minut po odmerku atorvastatina	40 mg enkrat dnevno 4 dni	3,9	V primerih, ko je potrebno sočasno jemanje z atorvastatinom, se priporoča nižje vzdrževalne odmerke atorvastatina. Pri odmerkih atorvastatina, ki presegajo

Darunavir 300 mg dvakrat dnevno/ Ritonavir 100 mg dvakrat dnevno, 9 dni	10 mg enkrat dnevno 4 dni	3,4	40 mg, se priporoča klinično spremljanje teh bolnikov.
Itrakonazol 200 mg enkrat dnevno, 4 dni	40 mg, enkratni odmerek	3,3	
Fosamprenavir 700 mg dvakrat dnevno/Ritonavir 100 mg dvakrat dnevno, 14 dni	10 mg enkrat dnevno 4 dni	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg dvakrat dnevno, 14 dni	10 mg enkrat dnevno 4 dni	2,3	
Nelfinavir 1250 mg dvakrat dnevno, 14 dni	10 mg enkrat dnevno 28 dni	1,74	Ni posebnih priporočil.
Elbasvir 50 mg enkrat dnevno/ Grazoprevir 200 mg enkrat dnevno, 13 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,95	Odmerek atorvastatina ne sme presegati dnevnega odmerka 20 mg med sočasnim jemanjem zdravil, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir.
Letermovir 480 mg enkrat dnevno, 10 dni	20 mg, enkratni odmerek	3,29	Odmerek atorvastatina ne sme presegati dnevnega odmerka 20 mg med sočasnim jemanjem zdravil, ki vsebujejo letermovir.
Glekaprevir 400 mg enkrat dnevno/ Pibrentasvir 120 mg enkrat dnevno, 7 dni	10 mg, enkratni odmerek Za 7 dni	8,3	Sočasno jemanje z zdravili, ki vsebujejo glekaprevir ali pibrentasvir, je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
Grenivkin sok, 240 ml enkrat dnevno *	40 mg, enkratni odmerek	1,37	Sočasno uživanje velikih količin grenivkega soka in atorvastatina ni priporočljivo.
Diltiazem 240 mg enkrat dnevno, 28 dni	40 mg, enkratni odmerek	1,51	Po začetku zdravljenja ali po prilagoditvi odmerka diltiazema je priporočljivo ustrezno klinično spremljanje teh bolnikov.
Eritromicin 500 mg štirikrat dnevno, 7 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,33	Priporoča se nižji maksimalni odmerek in klinično spremljanje teh bolnikov.
Amlodipin 10 mg, enkratni odmerek	80 mg, enkratni odmerek	1,18	Ni posebnih priporočil.
Cimetidin 300 mg štirikrat dnevno, 2 tedna	10 mg enkrat dnevno 2 tedna	1,00	Ni posebnih priporočil.
Holestipol 10 g dvakrat dnevno, 24 tednov	40 mg enkrat dnevno 8 tednov	0,74**	Ni posebnih priporočil.
Suspenzija antacida, ki vsebuje magnezijev in aluminijev hidroksid, 30 ml štirikrat dnevno, 17 dni	10 mg enkrat dnevno 15 dni	0,66	Ni posebnih priporočil.

Efavirenz 600 mg enkrat dnevno, 14 dni	10 mg 3 dni	0,59	Ni posebnih priporočil.
Rifampin 600 mg enkrat dnevno, 7 dni (sočasna uporaba)	40 mg, enkratni odmerek	1,12	Če se sočasnemu jemanju ni mogoče izogniti, se priporoča sočasno jemanje atorvastatina in rifampina pod kliničnim nadzorom.
Rifampin 600 mg enkrat dnevno, 5 dni (ločena odmerka)	40 mg, enkratni odmerek	0,20	
Gemfibrozil 600 mg dvakrat dnevno, 7 dni	40 mg, enkratni odmerek	1,35	Priporoča se nižji začetni odmerek in klinično spremljanje teh bolnikov.
Fenofibrat 160 mg enkrat dnevno, 7 dni	40 mg, enkratni odmerek	1,03	Priporoča se nižji začetni odmerek in klinično spremljanje teh bolnikov.
Boceprevir 800 mg trikrat dnevno, 7 dni	40 mg, enkratni odmerek	2,3	Priporoča se nižji začetni odmerek in klinično spremljanje teh bolnikov. Odmerek atorvastatina ne sme presegati dnevnega odmerka 20 mg med sočasnim jemanjem z boceprevirom.
<u>ledipasvir+sofosbuvir</u>	Ni znano	↑ Statini	Ne moremo izključiti interakcij z drugimi zaviralci reduktaze HMG-CoA in <u>ledipasvir+sofosbuvir</u> . Kadar se statini jemljejo skupaj z ledipasvir+sofosbuvir, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka statinov in skrbno spremljati neželene učinke statinov (glejte poglavje 4.4).

