

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete
Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/20 mg filmsko obložene tablete
Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/40 mg filmsko obložene tablete
Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/80 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete

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

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/20 mg filmsko obložene tablete

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

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/40 mg filmsko obložene tablete

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

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/80 mg filmsko obložene tablete

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

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/10 mg vsebuje 2,74 mg laktoze.

Ena filmsko obložena tableta zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/20 mg vsebuje 3,76 mg laktoze.

Ena filmsko obložena tableta zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/40 mg vsebuje 5,81 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete

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

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/20 mg filmsko obložene tablete

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

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/40 mg filmsko obložene tablete

Bele, kapsuli podobne, bikonveksne filmsko obložene tablete, velikosti približno 16,1 mm x 6,1 mm.

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/80 mg filmsko obložene tablete

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje kardiovaskularnih dogodkov

Zdravilo Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT je indicirano za zmanjšanje tveganja za kardiovaskularne dogodke (glejte poglavje 5.1) pri bolnikih s koronarno srčno boleznijo (CHD – *Coronary Heart Disease*) in anamnezo akutnega koronarnega sindroma (ACS – *Acute Coronary Syndrome*), ki so se predhodno že ali pa se niso zdravili s statinom.

Hiperholesterolemija

Zdravilo Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT je indicirano kot dodatno zdravljenje ob dieti pri odraslih bolnikih s primarno (heterozigotno družinsko ali nedružinsko) hiperholesterolemijo ali mešano hiperlipidemijo, pri katerih je primerna uporaba kombiniranega zdravila:

- pri bolnikih, ki niso ustrezno nadzorovani samo s statinom,
- pri bolnikih, ki se že zdravijo s statinom in ezetimibom.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija (HoFH – Homozygous Familial Hypercholesterolaemia)

Zdravilo Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT je indicirano kot dodatno zdravljenje ob dieti pri odraslih bolnikih s HoFH. Bolniki lahko prejema tudi dodatna zdravljenja (npr. aferezo lipoproteinov nizke gostote [LDL – *Low-Density Lipoprotein*]).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Hiperholesterolemija in/ali koronarna srčna bolezen (z anamnezo ACS)

Bolnik mora biti na ustrezni dieti za zniževanje ravni lipidov in mora z njo nadaljevati tudi med zdravljenjem z zdravilom Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT.

Razpon odmerkov zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT je od 10 mg/10 mg na dan do 10 mg/80 mg na dan. Običajni odmerek je 10 mg/10 mg enkrat na dan. Na začetku zdravljenja ali med prilagajanjem odmerka je treba upoštevati bolnikovo raven holesterola LDL (LDL-C), obseg tveganja za koronarno srčno bolezen ter odziv na obstoječa zdravljenja za zniževanje ravni holesterola.

Odmerek zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT je treba prilagoditi vsakemu posameznemu bolniku, glede na znano učinkovitost različnih jakosti odmerkov zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT (glejte poglavje 5.1, preglednica 4) in glede na bolnikov odziv na obstoječa zdravljenja za zniževanje ravni holesterola. Odmerek je treba prilagajati v najmanj 4-tedenskih intervalih.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Odmerek zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo znaša od 10 mg/10 mg do 10 mg/80 mg na dan. Zdravilo Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT se lahko pri teh bolnikih uporablja kot dodatek drugim oblikam zdravljenja za zniževanje ravni lipidov (npr. aferezi LDL) ali če takšna zdravljenja niso na voljo.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Odmerek zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT je treba vzeti ≥ 2 uri pred ali ≥ 4 ure po zaužitju adsorbentov žolčnih kislin.

Pri bolnikih, ki sočasno z zdravilom Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT jemljejo elbasvir/grazoprevir, protivirusni učinkovini za zdravljenje infekcij z virusom hepatitisa C, odmerek zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT ne sme presegati 10 mg/20 mg na dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Starejši bolniki

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT pri otrocih nista bili dokazani (glejte poglavje 5.2). Podatkov ni na voljo.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter je treba zdravilo Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zdravilo Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT je namenjeno za peroralno uporabo. Zdravilo Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT se lahko vzame kot enkratni odmerek kadar koli v dnevu, s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

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

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

Zdravljenje z zdravilom Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter ali nepojasnjenimi dolgotrajnimi zvišanji vrednosti transaminaz v serumu, ki presegajo 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN – *Upper Limit of Normal*).

Zdravilo Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT je kontraindicirano pri bolnikih, ki se zdravijo z glekaprevirjem/pibrentasvirjem, protivirusnima učinkovinama za zdravljenje infekcij z virusom hepatitisa C.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Miopatija/rabdomioliza

Po začetku trženja ezetimiba so poročali o primerih miopatije in rabdomiolize. Večina bolnikov, pri katerih se je pojavila rabdomioliza, je sočasno z ezetimibom jemala statin. Vendar pa so o rabdomiolizi poročali zelo redko pri monoterapiji z ezetimibom in zelo redko pri dodajanju ezetimiba drugim zdravilom, za katera je znano, da so povezana s povečanim tveganjem za rabdomiolizo.

Zdravilo Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT vsebuje atorvastatin. Tako kot drugi zaviralci reduktaze HMG CoA lahko atorvastatin v redkih primerih prizadene skeletne mišice in povzroči mialgijo, miozitis in miopatijo, ki lahko napredujejo v rabdomiolizo, potencialno smrtno nevarno stanje, za katerega so značilne izrazito povišane ravni kreatin fosfokinaze (CPK) (> 10-kratna ULN), mioglobinemija in mioglobinurija, kar lahko povzroči odpoved ledvic.

Pred zdravljenjem

Zdravilo Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT je treba previdno predpisati bolnikom, ki imajo predispozicijske dejavnike za rabdomiolizo. Vrednost kreatin fosfokinaze (CPK) je treba pred začetkom zdravljenja izmeriti v naslednjih primerih:

- okvara ledvic,
- hipotiroidizem,
- osebna ali družinska anamneza prirojenih bolezni mišic,
- anamneza toksičnih učinkov na mišice pri predhodni uporabi statina ali fibrata,
- anamneza bolezni jeter in/ali v primeru čezmernega uživanja alkohola,
- pri starejših bolnikih (starost > 70 let) je treba potrebo po takšnem merjenju oceniti glede na prisotnost drugih predispozicijskih dejavnikov za rabdomiolizo,
- stanja, ko se lahko pojavi povečana plazemska koncentracija, kot v primeru medsebojnih delovanj (glejte poglavje 4.5), ali pri posebnih skupinah bolnikov, vključno z genetskimi podskupinami (glejte poglavje 5.2).

V takšnih okoliščinah je treba tveganje zdravljenja pretehtati v primerjavi z možnimi koristmi; priporočljivo je klinično spremljanje.

Če so izhodiščne vrednosti CPK zelo visoke (> 5-kratna ULN), se zdravljenja ne sme začeti.

Merjenje ravni kreatin fosfokinaze

Ravni kreatin fosfokinaze (CPK) se ne sme meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za zvišanje vrednosti CPK, ker je interpretacija vrednosti v takšnih primerih težavna. Če so izhodiščne vrednosti CPK zelo visoke (> 5-kratna ULN), je treba za potrditev izvida vrednosti ponovno izmeriti čez 5 do 7 dni.

Med zdravljenjem

- Bolnikom je treba naročiti, da morajo zdravnika takoj obvestiti o nepojasnenih bolečinah v mišicah, krčih v mišicah ali šibkosti mišic, zlasti če te simptome spremlja splošno slabo počutje ali zvišana telesna temperatura ter če mišični znaki in simptomi po prenehanju jemanja zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT ne izginejo.
- Če se takšni simptomi pojavijo med zdravljenjem z zdravilom Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT, je treba izmeriti vrednosti CPK. Če so vrednosti pomembno povišane (> 5-kratna ULN), je treba zdravljenje prekiniti.
- Če so mišični simptomi hudi in povzročajo težave v vsakodnevem življenju, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja, tudi če so vrednosti CPK $\leq$ 5-kratna ULN.
- Če simptomi izginejo in se vrednosti CPK normalizirajo, se lahko razmisli o ponovni uvedbi zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT ali drugega zdravila, ki vsebuje statin, v najmanjšem odmerku in ob natančnem spremljanju bolnika.
- Če se pojavi klinično pomembno zvišanje vrednosti CPK (> 10-kratna ULN) oziroma če je diagnosticirana rabdomioliza ali če obstaja sum nanjo, je treba uporabo zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT prekiniti.
- Med zdravljenjem z nekaterimi statini oziroma po njem so zelo redko poročali o imunske posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM – *Immune-Mediated Necrotizing Myopathy*). Klinični znaki IMNM so trdovratna oslabeledost proksimalnih mišic in povišana vrednost kreatin kinaze v serumu, ki vztrajata kljub prekinitvi zdravljenja s statini.

Zaradi vsebnosti atorvastatina v zdravilu Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT se tveganje za rabdomiolizo poveča, če je zdravilo Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT uporabljeno sočasno z določenimi zdravili, ki lahko povečajo koncentracijo atorvastatina v plazmi, kot so močni zaviralci encima CYP3A4 ali prenašalnih beljakovin (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol in zaviralci proteaze HIV, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem, kombinacijo tipranavir/ritonavir itd.). Tveganje za miopatijo lahko poveča tudi sočasna uporaba gemfibrozila in drugih derivatov fibrične kisline, protivirusnih zdravil za zdravljenje infekcij z virusom hepatitisa C (HCV) (boceprevirja, telaprevirja, kombinacije elbasvir/grazoprevir), eritromicina ali niacina. Če je mogoče, je treba namesto o zdravljenju s temi zdravili razmisliti o drugih možnostih zdravljenja, pri katerih ni medsebojnih delovanj (glejte poglavje 4.8).

Če je sočasna uporaba teh zdravil z zdravilom Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT nujna, je treba natančno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja. Kadar bolniki prejemajo zdravila, ki povečajo plazemsko koncentracijo atorvastatina, je priporočljiv manjši največji odmerek zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT. Poleg tega je treba v primeru močnih zaviralcev CYP3A4 razmisliti o manjšem začetnem odmerku zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT in priporočljivo je ustrezno klinično spremljanje teh bolnikov (glejte poglavje 4.5).

Atorvastatina se ne sme uporabljati sočasno z zdravili za sistemsko uporabo, ki vsebujejo fusidno kislino, ali v 7 dneh po zaključku zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, pri katerih je sistemska uporaba fusidne kisline nujno potrebna, je treba zdravljenje s statini prekiniti za čas trajanja zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, ki so sočasno prejemali fusidno kislino in statine, so poročali o primerih rabdomiolize (vključno s smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma obvestijo zdravnika, če se jim pojavijo kakršni koli simptomi mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti mišic.

Zdravljenje s statini se lahko ponovno uvede 7 dni po zadnjem odmerku fusidne kisline.

V izjemnih okoliščinah, ko je potrebno podaljšano sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. pri zdravljenju hujših infekcij, se potreba po sočasnem dajanju zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT in fusidne kisline lahko ocenjuje le od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod skrbnim zdravniškim nadzorom.

Daptomicin

Pri sočasni uporabi zaviralcev reduktaze HMG CoA (npr. atorvastatina in kombinacije ezetimib/atorvastatin) ter daptomicina so poročali o primerih miopatije in/ali rabdomiolize. Pri predpisovanju zaviralcev reduktaze HMG CoA z daptomicinom je potrebna previdnost, saj lahko vsako od teh zdravil pri samostojni uporabi povzroči miopatijo in/ali rabdomiolizo. Pri bolnikih, ki jemljejo daptomicin, je treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT, razen če koristi sočasne uporabe odtehtajo tveganja. Za dodatne informacije glede teh možnih interakcij z zaviralci reduktaze HMG CoA (npr. atorvastatinom in kombinacijo ezetimib/atorvastatin) ter za nadaljnja navodila v zvezi s spremljanjem preverite navodila za predpisovanje daptomicina (glejte poglavje 4.5).

Miastenija gravis/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 Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT ukiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

Jetni enicimi

V nadzorovanih preskušanjih sočasne uporabe pri bolnikih, ki so jemali ezetimib in atorvastatin, so opazili posledična zvišanja transaminaz (≥ 3 -kratna ULN) (glejte poglavje 4.8).

Laboratorijske preiskave delovanja jeter je treba opraviti pred začetkom zdravljenja in nato v rednih presledkih med zdravljenjem. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na poškodbo jeter, je treba opraviti teste delovanja jeter. Bolnike z zvišanimi ravnmi transaminaz je treba spremljati, dokler nepravilnosti ne izginejo. Če zvišanje transaminaz za več kot 3-kratna ULN vztraja, se priporoča zmanjšanje odmerka ali ukinitvev zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT.

Zdravilo Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki zaužijejo velike količine alkohola in/ali pri bolnikih z anamnezo bolezni jeter.

Okvara jeter

Ker učinki povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter niso znani, se uporabe zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT pri teh bolnikih ne priporoča (glejte poglavje 5.2).

Fibrati

Varnost in učinkovitost sočasne uporabe ezetimiba in fibratov še nista bili dokazani, zato sočasna uporaba zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT in fibratov ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Ciklosporin

Pri uvedbi zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT je med zdravljenjem s ciklosporinom potrebna previdnost. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT in ciklosporin, je treba spremljati koncentracijo ciklosporina (glejte poglavje 4.5).

Antikoagulant

Če se zdravilo Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT doda varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati internacionalno normalizirano razmerje (INR – *International Normalised Ratio*) (glejte poglavje 4.5).

Preprečevanje možganske kapi z agresivnim zmanjševanjem vrednosti holesterola (SPARCL – *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*)

Post hoc analiza podvrst možganske kapi pri bolnikih brez koronarne srčne bolezni, ki so pred kratkim imeli možgansko kap ali tranzitorno ishemično atako (TIA), je v primerjavi s placebom pokazala večjo incidenco 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 možganskim infarktom pri vstopu v študijo. Razmerje tveganj in koristi uporabe atorvastatina v odmerku 80 mg pri bolnikih s predhodno hemoragično možgansko kapjo ali lakunarnim možganskim 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 izjemoma poročali o primerih intersticijske bolezni pljuč, ki se je pojavila zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Med značilnimi znaki, ki se lahko pojavijo, so dispneja, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če obstaja sum na intersticijsko bolezen pljuč, je treba bolniku ukiniti zdravljenje s statinom.

Sladkorna bolezen

Nekateri podatki kažejo, da statini kot skupina zdravil zvišajo raven glukoze v krvi ter lahko pri nekaterih bolnikih z velikim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni povzročijo stopnjo hiperglikemije, pri kateri je primerno enako formalno zdravljenje kot pri sladkorni bolezni. Vendar pa to tveganje ne sme biti razlog za prenehanje zdravljenja s statini, saj zmanjšanje vaskularnega tveganja pri uporabi statinov odtehta omenjeno tveganje. Bolnike, pri katerih obstaja tveganje (glukoza na tešče od 5,6 mmol/l do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m², povišane vrednosti trigliceridov, hipertenzija), je treba tako klinično kot biokemično spremljati v skladu z nacionalnimi smernicami.

Pomožne snovi

Zdravilo Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT vsebuje laktozo

Filmsko obložene tablete v jakostih 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg in 10 mg/40 mg vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT vsebuje natrij

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

K možnim interakcijam z zaviralci reduktaze HMG CoA lahko prispeva več mehanizmov. Zdravila ali izdelki rastlinskega izvora, ki zavirajo določene encime (npr. CYP3A4) in/ali prenašalne poti (npr.

OATP1B), lahko povečajo plazemske koncentracije atorvastatina in povzročijo povečano tveganje za miopatijo/rabdomiolizo.

Za več informacij glede možnih interakcij z atorvastatinom in/ali glede možnega vpliva na spremembe delovanja encimov ali prenašalnih poti ter glede morebitne prilagoditve sheme odmerjanja preverite navodila za predpisovanje vseh sočasno uporabljenih zdravil.