& Predstavlja razmerje med zdravljenji (sočasno jemanje zdravila z atorvastatinom v primerjavi s samim atorvastatinom).

Glejte poglavji 4.4 in 4.5 za klinični pomen.

* Vsebuje eno ali več sestavin, ki zavirajo CYP3A4 in lahko povečajo plazemske koncentracije zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Zaužitje enega kozarca grenivkega soka (240 ml) je zmanjšal AUC aktivnega ortohidroksi metabolita za 20,4 % . Velike količine grenivkega soka (več kot 1,2 l na dan, 5 dni) so povečale AUC atorvastatina za 2,5-krat in AUC aktivnih metabolitov (atorvastatin in metaboliti) zaviralcev reduktaze HMG-CoA za 1,3-krat.

** Razmerje temelji na enem vzorcu, odvzetem 8–16 ur po odmerku.

Preglednica 2: Vpliv atorvastatina na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil

Atorvastatin in režim odmerjanja	Sočasno uporabljeno zdravilo		
	Zdravilo/odmerek (mg)	Razmerje	Klinično priporočilo

		AUC ^{&}	
80 mg enkrat dnevno 10 dni	Digoksin 0,25 mg, enkrat dnevno, 20 dni	1,15	Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno nadzorovati.
40 mg enkrat dnevno 22 dni	Peroralno kontracepcijsko sredstvo enkrat dnevno, 2 meseca -noretindron 1 mg -etinilestradiol 35 µg	1,28 1,19	Ni posebnih priporočil.
80 mg enkrat dnevno 15 dni	* Fenazon, 600 mg enkratni odmerek	1,03	Ni posebnih priporočil.
10 mg, enkratni odmerek	Tipranavir 500 mg dvakrat dnevno/ ritonavir 200 mg dvakrat dnevno, 7 dni	1,08	Ni posebnih priporočil.
10 mg enkrat dnevno 4 dni	Fosamprenavir 1400 mg dvakrat dnevno, 14 dni	0,73	Ni posebnih priporočil.
10 mg enkrat dnevno 4 dni	Fosamprenavir 700 mg dvakrat dnevno/ritonavir 100 mg dvakrat dnevno, 14 dni	0,99	Ni posebnih priporočil.

& Predstavlja razmerje med zdravljenji (sočasno jemanje zdravila z atorvastatinom v primerjavi s samim atorvastatinom).

* Sočasno jemanje več odmerkov atorvastatina in fenazona je pokazalo malo ali nič zaznavnih učinkov na očistek fenazona.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodnem obdobju

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

Nosečnost

Zdravilo Tulip Combi je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Kliničnih podatkov o uporabi zdravila Tulip Combi med nosečnostjo ni.

Atorvastatin

Varnost pri nosečnicah ni bila ugotovljena. Pri nosečnicah niso izvedli nobenega nadzorovanega kliničnega preizkušanja z atorvastatinom. Redko so poročali o prirojenih anomalijah po intrauterini izpostavljenosti zaviralcem HMG-CoA reduktaze. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravljenje matere z atorvastatinom lahko pri plodu zniža ravni mevalonata, ki je prekurzor biosinteze holesterola. Ateroskleroza je kronični proces, zato bi prekinitev jemanja zdravil za zniževanje lipidov med nosečnostjo praviloma morala imeti le majhen vpliv na dolgoročno tveganje, povezano s primarno hiperholesterolemijo.