Farmakodinamične interakcije

Atorvastatin se presnavlja s citokromom P450 3A4 (CYP3A4) in je substrat za jetrne prenašalce, in sicer za organske anione 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 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 (glejte poglavje 5.2). Sočasna uporaba z zaviralci CYP3A4 ali zaviralci prenašalnih beljakovin lahko povzroči povečano koncentracijo atorvastatina v plazmi in povečano tveganje za miopatijo. Tveganje se lahko poveča tudi ob sočasni uporabi zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT in drugih zdravil, ki lahko povzročijo miopatijo, kot so derivati fibrične kisline in ezetimib (glejte poglavje 4.4).

Farmakokinetične interakcije

Kombinacija ezetimib/atorvastatin

Pri sočasni uporabi ezetimiba in atorvastatina niso opazili klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Učinek drugih zdravil na kombinacijo ezetimib/atorvastatin

Ezetimib

Antacidi: Sočasna uporaba z antacidi je zmanjšala hitrost absorpcije ezetimiba, vendar ni vplivala na biološko uporabnost ezetimiba. Ta zmanjšana hitrost absorpcije ne velja za klinično pomembno.

Holestiramin: Sočasna uporaba holestiramina je zmanjšala povprečno vrednost površine pod krivuljo (AUC) celokupnega ezetimiba (ezetimib in ezetimib-glukuronid) za približno 55 %. Dodatno zmanjšanje holesterola LDL (LDL-C) zaradi dodatka kombinacije ezetimib/atorvastatin holestiraminu je lahko zaradi tega medsebojnega delovanja manjše (glejte poglavje 4.2).

Ciklosporin: V študiji pri 8 bolnikih po transplantaciji ledvice, z očistkom kreatinina > 50 ml/min, ki so prejeli ustaljen odmerek ciklosporina, se je povprečna AUC za celokupni ezetimib po enkratnem odmerku 10 mg ezetimiba povečala za 3,4-krat (razpon od 2,3-krat do 7,9-krat) v primerjavi z zdravo kontrolno skupino iz druge študije, ki je prejela samo ezetimib (N = 17). V drugi študiji je bila pri enem bolniku po transplantaciji ledvice in s hudo okvaro ledvične funkcije, ki je prejel ciklosporin in številna druga zdravila, izpostavljenost celokupnemu ezetimibu 12-krat večja kot pri pripadajočih kontrolnih preiskovancih, ki so prejeli samo ezetimib. V navzkrižni študiji z dvema obdobjema pri 12 zdravih preiskovancih je dnevno odmerjanje 20 mg ezetimiba 8 dni in enkratni odmerek 100 mg ciklosporina na 7. dan povzročilo povprečno 15-% povečanje AUC ciklosporina (razpon od 10-% zmanjšanja do 51-% povečanja) v primerjavi z enkratnim odmerkom samo 100 mg ciklosporina. Nadzorovane študije o vplivu sočasne uporabe ezetimiba na izpostavljenost ciklosporinu pri bolnikih s presajeno ledvico niso opravili. Med zdravljenjem s ciklosporinom je pri uvedbi kombinacije ezetimib/atorvastatin potrebna previdnost. Pri bolnikih, ki prejemajo kombinacijo ezetimib/atorvastatin in ciklosporin, je treba spremljati koncentracijo ciklosporina (glejte poglavje 4.4).

Fibrati: Pri sočasni uporabi fenofibrata ali gemfibrozila so se koncentracije celokupnega ezetimiba povečale za približno 1,5-krat oz. 1,7-krat. Čeprav ta povečanja ne veljajo za klinično pomembna, sočasna uporaba kombinacije ezetimib/atorvastatin in fibratov ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Atorvastatin

Zaviralci CYP3A4: Ugotovili so, da močni zaviralci CYP3A4 znatno povečajo koncentracijo atorvastatina (glejte preglednico 1 in specifične informacije v nadaljevanju). Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ciklosporina, telitromicina, klaritromicina, delavirdina, stiripentola, ketokonazola, vorikonazola, itraconazola, posakonazola, nekaterih protivirusnih zdravil za zdravljenje infekcij s HCV [npr. elbasvir/grazoprevir] in zaviralcev proteaze HIV, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem itd.) se je treba izogniti, če je to mogoče. V primerih, ko se sočasni uporabi teh zdravil s kombinacijo ezetimib/atorvastatin ne moremo izogniti, je treba razmisliti o uporabi manjšega začetnega in manjšega največjega odmerka kombinacije ezetimib/atorvastatin, priporočljivo pa je tudi ustrezno klinično spremljanje bolnika (glejte preglednico 1).

Zmerni zaviralci CYP3A4 (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil in flukonazol) lahko povečajo koncentracijo atorvastatina v plazmi (glejte preglednico 1). Ob sočasni uporabi eritromicina in statinov so opazili povečano tveganje za pojav miopatije. Študij medsebojnega delovanja, s katerimi bi ocenili učinke amjodaron ali verapamila na atorvastatin, niso izvedli. Za amjodaron in verapamil je znano, da zavirata delovanje encima CYP3A4, sočasna uporaba s kombinacijo ezetimib/atorvastatin pa lahko vodi do povečane izpostavljenosti atorvastatinu. Zato je pri sočasni uporabi zmernih zaviralcev CYP3A4 treba razmisliti o uporabi manjšega največjega odmerka kombinacije ezetimib/atorvastatin, priporočljivo pa je tudi ustrezno klinično spremljanje bolnika. Ustrezno klinično spremljanje bolnika je priporočljivo po uvedbi ali po prilagoditvi odmerka zaviralca.

Zaviralci beljakovine odpornosti pri raku dojke (zaviralci BCRP): Sočasna uporaba zdravil, ki so zaviralci BCRP (npr. elbasvir in grazoprevir), lahko vodi do zvečanja plazemskih koncentracij atorvastatina in do zvečanega tveganja za miopatijo, zaradi česar je treba glede na predpisani odmerki razmisliti o prilagoditvi odmerka atorvastatina. Sočasna uporaba elbasvirja in grazoprevirja z atorvastatinom poveča koncentracijo atorvastatina v plazmi za 1,9-krat (glejte preglednico 1), zaradi česar odmerki zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT ne sme preseči 10 mg/20 mg na dan pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Induktorji citokroma P450 3A4: Sočasna uporaba atorvastatina z induktorji citokroma P450 3A4 (npr. efavirenzom, rifampicinom, šentjanževko) lahko v različni meri zmanjša koncentracijo atorvastatina v plazmi. Zaradi dvojnega mehanizma medsebojnega delovanja z rifampicinom (indukcija citokroma P450 3A4 in zaviranje jetrnega privzemnega prenašalca OATP1B1) je kombinacijo ezetimib/atorvastatin ter rifampicin priporočljivo uporabiti hkrati, kajti kasnejša uporaba atorvastatina po predhodni uporabi rifampicina je bila povezana z bistvenim zmanjšanjem koncentracije atorvastatina v plazmi. Učinek rifampicina na koncentracijo atorvastatina v hepatocitih ni znan, vendar pa je treba učinkovitost zdravljenja pri bolnikih pozorno spremljati, če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti.

Zaviralci prenašalcev: Zaviralci prenašalnih beljakovin (npr. ciklosporin) lahko povečajo sistemsko izpostavljenost atorvastatinu (glejte preglednico 1). Učinek zaviranja jetrnih privzemnih prenašalcev na koncentracijo atorvastatina v hepatocitih ni znan. Če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, je priporočljivo zmanjšati odmerek kombinacije ezetimib/atorvastatin in klinično spremljati učinkovitost (glejte preglednico 1).

Gemfibrozil/derivati fibrične kisline: Uporaba samih fibratov je občasno povezana s hudimi težavami z mišicami, vključno z rabdomiolizo. Tveganje za te pojave se lahko poveča pri sočasni uporabi derivatov fibrične kisline in atorvastatina.

Ezetimib: Uporaba samega ezetimiba je občasno povezana s hudimi težavami z mišicami, vključno z rabdomiolizo. Tveganje za te pojave se zato lahko poveča pri sočasni uporabi ezetimiba in atorvastatina. Priporočljivo je ustrezno klinično spremljanje takih bolnikov.