Ezetimib

Klinični podatki o uporabi ezetimiba med nosečnostjo niso na voljo. Študije na živalih, kjer so preizkušali samostojno uporabo ezetimiba, niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Zdravilo Tulip Combi je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Atorvastatin

Ni znano, ali se atorvastatin ali njegovi metaboliti izločajo v materino mleko pri človeku. Pri podganah so koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v mleku podobne plazemskim koncentracijam (glejte poglavje 5.3).

Ezetimib

Študije na podganah so pokazale, da se ezetimib izloča v materino mleko. Ni znano, ali se ezetimib izloča v materino mleko pri človeku.

Plodnost

Klinični podatki o učinkih zdravila Tulip Combi na plodnost ljudi niso na voljo.

V študijah na živalih atorvastatin ali ezetimib nista imela nobenega učinka na plodnost samcev ali samic.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tulip Combi ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev. Vendar je pri vožnji vozil ali upravljanju strojev treba upoštevati, da so bili poročani primeri omotice.

4.8 Neželeni učinki

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po naslednjih kategorijah pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost		
		Atorvastatin	Ezetimib	Ezetimib + statin
Infekcijske in parazitske bolezni	Nazofaringitis	Pogosti	-	-
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Trombocitopenija	Redki	Neznana pogostnost*	-
Bolezen imunskega sistema	Alergijske reakcije	Pogosti	-	-
	Anafilaktične reakcije	Zelo redki	-	-
	Preobčutljivost, vključno z izpuščaji, koprivnico, anafilaksijo in angioedemom	-	Neznana pogostnost*	-
Presnovne in prehranske motnje	Hiperglikemija	Pogosti	-	-
	Hipoglikemija, povečanje telesne teže, anoreksija	Občasni	-	-
	Zmanjšan apetit	-	Občasni	-
Psihiatrične motnje	Nočne more, nespečnost	Občasni	-	-
	Depresija	-	Neznana pogostnost*	-
Bolezen živčevja	Glavobol	Pogosti	-	Pogosti

	Omotičnost	Občasni	Neznana pogostnost*	-
	Hipestezija, disgevzija, amnezija	Občasni	-	-
	Parestezija	Občasni	Neznana pogostnost*	Občasni
	Periferna nevropatija	Redki	-	-
	Miastenija gravis	Neznana pogostnost	-	Neznana pogostnost
Očesne bolezni	Zamegljen vid	Občasni	-	-
	Vizualna motnja	Redki	-	-
	Očesna miastenija	Neznana pogostnost	-	Neznana pogostnost
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Tinitus	Občasni	-	-
	Izguba sluha	Zelo redki	-	-
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Faringolaringealna bolečina, epistaksa	Pogosti	-	-
	Kašelj	-	Občasni	-
	Dispneja	-	Neznana pogostnost*	-
Bolezni prebavil	Flatulenca, driska	Pogosti	Pogosti	-
	Zaprte	Pogosti	Neznana pogostnost*	-
	Slabost, dispepsija	Pogosti	Občasni	-
	Bruhanje, spahovanje	Občasni	-	-
	Pankreatitis	Občasni	Neznana pogostnost*	-
	Bolečine v trebuhu	Občasni	Pogosti	-
	Gastroezofagealna refluksna bolezen	-	Občasni	-
	Suha usta, gastritis	-	-	Občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Hepatitis	Občasni	Neznana pogostnost*	-
	Holestaza	Redki	-	-
	Odpoved jeter	Zelo redki	-	-
	Holelitiaza, holecistitis	-	Neznana pogostnost*	-
Bolezni kože in podkožja	Urtikarija, kožni izpuščaj, pruritus	Občasni	-	Občasni
	Alopecija	Občasni	-	-
	Angionevrotični edem, bulozni dermatitis vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo	Redki	-	-
	Multiformni eritem	Redki	Neznana pogostnost*	-
Bolezni mišično-	Artralgija, mišični spazmi	Pogosti	Občasni	-

skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Otekanje sklepov	Pogosti	-	-
	Bolečine v udih, bolečine v hrbtu	Pogosti	-	Občasni
	Mišična utrujenost	Občasni	-	-
	Mišična oslabeledost	Občasni	-	Občasni
	Bolečine v vratu	Občasni	Občasni	-
	Mialgija	Pogosti	Neznana pogostnost*	Pogosti
	Miozitis, tendinopatija (včasih zapletena z rupturo)	Redki	-	-
	Imunsko pogojena nekrotizirajoča miopatija	Neznana pogostnost	-	-
	Miopatija/rabdomioliza/mišična ruptura	Redki	Neznana pogostnost*	-
	Lupusu podoben sindrom	Zelo redki	-	-
Motnje reprodukcije in dojk	Ginekomastija	Zelo redki	-	-
Žilne bolezni	Vročinski oblivi, hipertenzija	-	Občasni	-
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Periferni edemi	Občasni	-	Občasni
	Astenija	Občasni	Neznana pogostnost*	Občasni
	Bolečina v prsih	Občasni	Občasni	-
	Utrujenost	Občasni	Pogosti	-
	Slabo počutje, zvišana telesna temperatura	Občasni	-	-
	Bolečina	-	Občasni	-
Preiskave	Nenormalni rezultati jetrnih testov, zvišana raven kreatin kinaze v krvi	Pogosti	-	-
	Pozitiven izvid belih krvničk v urinu	Občasni	-	-
	Povečana vrednost ALT in/ali AST	-	Občasni	Pogosti
	Povečana koncentracija CK v krvi, povečana koncentracija gama-glutamilttransferaze, nenormalni testi delovanja jeter	-	Občasni	-

* Izkušnje po prihodu zdravila na trg (s statinom ali brez njega)

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- spolna disfunkcija
- depresija
- izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4)
- sladkorna bolezen: pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (vrednost glukoze na tešče $\geq 5,6$ mmol/l, ITM >30 kg/m, zvišana vrednost trigliceridov, anamneza

hipertenzije)

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje domnevnih neželenih učinkov zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med prednostmi 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

V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno simptomatsko in podporno zdravljenje. Treba je opraviti laboratorijske preiskave delovanja jeter in spremljati vrednosti CK v serumu.

Ezetimib

V kliničnih študijah je 15 zdravih oseb, ki so do 14 dni prejemale odmerke 50 mg ezetimiba na dan, in 18 bolnikov s primarno hiperholesterolemijo, ki so do 56 dni prejemale odmerke 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 pri psih niso opazili.

Atorvastatin

Ker se atorvastatina 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, zaviralci reduktaze HMG-CoA v kombinaciji z drugimi zdravili za spreminjanje lipidov, oznaka ATC: C10BA05

Mehanizem delovanja

Visoka raven holesterola v plazmi izhaja iz črevesne absorpcije in endogene biosinteze holesterola. Zdravilo Tulip Combi vsebuje ezetimib in atorvastatin, dve učinkovini za zniževanje lipidov s komplementarnim mehanizmom delovanja.

Ezetimib

Ezetimib sodi v razred zdravil za zniževanje ravni lipidov, ki selektivno zavirajo absorpcijo holesterola in sorodnih rastlinskih sterolov v črevesju. Ezetimib je peroralno aktiven, njegov mehanizem delovanja pa se razlikuje od drugih skupin zdravil za zniževanje ravni holesterola (npr. statini, adsorbenti 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 epitelni celicih resic tankega črevesa in zavira absorpcijo holesterola, kar

prispeva k zmanjšanju prenosa črevesnega holesterola v jetra; statini zmanjšujejo sintezo holesterola v jetrih in ta dva različna mehanizma skupaj prispevata h komplementarnemu zmanjšanju koncentracije holesterola. V 2-tedenski klinični študiji pri 18 bolnikih s hiperholesterolemijo je ezetimib v primerjavi s placebom zmanjšal absorpcijo holesterola v črevesju za 54 %.

Opravljen je bil vrsta predkliničnih raziskav, da bi določili selektivnost ezetimiba pri zaviranju absorpcije holesterola. Ezetimib je zaviral absorpcijo [^{14}C]-holesterola, ne da bi vplival na absorpcijo trigliceridov, maščobnih kislin, žolčnih kislin, progesterona, etinilestradiola ali v maščobah topnih vitaminov A in D.

Atorvastatin

Atorvastatin je selektivni, kompetitivni zaviralec biosinteze holesterola v jetrih, HMG CoA reduktaze, encima, ki omejuje hitrost pretvorbe 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koencim 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 koncentracijo lipoproteinov v serumu tako, da zavre biosintezo holesterola v jetrih. Zveča tudi število jetrnih receptorjev LDL na površini celic in s tem vstopanje LDL v celico in njegovo razgradnjo.

Atorvastatin zmanjša nastajanje LDL in število LDL delcev v obtoku. Poleg tega močno in dolgotrajno poveča aktivnost receptorjev LDL, kar ugodno vpliva na kakovost krožečih LDL delcev v obtoku.

Atorvastatin učinkovito zniža holesterol LDL pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, tj. v populaciji, ki se ponavadi 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 apolipoproteina 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.

Kombinacija ezetimib/atorvastatin pomembno znižuje zvišane vrednosti celokupnega holesterola (total-C), holesterola LDL (LDL-C), apolipoproteina B (Apo B), trigliceridov (TG) in holesterola ne-HDL (non-HDL-C), ter zviša holesterol HDL (HDL-C) z dvojnimi zaviranjem absorpcije in sinteze holesterola.

Klinična učinkovitost

Primarna hiperholesterolemija

V 6-tedenski multicentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji so 148 moških in žensk s primarno hiperholesterolemijo in koronarno boleznijo srca (KBS) randomizirali na prejemanje kombinacije ezetimiba (EZE) 10 mg in atorvastatina (ATV) 10 mg (EZE + ATV; n = 72) ali kombinacije placeba in atorvastatina 10 mg (ATV; n = 76). Primarni cilj študije je bilo ugotoviti povprečno znižanje vrednosti holesterola LDL (LDL-C) kot srednja odstotna sprememba glede na izhodiščne vrednosti. Po 6 tednih zdravljenja je kombinacija EZE + ATV v primerjavi z monoterapijo z ATV pomembno bolj znižala vrednosti holesterola LDL-C glede na izhodiščno vrednost (-50,5 % proti -36,5 %; $p < 0,0001$), kar pomeni dodatno 14,1-odstotno znižanje (95% IZ -17,90, -10,19) LDL-C. Bistveno večji delež bolnikov na kombinaciji EZE + ATV je dosegel ciljne vrednosti LDL-C, kot

ga priporočajo Joint British Societies (JBS 2), < 2 mmol/l (62 % proti 12 % samo z ATV; $p < 0,0001$), ter minimalni standard zdravljenja po JBS 2, < 3 mmol/l (93 % proti 79 % samo z ATV). Bolniki, ki so prejeli kombinacijo EZE + ATV, so imeli 12-krat večjo verjetnost, da dosežejo ciljne vrednosti LDL-C (razmerje 12,1; 95 % IZ 5,8, 25,1; $p < 0,0001$), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli monoterapijo z ATV.