Holestipol: Če je bil holestipol uporabljen sočasno z atorvastatinom, so bile plazemske koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov manjše (približno za 25 %). Vendar pa je bil učinek na lipide večji, če sta bila atorvastatin in holestipol uporabljena skupaj, kot če je bilo vsako zdravilo uporabljeno posebej.

Fusidna kislina: Pri sočasni sistemski uporabi fusidne kisline in statinov se lahko poveča tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja (ali gre za farmakodinamično, farmakokinetično ali oboje) še ni znan. Pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo, so poročali o rabdomiolizi (vključno s smrtnimi primeri).

Če je sistemsko zdravljenje s fusidno kislino nujno, je treba zdravljenje z atorvastatinom prekiniti za čas trajanja zdravljenja s fusidno kislino. **Glejte tudi poglavje 4.4.**

Kolhicin: Čeprav študij medsebojnega delovanja atorvastatina in kolhicina niso izvedli, so pri sočasni uporabi atorvastatina in kolhicina poročali o primerih miopatije, zato je ob predpisovanju atorvastatina v kombinaciji s kolhicinom potrebna previdnost.

Daptomicin: Tveganje za miopatijo in/ali rabdomiolizo se lahko poveča pri sočasnem jemanju zaviralcev reduktaze HMG CoA in daptomicina. Pri bolnikih, ki jemljejo daptomicin, je treba razmisliti o začasni preinitvi jemanja kombinacije ezetimib/atorvastatin, razen če koristi sočasne uporabe odtehtajo tveganja (glejte poglavje 4.4).

Boceprevir: Izpostavljenost atorvastatinu se je pri uporabi z boceprevirjem povečala. Kadar je potrebna sočasna uporaba s kombinacijo ezetimib/atorvastatin, je treba razmisliti o najmanjšem možnem začetnem odmerku zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT s titracijo do želenega kliničnega učinka ob spremljanju varnosti, pri čemer ne sme biti presežen dnevni odmerek 10 mg/20 mg. Pri bolnikih, ki trenutno jemljejo zdravilo Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT, odmerek zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT med sočasnim jemanjem z boceprevirjem ne sme presežati dnevnega odmerka 10 mg/20 mg.

Učinek kombinacije ezetimib/atorvastatin na farmakokinetiko drugih zdravil

Ezetimib

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

Antikoagulant: V študiji pri 12 zdravih odraslih moških sočasno jemanje ezetimiba (10 mg enkrat na dan) ni imelo pomembnega vpliva na biološko uporabnost varfarina in na protrombinski čas. O povečanem internacionalnem normaliziranem razmerju (INR) pa so po začetku trženja poročali pri bolnikih, pri katerih so ezetimib dodali varfarinu ali fluindionu. Če se zdravilo Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT dodaja varfarinu, drugemu kumarinskemu antikoagulantu ali fluindionu, je treba ustrezno spremljati INR (glejte poglavje 4.4).

Atorvastatin

Digoksin: Med sočasno uporabo večkratnih odmerkov digoksina in 10 mg atorvastatina se je koncentracija digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja nekoliko povečala. Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno spremljati.

Peroralni kontraceptivi: Sočasna uporaba atorvastatina s peroralnimi kontraceptivi je zvečala koncentracijo noretisterona in etinilestradiola v plazmi.

Varfarin: V klinični študiji, kjer so bolniki prejeli kronično zdravljenje z varfarinom, je sočasna uporaba 80 mg atorvastatina in varfarina v prvih 4 dneh uporabe povzročila majhno skrajšanje protrombinskega časa za približno 1,7 sekunde; ta se je normaliziral v 15 dneh uporabe atorvastatina. Čeprav so poročali le o zelo redkih primerih klinično pomembnega medsebojnega delovanja z antikoagulantmi, je treba pri bolnikih, ki prejema kumarinske antikoagulate, pred pričetkom zdravljenja in med zgodnjim zdravljenjem s kombinacijo ezetimib/atorvastatin dovolj pogosto določati protrombinski čas, da zagotovimo, da ne prihaja do pomembnih sprememb protrombinskega časa. Ko je zabeležen stabilen protrombinski čas, lahko le-tega spremljamo v razmikih, ki jih običajno priporočajo za bolnike, ki prejema kumarinske antikoagulate. Če se odmerek kombinacije ezetimib/atorvastatin spremeni ali se zdravljenje prekine, je treba postopek ponoviti. Pri bolnikih, ki niso prejeli antikoagulantov, zdravljenje z atorvastatinom ni bilo povezano s krvavitvami ali s spremembami protrombinskega časa.

Preglednica 1: Učinek sočasno uporabljenih zdravil na farmakokinetiko atorvastatina

Sočasno uporabljeno zdravilo in režim odmerjanja	Atorvastatin		Kombinacija ezetimib/atorvastatin
	Odmerek (mg)	Sprememba v AUC ^{&}	Klinično priporočilo [#]
Tipranavir 500 mg dvakrat na dan/ ritonavir 200 mg dvakrat na dan, 8 dni (od 14. do 21. dne)	40 mg na 1. dan, 10 mg na 20. dan	9,4-kratno ↑	Če je sočasna uporaba kombinacije ezetimib/atorvastatin nujna, odmerek zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT ne sme preseči 10 mg/10 mg na dan. Priporočljivo je klinično spremljanje teh bolnikov.
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stabilni 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 sočasna uporaba kombinacije ezetimib/atorvastatin nujna, se priporočajo nižji vzdrževalni odmerki zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT. Pri odmerkih zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT, ki presegajo 10 mg/20 mg, je priporočljivo klinično spremljanje teh bolnikov.
Klaritromicin 500 mg dvakrat na dan, 9 dni	80 mg enkrat na dan, 8 dni	4,4-kratno ↑	
Sakinavir 400 mg dvakrat na dan/ ritonavir (300 mg dvakrat na dan od 5. do 7. dne, zvečanje na 400 mg dvakrat na dan 8. dan) od 5. do 18. dne, 30 minut po odmerjanju atorvastatina	40 mg enkrat na dan, 4 dni	3,9-kratno ↑	Če je sočasna uporaba kombinacije ezetimib/atorvastatin nujna, se priporočajo nižji vzdrževalni odmerki zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT. Pri odmerkih zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT, ki presegajo 10 mg/40 mg, je priporočljivo 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 specifičnih priporočil.
Grenivkin sok, 240 ml enkrat na dan*	40 mg, enkratni odmerek	37 % ↑	Sočasno uživanje velikih količin grenivkega soka in zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT ni priporočljivo.
Diltiazem 240 mg enkrat na dan, 28 dni	40 mg, enkratni odmerek	51 % ↑	Po uvedbi zdravljenja ali po prilagoditvi odmerkov diltiazema je priporočljivo ustrezno klinično spremljanje teh bolnikov.
Eritromicin 500 mg štirikrat na dan, 7 dni	10 mg, enkratni odmerek	33 % ↑^	Priporočljiva sta manjši največji odmerek in klinično spremljanje teh bolnikov.
Amlodipin 10 mg, enkratni odmerek	80 mg, enkratni odmerek	18 % ↑	Ni specifičnih priporočil.
Cimetidin 300 mg štirikrat na dan, 2 tedna	10 mg enkrat na dan, 4 tedne	manj kot 1 % ↓^	Ni specifičnih priporočil.
Antacidna suspenzija magnezijevih in aluminijevih hidroksidov, 30 ml štirikrat na dan, 2 tedna	10 mg enkrat na dan, 4 tedne	35 % ↓^	Ni specifičnih priporočil.
Efavirenz 600 mg enkrat na dan, 14 dni	10 mg, 3 dni	41 % ↓	Ni specifičnih priporočil.
Rifampicin 600 mg enkrat na dan, 7 dni (hkratna uporaba)	40 mg, enkratni odmerek	30 % ↑	Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je rifampicin in kombinacijo ezetimib/atorvastatin priporočljivo uporabiti hkrati ter klinično spremljati bolnike.
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 priporočljivo.
Fenofibrat 160 mg enkrat na dan, 7 dni	40 mg, enkratni odmerek	3 % ↑	Ni priporočljivo.
Boceprevir 800 mg trikrat na dan, 7 dni	40 mg, enkratni odmerek	2,3 % ↑	Priporočljiva sta manjši začetni odmerek in klinično spremljanje teh bolnikov. Pri sočasni uporabi z boceprevirjem odmerek zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT ne sme preseči 10 mg/20 mg na dan.
Elbasvir 50 mg enkrat na dan/ grazoprevir 200 mg enkrat na dan, 13 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,94 % ↑	Pri sočasni uporabi z zdravili, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir, odmerek zdravila Ezetimib/atorvastatin

			Alkaloid-INT ne sme preseči 10 mg/20 mg na dan.
Glekaprevir 400 mg enkrat na dan/ pibrentasvir 120 mg enkrat na dan, 7 dni	10 mg enkrat na dan, 7 dni	8,3 % ↑	Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo glekaprevir ali pibrentasvir, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

& Podatki, navedeni kot x-kratna sprememba, predstavljajo preprosto razmerje med sočasno uporabo in uporabo atorvastatina samega (tj. 1-krat = brez spremembe). Podatki, navedeni kot % spremembe, predstavljajo % razlike glede na uporabo samo atorvastatina (tj. 0 % = brez spremembe).

Za klinični pomen glejte poglavji 4.4 in 4.5.

* Vsebuje eno ali več sestavin, ki zavirajo encim CYP3A4 in lahko povečajo plazemske koncentracije zdravil, ki se presnavljajo z encimom CYP3A4. Zaužitje enega 240-mililitrskega kozarca grenivkega soka je zmanjšalo AUC aktivnega ortohidroksi presnovka za 20,4 %. Velike količine grenivkega soka (več kot 1,2 litra na dan, 5 dni) so zvečale AUC atorvastatina za 2,5-krat in AUC aktivnih presnovkov (atorvastatin in presnovki).

^ Skupna aktivnost, enakovredna atorvastatinu.

Povečanje je označeno kot »↑«, zmanjšanje kot »↓«.

Preglednica 2: Učinek atorvastatina na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil

Režim odmerjanja atorvastatina	Sočasno uporabljeno zdravilo		Kombinacija ezetimib/atorvastatin
	Učinkovina/ odmerek (mg)	Sprememba v AUC ^{&}	Klinično priporočilo
80 mg enkrat na dan, 10 dni	digoksin 0,25 mg enkrat na dan, 20 dni	15 % ↑	Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno spremljati.
40 mg enkrat na dan, 22 dni	peroralni kontraceptivi enkrat na dan, 2 meseca - noretisteron 1 mg - etinilestradiol 35 mikrogramov	28 % ↑ 19 % ↑	Ni specifičnih priporočil.
80 mg enkrat na dan, 15 dni	* fenazon 600 mg, enkratni odmerek	3 % ↑	Ni specifičnih priporočil.
10 mg enkrat na dan, 4 dni	fosamprenavir 1400 mg dvakrat na dan, 14 dni	27 % ↓	Ni specifičnih priporočil.

& Podatki, navedeni kot % spremembe, predstavljajo % razlike glede na uporabo samo atorvastatina (tj. 0 % = brez spremembe).

* Sočasna uporaba večkratnih odmerkov atorvastatina in fenazona je pokazala zelo majhen vpliv oziroma je bila brez učinka na očistek fenazona.

Povečanje je označeno kot »↑«, zmanjšanje kot »↓«.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

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

Nosečnost

Ateroskleroza je kroničen proces in običajno ima prenehanje zdravljenja z zdravili za zniževanje ravni lipidov med nosečnostjo le malo vpliva na dolgoročno tveganje, povezano s primarno hiperholesterolemijo.

Zdravilo Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT

Zdravilo Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Kliničnih podatkov o uporabi zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT med nosečnostjo ni. Zdravila Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT ne smejo jemati ženske, ki so noseče, poskušajo zanositi ali bi lahko

bile noseče. Zdravljenje z zdravilom Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT je treba prekiniti med obdobjem nosečnosti oziroma dokler ni potrjeno, da ženska ni noseča (glejte poglavje 4.3).

Sočasno dajanje ezetimiba in atorvastatina pri brijih podganah je pokazalo, da je pri velikih odmerkih kombinacije ezetimib/atorvastatin prišlo do povečanega nastanka z zdravilom povezane skeletne spremembe »zmanjšana osifikacija sterneber«. To je lahko povezano z opaženim zmanjšanjem telesne mase ploda. Pri brijih kuncih je bila opažena majhna pojavnost skeletnih deformacij (zraščene sternebre, zraščena repna vretenca in asimetrične spremembe sterneber).

Atorvastatin

Varnost uporabe pri nosečnicah ni bila ugotovljena. Pri nosečnicah niso opravili nadzorovanih kliničnih preskušanj z atorvastatinom. Poročali so o redkih primerih prirojenih hib po intrauterini izpostavljenosti zaviralcem reduktaze HMG CoA. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravljenje nosečnice z atorvastatinom lahko pri plodu zmanjša koncentracijo mevalonata, ki je prekurzor v biosintezi holesterola.

Ezetimib

Kliničnih podatkov o uporabi ezetimiba med nosečnostjo ni na voljo. Študije na živalih, v katerih so uporabljali ezetimib kot samostojno zdravilo, niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj ploda, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Zdravilo Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT je kontraindicirano med dojenjem. Ker lahko pride do resnih neželenih učinkov, ženske, ki jemljejo zdravilo Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT, ne smejo dojeti svojih otrok. Študije na podganah so pokazale, da ezetimib prehaja v mleko podgan. Pri podganah je bila koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi podobna kot v mleku. Ni znano, ali učinkovini v zdravilu Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT prehajata v materino mleko (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

S kombinacijo ezetimib/atorvastatin niso izvedli študij vpliva na plodnost.

Atorvastatin

V študijah na živalih atorvastatin ni vplival na plodnost samcev ali samic.

Ezetimib

Ezetimib ni vplival na plodnost samcev ali samic podgan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa je treba pri vožnji ali upravljanju strojev upoštevati, da so poročali o pojavu omotice.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost kombinacije ezetimib/atorvastatin (ali sočasne uporabe ezetimiba in atorvastatina, enakovredne kombinaciji ezetimib/atorvastatin) so ocenili pri več kot 2400 bolnikih v 7 kliničnih preskušanjih.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih kombinacije ezetimib/atorvastatin (ali pri sočasni uporabi ezetimiba in atorvastatina, enakovredni kombinaciji ezetimib/atorvastatin) ali ezetimiba ali atorvastatina oziroma o katerih so poročali po začetku trženja zdravila s kombinacijo ezetimib/atorvastatin ali ezetimibom ali atorvastatinom, so navedeni v preglednici 3. Neželeni učinki so navedeni glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnosti so opredeljene kot: 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 ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3: Neželeni učinki

Organski sistem Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	
občasni	gripa
neznana pogostnost	nazofaringitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
neznana pogostnost	trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
neznana pogostnost	preobčutljivost, vključno z anafilaksijo, angioedemom, izpuščajem in urtikarijo
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	diareja
občasni	nelagodje v trebuhu; napihnjenost trebuha; bolečine v trebuhu; bolečine v spodnjem delu trebuha; bolečine v zgornjem delu trebuha; zaprtost; dispepsija; flatulenca; pogosto odvajanje blata; gastritis; navzea; nelagodje v želodcu
neznana pogostnost	pankreatitis; gastroezofagealna refluksna bolezen; eruktacija; bruhanje; suha usta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
neznana pogostnost	hepatitis; holelitiaza; holecistitis; holestaza; odpoved jeter s smrtnim izidom ali brez
Bolezni kože in podkožja	

občasni	akne; urtikarija
neznana pogostnost	alopecija; kožni izpuščaj; pruritus; multiformni eritem; angionevrotični edem; bulozna dermatoma, 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; utrujenost mišic; mišični krči; šibkost mišic; bolečine v okončinah
neznana pogostnost	miopatija/rabdomioliza; ruptura mišice; tendinopatija, včasih celo z rupturo; bolečine v vratu; oteklost sklepov; miozitis; lupusu podoben sindrom; 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; splošna oslabelost; edem
neznana pogostnost	bolečine v prsnem košu; bolečine; periferni edem; pireksija
Preiskave	
občasni	zvišane vrednosti ALT in/ali AST; zvišana raven alkalne fosfataze; zvišana raven kreatin fosfokinaze (CPK) v krvi; zvišana raven gama-glutamyltransferaze; zvišana raven jetrnih encimov; nenormalni testi delovanja jeter; povečanje telesne mase
neznana pogostnost	prisotnost belih krvnih celic v urinu