V objavljeni metaanalizi (Ai, 2018) kombiniranega zdravljenja z ezetimibom in atorvastatinom v primerjavi z atorvastatinom v monoterapiji je bilo analiziranih 17 študij s 5206 preiskovanci. Vse vključene študije so trajale več kot štiri tedne in so bile randomizirane, z vzporednimi skupinami, devet študij pa je bilo dvojno slepih. V študije so bili vključeni bolniki s koncentracijo LDL-C > 70 mg/dl (1,81 mmol/l) (z visokim tveganjem za koronarno bolezen srca) ali s hiperholesterolemijo. Spremembe LDL-C, HDL-C in celokupnega holesterola (TC) so proučevali v 17 študijah, medtem ko so o spremembah trigliceridov (TG) poročali v 15 študijah. Primerjave so vključevale štiri različne odmerke: kombinirano zdravljenje z ezetimibom (10 mg) in atorvastatinom (10 mg) (E10 + A10) v primerjavi z monoterapijo z atorvastatinom (20 mg) (A20); E10 + A10 v primerjavi z A10; E10 + A20 v primerjavi z A40; E10 + A40 v primerjavi z A80. V primerjavi z atorvastatinom v monoterapiji je bila skupna učinkovitost kombinacije ezetimib/atorvastatin pomembna pri znižanju holesterola LDL (LDL-C) (povprečna razlika (MD) = -15,38; 95 % IZ: -16,17 do -14,60; $I^2 = 26,2$ %, $n = 17$ študij), celokupnega holesterola (TC) (MD = -9,51; 95 % IZ: -10,28 do -8,74; $I^2 = 33,7$ %, $n = 17$ študij) in trigliceridov (TG) (MD = -6,42; 95 % IZ: -7,78 do -5,06; $I^2 = 0$ %, $n = 15$ študij). Prav tako je bila učinkovitost kombinacije pri zvišanju holesterola HDL (MD = 0,95; 95 % IZ: 0,34 do 1,57; $I^2 = 0$ %, $n = 17$ študij) v celoti pomembna.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

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

Absorpcija

Ezetimib

Po zaužitju se ezetimib hitro absorbira in večinoma konjugira v farmakološko aktivni fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Ezetimib-glukuronid doseže povprečno maksimalno plazemsko koncentracijo (C_{maks}) 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 tablet v 10 mg odmerku.

Atorvastatin

Atorvastatin se po peroralni uporabi hitro absorbira; najvišje koncentracije v plazmi (C_{max}) doseže v 1 do 2 urah. Delež absorpcije se povečuje sorazmerno z odmerkom atorvastatina. Po peroralni uporabi je biološka uporabnost tablet atorvastatina 95 % do 99 % v primerjavi s peroralno raztopino. Absolutna biološka uporabnost atorvastatina je približno 12 %, sistemska uporabnost zaviralnega delovanja na HMG-CoA reduktazo pa približno 30 %. Majhno sistemsko uporabnost prispevajo pedsistemskemu očistku v sluznici prebavil in/ali jetni presnovi prvega prehoda.

Porazdelitev

Ezetimib

99,7 % ezetimiba in 88 do 92 % ezetimib-glukuronida je pri ljudeh vezano na beljakovine v plazmi.

Atorvastatin

Povprečni volumen porazdelitve atorvastatina je približno 381 l. Na beljakovine v plazmi se ga veže $\geq 98\%$.

Biotransformacija

Ezetimib

Ezetimib se presnavlja predvsem v tankem črevesu in jetrih z glukuronidno konjugacijo (reakcija II. reda) in se nato izloča z žolčem. Pri vseh preučevanih vrstah so opazili tudi minimalno oksidativno presnavljanje (reakcija I. reda). Glavna presnovka učinkovine 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; dokazali so, da ima pri njuni presnovi pomembno vlogo enterohepatično kroženje. Razpolovni čas ezetimiba in ezetimib-glukuronida znaša približno 22 ur.

Atorvastatin

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

Izločanje

Ezetimib

Po zaužitju 20 mg ^{14}C -ezetimiba je pri ljudeh vrednost celokupnega ezetimiba znašala približno 93 % celotne radioaktivnosti v plazmi. Po 10 dneh zbiranja so nato 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 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 (MDR1) in beljakovino odpornosti pri raku dojke (BCRP), kar lahko omejuje črevesno absorpcijo atorvastatina in njegovo izločanje z žolčem. Atorvastatin se po presnovi v jetrih in/ali zunaj jeter izloča predvsem z žolčem. Kot kaže, atorvastatin nima pomembne enterohepatične recirkulacije. Povprečni razpolovni čas izločanja atorvastatina pri ljudeh znaša približno 14 ur. Razpolovni čas zavrtja HMG-CoA reduktaze je zaradi prispevka aktivnih presnovkov približno 20 do 30 ur.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve predložitve rezultatov študij z zdravilom Tulip Combi za vse podskupine pediatrične populacije.