Laboratorijske vrednosti

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bila incidenca klinično pomembnih zvišanj vrednosti serumskih transaminaz (ALT in/ali AST $\geq$ 3-krat ULN, zaporedoma) 0,6 % pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo ezetimib/atorvastatin. Ta zvišanja so bila na splošno asimptomatska, niso bila povezana s holestazo in so se spontano ali po prekinitvi zdravljenja vrnila na izhodiščno vrednost (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- spolna disfunkcija,
- izjemoma primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4),
- sladkorna bolezen: pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (glukoza v krvi na tešče $\geq$ 5,6 mmol/l, ITM $>$ 30 kg/m², zvišana raven trigliceridov, anamneza hipertenzije).

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

Kombinacija ezetimib/atorvastatin

V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno simptomatsko in podporno zdravljenje. Opraviti je treba teste delovanja jeter in spremljati serumske vrednosti CPK.

Ezetimib

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

Atorvastatin

Ker se atorvastatin v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, ni pričakovati, da bi hemodializa pomembno zvečala 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 ravni serumskih lipidov; oznaka ATC: C10BA05

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

Mehanizem delovanja

Kombinacija ezetimib/atorvastatin

Izvor holesterola v plazmi sta absorpcija v črevesju in endogena sinteza. Kombinacija vsebuje ezetimib in atorvastatin, dve učinkovini za zniževanje ravni lipidov s komplementarnima mehanizmoma delovanja. Kombinacija ezetimib/atorvastatin z dvojnimi zaviranjem absorpcije in sinteze holesterola znižuje zvišan celokupni holesterol, holesterol LDL (LDL-C), apolipoprotein B (apo-B), trigliceride (TG) ter holesterol, ki se ne nahaja v lipoproteinih velike gostote (ne-HDL-C), povečuje pa holesterol v lipoproteinih velike gostote (holesterol HDL oz. HDL-C, HDL – *High-Density Lipoprotein*).

Ezetimib

Ezetimib zavira absorpcijo holesterola v črevesju. Ezetimib je peroralno aktiven in ima mehanizem delovanja, ki se razlikuje od drugih razredov zdravil za zniževanje ravni holesterola (npr. statinov, adsorbentov žolčnih kislin [smol], derivatov fibrične kisline in rastlinskih stanolov). Tarčna molekula ezetimiba je prenašalec sterolov 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 črevesa in zavira absorpcijo holesterola, kar zmanjša prenos črevesnega holesterola v jetra; statini zmanjšajo sintezo holesterola v jetrih in ta dva različna mehanizma skupaj zagotavljata komplementarno znižanje holesterola. V 2-tedenskem

kliničnem preskušanju 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, ni pa vplival na absorpcijo trigliceridov, maščobnih kislin, žolčnih kislin, progesterona, etinilestradiola ali v maščobi topnih vitaminov A in D.

Atorvastatin

Atorvastatin je selektivni kompetitivni zaviralec reduktaze HMG CoA, encima, ki omejuje hitrost pretvorbe 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koencima A v mevalonat, prekursorja sterolov, vključno s holesterolom. Trigliceridi in holesterol se v jetrih vgradijo v lipoproteine zelo majhne gostote (VLDL – *Very Low-Density Lipoproteins*) in se sprostijo v plazmo, s katero pridejo v periferna tkiva. Lipoproteini majhne gostote (LDL) nastanejo iz VLDL in se nadalje presnovijo predvsem prek receptorja z veliko afiniteto za LDL (receptor za 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 za 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 za LDL, kar ugodno vpliva na kakovost krožečih delcev LDL v obtoku. Atorvastatin učinkovito zniža raven LDL-C pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, se pravi v populaciji, ki se navadno ne odzove na zdravljenje z zdravili za zniževanje lipidov.

Atorvastatin je v študiji odziva na odmere zmanjšal koncentracije celokupnega holesterola (30 % do 46 %), LDL-C (41 % do 61 %), apolipoproteina B (apo-B) (34 % do 50 %) in trigliceridov (TG) (14 % do 33 %), hkrati pa različno povečal koncentraciji HDL-C in apolipoproteina A-I (apo-A-I). Ti rezultati so skladni pri bolnikih s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, nedružinskimi oblikami hiperholesterolemije in mešano hiperlipidemijo, vključno z bolniki s sladkorno boleznijo, ki ni odvisna od insulina.

Klinična učinkovitost in varnost

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih je kombinacija ezetimib/atorvastatin pri bolnikih s hiperholesterolemijo pomembno znižala celokupni holesterol, LDL-C, apo-B, TG in zvišala HDL-C.

Primarna hiperholesterolemija

V s placebom nadzorovani študiji je 628 bolnikov s hiperlipidemijo do 12 tednov randomizirano prejelo placebo, ezetimib (10 mg), atorvastatin (10 mg, 20 mg, 40 mg ali 80 mg) ali sočasno ezetimib in atorvastatin, 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 v primerjavi s samo atorvastatinom bistveno bolj znižala celokupni holesterol, LDL-C, apo-B, TG in ne-HDL-C ter povečala HDL-C (glejte preglednico 4).

Preglednica 4: Odziv na kombinacijo ezetimib/atorvastatin pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo (povprečna sprememba^a v % glede na izhodiščno vrednost pred zdravljenjem^b po 12 tednih)

Zdravljenje (dnevni odmerek)	N	Celokupni holesterol	LDL-C	Apo-B	TG ^a	HDL-C	Ne-HDL-C
---------------------------------	---	-------------------------	-------	-------	-----------------	-------	----------

Združeni podatki (vsi odmerki kombinacije ezetimib/atorvastatin) ^c	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
Kombinacija 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 je naveden mediani % spremembe glede na izhodiščno vrednost.

^b Izhodiščna vrednost – brez zdravila za zniževanje ravni lipidov.

^c Kombinacija ezetimib/atorvastatin (združeni podatki za odmerke 10 mg/10 mg–10 mg/80 mg) je v primerjavi z atorvastatinom (združeni podatki za odmerke 10 mg–80 mg) pomembno znižala celokupni holesterol, LDL-C, apo-B, TG in ne-HDL-C ter pomembno zvišala HDL-C.

V nadzorovani študiji Titracija atorvastatina v primerjavi z ezetimibom, dodanim atorvastatinu, pri bolnikih s hiperholesterolemijo (študija TEMPO – *Titration of Atorvastatin vs Ezetimibe Add-On to Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia study*) je 184 bolnikov, ki so imeli LDL-C $\geq 2,6$ mmol/l in $\leq 4,1$ mmol/l ter zmerno tveganje za koronarno srčno bolezen, prejelo 20 mg atorvastatina najmanj 4 tedne pred randomizacijo. Bolniki, pri katerih raven LDL-C ni bila $< 2,6$ mmol/l, so bili randomizirani tako, da so 6 tednov prejeli bodisi sočasno ezetimib in atorvastatin (enakovredno kombinaciji ezetimib/atorvastatin v odmerku 10 mg/20 mg) bodisi 40 mg atorvastatina.

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

V nadzorovani študiji Titracija ezetimiba in atorvastatina v primerjavi z atorvastatinom pri doseganju nižjih ciljnih vrednosti LDL-C pri bolnikih s hiperholesterolemijo (študija EZ-PATH – *Ezetimibe Plus Atorvastatin vs Atorvastatin Titration in Achieving Lower LDL-C Targets in Hypercholesterolaemic Patients study*) je 556 bolnikov z visokim kardiovaskularnim tveganjem ter z ravno LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l in $\leq 4,1$ mmol/l prejelo 40 mg atorvastatina najmanj 4 tedne pred randomizacijo. Bolniki, pri katerih raven LDL-C ni bila $< 1,8$ mmol/l, so bili randomizirani tako, da so 6 tednov prejeli bodisi sočasno ezetimib in atorvastatin (enakovredno kombinaciji ezetimib/atorvastatin v odmerku 10 mg/40 mg) bodisi 80 mg atorvastatina.

Kombinacija ezetimib/atorvastatin v odmerku 10 mg/40 mg je bila bistveno učinkovitejša od podvojitve odmerka atorvastatina na 80 mg pri nadaljnjem znižanju celokupnega holesterola (-17 % v primerjavi z -7 %), LDL-C (-27 % v primerjavi z -11 %), apo-B (-18 % v primerjavi z -8 %), TG (-12 % v primerjavi

z -6 %) in ne-HDL-C (-23 % v primerjavi z -9 %). Rezultati za HDL-C se med obema zdravljenima skupinama niso bistveno razlikovali. Poleg tega je bistveno več bolnikov, ki so prejeli kombinacijo ezetimib/atorvastatin v odmerku 10 mg/40 mg, doseglo LDL-C < 1,8 mmol/l v primerjavi s tistimi bolniki, ki so prejeli 80 mg atorvastatina (74 % v primerjavi z 32 %).

V 8-tedenski, s placebom nadzorovani študiji je bilo 308 bolnikov s hiperholesterolemijo, ki so prejeli atorvastatin in niso dosegli ciljne vrednosti LDL-C po Nacionalnem izobraževalnem programu o holesterolu (NCEP – *National Cholesterol Education Program*) (ciljna vrednost LDL-C temelji na izhodiščni vrednosti LDL-C in statusu tveganja za koronarno srčno bolezen), randomiziranih na prejetje bodisi 10 mg ezetimiba bodisi placeba poleg obstoječega zdravljenja z atorvastatinom.

Med bolniki, ki na začetku niso dosegli ciljne vrednosti LDL-C (~83 %), je bistveno več bolnikov, ki so prejeli ezetimib sočasno z atorvastatinom, doseglo ciljno vrednost LDL-C v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo sočasno z atorvastatinom (67 % v primerjavi z 19 %). Ezetimib, dodan zdravljenju z atorvastatinom, je bistveno bolj znižal LDL-C kot placebo, dodan zdravljenju z atorvastatinom (25 % v primerjavi s 4 %). Ezetimib, dodan zdravljenju z atorvastatinom, je v primerjavi s placebom, dodanim zdravljenju z atorvastatinom, pomembno znižal tudi celokupni holesterol, apo-B in TG.

V nadzorovani, 12-tedenski, dvofazni študiji je bilo 1539 bolnikov z visokim kardiovaskularnim tveganjem ter z ravno LDL-C med 2,6 in 4,1 mmol/l, ki so jemali 10 mg atorvastatina na dan, randomiziranih na prejetje: 20 mg atorvastatina, 10 mg rosuvastatina ali kombinacijo ezetimib/atorvastatin v odmerku 10 mg/10 mg. Po 6 tednih zdravljenja (faza I) so bolnike, ki so jemali 20 mg atorvastatina in jim ni uspelo doseči ravni LDL-C < 2,6 mmol/l, premestili na prejetje atorvastatina v odmerku 40 mg ali prejetje kombinacije ezetimib/atorvastatin v odmerku 10 mg/20 mg za 6 tednov (faza II). Podobno so bolnike, ki so med fazo I jemali 10 mg rosuvastatina, premestili bodisi na prejetje 20 mg rosuvastatina bodisi na prejetje kombinacije ezetimib/atorvastatin v odmerku 10 mg/20 mg. Znižanja v LDL-C in primerjave med skupino s kombinacijo ezetimib/atorvastatin in drugimi preučevanimi terapevtskimi skupinami so prikazana v preglednici 5.

Preglednica 5: Odziv na kombinacijo ezetimib/atorvastatin* pri bolnikih z visokim tveganjem in ravno LDL-C med 2,6 mmol/l in 4,1 mmol/l, ki so ob vključitvi jemali 10 mg atorvastatina dnevno, glede na izhodiščne vrednosti

Zdravljenje	N	% spremembe glede na izhodiščno vrednost [†]					
		Celokupni holesterol	LDL-C	Apo-B	TG [‡]	HDL-C	Ne-HDL-C
Faza I							
Prehod iz 10 mg atorvastatina							
Kombinacija ezetimib/atorvastatin 10 mg/10 mg	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3
Atorvastatin 20 mg	480	-6,4 [§]	-9,5 [§]	-6,0 [¶]	-3,9	-1,1	-8,1 [§]
Rosuvastatin 10 mg	939	-7,7 [§]	-13,0 [§]	-6,9 [#]	-1,1	+1,1	-10,6 [§]
Faza II							
Prehod iz 20 mg atorvastatina							
Kombinacija ezetimib/atorvastatin 10 mg/20 mg	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
Atorvastatin 40 mg	124	-3,8 ^b	-6,9 ^b	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 ^b

Prehod iz 10 mg rosuvastatina							
Kombinacija ezetimib/atorvastatin 10 mg/20 mg	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
Rosuvastatin 20 mg	205	-4,5 ^b	-7,5 ^b	-4,1 ^b	-3,2 ^b	+0,8	-6,4 ^b

* Sočasna uporaba ezetimiba in atorvastatina, enakovredna kombinaciji ezetimib/atorvastatin v odmerku 10 mg/10 mg ali kombinaciji ezetimib/atorvastatin v odmerku 10 mg/20 mg.

† M-ocene (na podlagi Huberjeve metode; 95-% IZ in vrednost p sta bila pridobljena z dopolnitvijo robustnega regresijskega modela s pogoji za zdravljenje in izhodiščno vrednost).

‡ Spremembe geometrijskih sredin v odstotkih glede na izhodiščno vrednost TG so bile izračunane na podlagi povratne transformacije z eksponentnim izračunom najmanjših kvadratov (LS) na podlagi modela in izražene kot (geometrijska sredina – 1), pomnoženo s 100.

§ p < 0,001 v primerjavi s kombinacijo ezetimib/atorvastatin 10 mg/10 mg

¶ p < 0,01 v primerjavi s kombinacijo ezetimib/atorvastatin 10 mg/10 mg

p < 0,05 v primerjavi s kombinacijo ezetimib/atorvastatin 10 mg/10 mg

^b p < 0,001 v primerjavi s kombinacijo ezetimib/atorvastatin 10 mg/20 mg

^a p < 0,05 v primerjavi s kombinacijo ezetimib/atorvastatin 10 mg/20 mg

Preglednica 5 ne vsebuje podatkov, ki bi primerjali učinke kombinacije ezetimib/atorvastatin v odmerku 10 mg/10 mg ali 10 mg/20 mg z odmerki, večjimi od 40 mg atorvastatina ali 20 mg rosuvastatina.

V s placebom nadzorovani študiji Zmanjšanje miokardne ishemije z agresivnim zniževanjem holesterola (študija MIRACL – *Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol-Lowering study*) so bili bolniki z akutnim koronarnim sindromom (miokardni infarkt [MI] brez Q-vala ali nestabilna angina pectoris) randomizirani na prejemanje 80 mg atorvastatina na dan (N = 1538) ali placebo (N = 1548). Zdravljenje se je začelo v akutni fazi po sprejemu v bolnišnico in je trajalo 16 tednov. Atorvastatin v odmerku 80 mg na dan je za 16 % (p = 0,048) zmanjšal tveganje za kombiniran glavni opazovani dogodek: smrt zaradi katerega koli vzroka, MI brez smrtnega izida, zastoj srca z uspešnim oživljanjem ali angina pectoris z dokazano miokardno ishemijo, zaradi katere je bila potrebna hospitalizacija. To je bilo predvsem posledica 26-% zmanjšanja ponovne hospitalizacije zaradi angine pectoris z dokazano miokardno ishemijo (p = 0,018).