Ezetimib

Absorpcija in presnova ezetimiba sta podobni pri otrocih in mladostnikih (od 10 do 18 let) ter odraslih. Glede na skupno količino ezetimiba ni farmakokinetičnih razlik med mladostniki in odraslimi. Farmakokinetični podatki za pediatrično populacijo, mlajšo od 10 let, niso na voljo.

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 $\text{LDL} \geq 4 \text{ mmol/l}$ dobivali enkrat na dan 5 ali 10 mg atorvastatina v obliki žvečljivih

tablet oz. 10 ali 20 mg atorvastatina v obliki 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 pediatričnih bolnikih podoben kot pri odraslih. V razponu izpostavljenosti atorvastatinu in o-hidroksiatorvastatinu so ugotovili dosledno znižanje holesterola LDL in celokupnega holesterola.

Starejši

Ezetimib

Plazemske koncentracije celokupnega ezetimiba so pri starejših (≥ 65 let) približno 2-krat višje kot pri mladih (18 do 45 let). Pri starejših in mlajših bolnikih, zdravljenih z ezetimibom, sta znižanje LDL-C in varnostni profil primerljiva.

Atorvastatin

Koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi je pri zdravih starejših večja kot pri mladih odraslih, medtem ko so učinki na lipide primerljivi s tistimi pri mlajših bolnikih.

Okvara jeter

Ezetimib

Po enkratnem 10-mg odmerku ezetimiba se je pri bolnikih z blago okvaro jeter (ocena 5 ali 6 po klasifikaciji Child-Pugh) 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 (ocena 7 do 9 po klasifikaciji Child-Pugh) 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 potrebno prilagajati. Učinki povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (ocena > 9 po klasifikaciji Child-Pugh) niso znani, zato uporaba ezetimiba pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Atorvastatin

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

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

Atorvastatin

Bolezen ledvic ne vpliva niti na koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi niti na njihov učinek na lipide.

Spol

Ezetimib

Plazemske koncentracije skupnega ezetimiba so pri ženskah nekoliko višje (približno za 20 %) kot pri moških. Znižanje ravni LDL-holesterola in varnost pri zdravljenju z ezetimibom sta med moškimi in ženskami 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 kot pri moških). Te razlike niso klinično pomembne in učinek zdravila na lipide se med moškimi in ženskami klinično ne razlikuje.

Polimorfizem SLCO1B1

Atorvastatin

Jetrni privzem vseh zaviralcev HMG-CoA reduktaze, vključno z atorvastatinom, vključuje prenašalec OATP1B1. Pri bolnikih s polimorfizmom gena SLOC1B1 obstaja tveganje za povečano izpostavljenost atorvastatinu, kar lahko vodi do povečanega tveganja za rabdomiolizo (glejte poglavje 4.4). Polimorfizem gena, ki kodira OATP1B1 (SLOC1B1 c.521CC), je povezan z 2,4-krat večjo izpostavljenostjo atorvastatinu (AUC) kot pri posameznikih brez te variante genotipa (c.521TT). Pri teh bolnikih je možna tudi genetska okvara jetrnega privzema atorvastatina. Možen vpliv na učinkovitost ni znan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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 žolčnika povečala za 2,5- do 3,5-krat. Kljub temu pa v enoletni študiji na psih, ki so prejeli odmerke do 300 mg/kg/dan, niso ugotovili povečane pogostnosti pojavljanja žolčnih kamnov ali drugih hepatobiliarnih učinkov. Pomen teh podatkov za ljudi ni znan. Tveganja za nastanek žolčnih kamnov v povezavi s terapevtsko uporabo ezetimiba ni mogoče izključiti.

Dolgoročni testi karcinogenosti ezetimiba so bili negativni. Ezetimib ni vplival na plodnost samcev ali samic podgan, prav tako ni imel teratogenega učinka pri podganah ali zajcih in ni vplival na prenatalni ali postnatalni razvoj. Ezetimib je prehajal skozi placento pri brejih samicah podgan in kuncev, ki so prejele večkratne odmerke 1000 mg/kg/dan.

Atorvastatin

V naboru 4 testov *in vitro* in 1 testu *in vivo* atorvastatin ni imel mutagenega ali klastogenega delovanja. Atorvastatin pri podganah ni deloval kancerogeno, pri miših pa so bili visoki odmerki (na podlagi AUC_{0–24h} od 6- do 11-krat večji od največjega odmerka za človeka) povezani s hepatocelularnimi adenomi pri samcih in hepatocelularnimi karcinomi pri samicah.

Študije na živalih kažejo, da lahko zaviralci HMG-CoA reduktaze vplivajo na razvoj zarodka ali ploda. Pri podganah, kuncih in psih atorvastatin ni vplival na plodnost in ni deloval teratogeno, vendar pa so pri odmerkih, toksičnih za breje samice, škodljive učinke na plod opazili pri podganah in kuncih. Pri izpostavljenosti brejih samic visokim odmerkom atorvastatina je bil razvoj podganjih mladičev upočasnen, preživetje neposredno po rojstvu pa manjše. Pri podganah obstajajo dokazi o prehodu skozi placento. Pri podganah so koncentracije atorvastatina v plazmi podobne kot koncentracije v mleku. Ni znano, ali se atorvastatin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko pri ljudeh.

Sočasno jemanje ezetimiba in statina

V študijah sočasnega zdravljenja z ezetimibom in s statini (vključno z atorvastatinom) so bili opaženi toksični učinki v glavnem tisti, ki so značilni za statine. Nekateri toksični učinki so bili bolj izraziti kot pri samostojnem zdravljenju s statini. To pripisujejo farmakokinetičnim in farmakodinamičnim medsebojnim delovanjem pri sočasnem zdravljenju. V kliničnih študijah do tovrstnih medsebojnih delovanj ni prišlo. Pri podganah so se miopatije pojavile šele pri izpostavljenosti odmerkom, ki so bili nekajkrat večji od terapevtskih odmerkov pri ljudeh (približno 20-kratna vrednost AUC za statine in 500 do 2000-kratna vrednost AUC za aktivne presnovke). V seriji študij *in vivo* in *in vitro* ezetimib, ki

je bil uporabljen sočasno s statini, ni pokazal genotoksičnega potenciala. Sočasna uporaba ezetimiba in statinov pri podganah ni imela teratogenih učinkov. Pri brejih samicah kuncev so opazili nizko pojavnost skeletnih deformacij (zraščena prsna in repna vretenca, zmanjšano število repnih vretenc). Sočasna uporaba ezetimiba in lovastatina je na plod delovala smrtonosno.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza 101 (E460)
manitol (E421)
kalcijev karbonat (E170)
premrežen natrijev karmelozat (E468)
hidroksipropilceluloza (E463)
polisorbat 80 (E433)
rumeni železov oksid (E172)
magnezijev stearat (E470b)
povidon K29/32 (E1201)
natrijev lavrilsulfat (E487)

Obloga tablete

Tulip Combi 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg - Opadry White OY-L-28900 sestavljen iz:
laktoza monohidrat
hipromeloza 2910 (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 4000 (E1521)

Tulip Combi 10 mg/80 mg - DrCoat FCU sestavljen iz:
hipromeloza 2910
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
makrogol 400
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tulip Combi 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg filmsko obložene tablete

OPA/Al/PVC//Al pretisni omoti, ki vsebujejo 10, 30, 90 in 100 filmsko obloženih tablet.
OPA/Al/PVC//Al deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki v pakiranjih po 10×1 , 30×1 , 90×1 in 100×1 filmsko obloženo tableto.

Tulip Combi 10 mg/80 mg filmsko obložene tablete

OPA/Al/PVC//Al pretisni omoti, ki vsebujejo 10, 30, skupno pakiranje, ki vsebuje 90 (2 pakiranj po 45), in skupno pakiranje, ki vsebuje 100 (2 pakiranj po 50) filmsko obloženih tablet.

OPA/Al/PVC//Al deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki po 10×1 , 30×1 , skupno pakiranje, ki vsebuje 90×1 (2 pakiranj po 45×1), in skupno pakiranje, ki vsebuje 100×1 (2 pakiranj po 50×1) filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

H/21/02869/001-032

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. 12. 2021

Datum zadnjega podaljšanja: 25. 8. 2026

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. 8. 2026