Kombinacija ezetimib/atorvastatin vsebuje atorvastatin. V s placebom nadzorovani študiji ASCOT-LLA (ASCOT-LLA – *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm*) so pri 10 305 bolnikih s hipertenzijo, starih od 40 do 80 let, z ravno celokupnega holesterola ≤ 6,5 mmol/l in z vsaj tremi dejavniki kardiovaskularnega tveganja, ocenili učinek 10 mg atorvastatina na koronarno srčno bolezen s smrtnim izidom in brez njega. Bolnike so spremljali povprečno 3,3 leta. Atorvastatin v odmerku 10 mg je pomembno (p < 0,001) zmanjšal relativno tveganje za: koronarno srčno bolezen s smrtnim izidom in MI brez smrtnega izida za 36 % (absolutno zmanjšanje tveganja = 1,1 %), skupno število kardiovaskularnih dogodkov in revaskularizacij za 20 % (absolutno zmanjšanje tveganja = 1,9 %) in skupno število koronarnih dogodkov za 29 % (absolutno zmanjšanje tveganja = 1,4 %).

Učinek 10 mg atorvastatina na opazovani dogodek kardiovaskularne bolezni so ocenili v s placebo nadzorovani študiji CARDS (študija CARDS – *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*), ki je vključevala 2838 bolnikov, starih od 40 do 75 let, s sladkorno boleznijo tipa 2, z enim ali več dejavniki kardiovaskularnega tveganja ter z ravnimi LDL ≤ 4,1 mmol/l in TG ≤ 6,8 mmol/l. Bolnike so spremljali povprečno 3,9 leta. Atorvastatin v odmerku 10 mg je pomembno (p < 0,05) zmanjšal stopnjo večjih kardiovaskularnih dogodkov za 37 % (absolutno zmanjšanje tveganja = 3,2 %), tveganje za možgansko kap za 48 % (absolutno zmanjšanje tveganja = 1,3 %) in tveganje za MI za 42 % (absolutno zmanjšanje tveganja = 1,9 %).

Preprečevanje kardiovaskularnih dogodkov

V multicentrično, randomizirano, dvojno slepo študijo, nadzorovano z učinkovino, kombinacije ezetimib/simvastatin, je bilo vključenih 18 144 bolnikov v obdobju 10 dni po sprejemu v bolnišnico zaradi akutnega koronarnega sindroma (ACS; bodisi akutni miokardni infarkt [MI] bodisi nestabilna

angina pectoris). Vse bolnike so v razmerju 1 : 1 randomizirali tako, da so prejeli bodisi ezetimib/simvastatin v odmerku 10 mg/40 mg (N = 9067) bodisi simvastatin v odmerku 40 mg (N = 9077) in so jih spremljali 6,0 let (mediana vrednost).

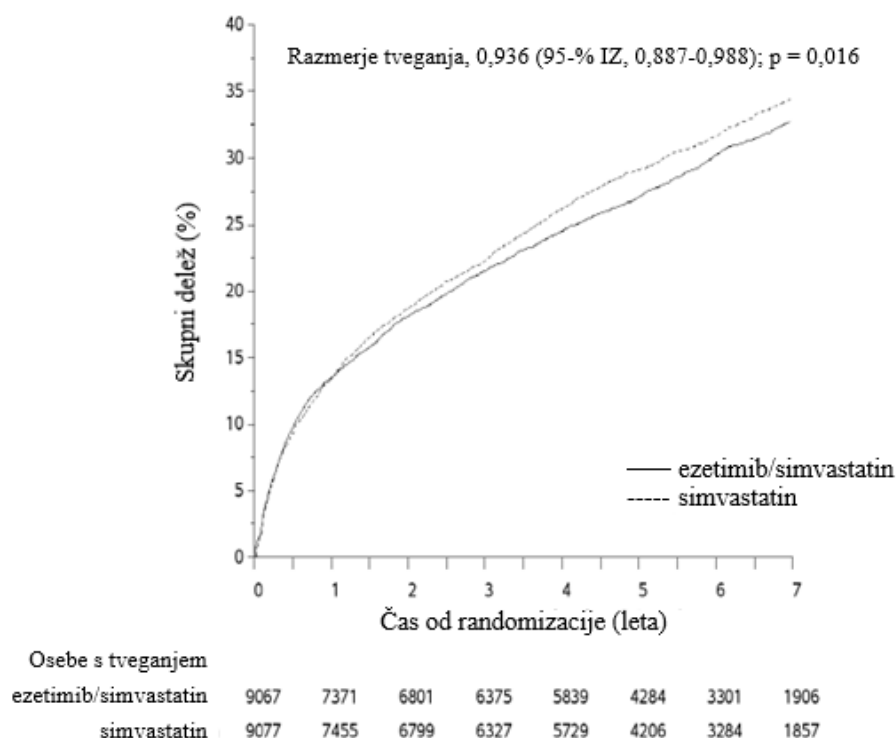
Povprečna starost bolnikov je bila 63,6 let; 76 % jih je bilo moških, 84 % belcev in 27 % sladkornih bolnikov. Povprečna vrednost LDL-C ob vključitvi v študijo je bila za tiste, ki so jemali zdravila za zniževanje ravni lipidov, 80 mg/dl (2,1 mmol/l) (N = 6390), in 101 mg/dl (2,6 mmol/l) za tiste, ki predhodno niso jemali zdravil za zniževanje ravni lipidov (N = 11 594). Pred hospitalizacijo zaradi dogodka ACS je statine jemalo 34 % bolnikov. Po enem letu je bila pri bolnikih, ki so nadaljevali zdravljenje, povprečna vrednost LDL-C v skupini, ki je prejela kombinacijo 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 kardiovaskularno smrt, večje koronarne dogodke (MCE – *Major Coronary Events*; 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 s kombinacijo ezetimib/simvastatin v primerjavi s samo simvastatinom prineslo dodatno korist glede zmanjšanja primarnega sestavljenega opazovanega dogodka, in sicer kardiovaskularne smrti, MCE in možganske kapi brez smrtnega izida (relativno zmanjšanje tveganja 6,4 %, $p = 0,016$). Primarni opazovani dogodek se je pojavil pri 2572 od 9067 bolnikov (7-letni Kaplan-Meierjev [KM] delež 32,72 %) v skupini s kombinacijo ezetimib/simvastatin in pri 2742 od 9077 bolnikov (7-letni KM delež 34,67 %) v skupini s samo simvastatinom (glejte sliko 1 in preglednico 6). Pričakuje se, da bo ta dodatna korist podobna pri sočasni uporabi ezetimiba in atorvastatina. Skupna umrljivost se v tej skupini z visokim tveganjem ni spremenila.

Celokupna korist se je pokazala za vse vrste možganske kapi; pri skupini, ki je prejela kombinacijo ezetimib/simvastatin pa se je v primerjavi s skupino, ki je prejela samo simvastatin, 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 s kombinacijo ezetimib/simvastatin 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 kombinacije ezetimib/simvastatin na primarni sestavljeni opazovani dogodek kardiovaskularne smrti, večjega koronarnega dogodka ali možganske kapi brez smrtnega izida



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

<u>Končni izid</u>	Ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg* (N = 9067)		Simvastatin 40 mg† (N = 9077)		Razmerje tveganja (95-% IZ)	Vrednost p
	N	K-M %‡	N	K-M %‡		
Primarni sestavljeni opazovani dogodek učinkovitosti (KV 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)						
KV 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 hospitalizacijo	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 % bolnikov so odmerek povečali na 10 mg/80 mg ezetimiba/simvastatina.

† Pri 27 % bolnikov so odmerek povečali na 80 mg simvastatina.

‡ Kaplan-Meierjeva ocena po 7 letih.

KV = kardiovaskularna, MI = miokardni infarkt

Homozigotna družinska hiperholesterolemija (HoFH)

Pri bolnikih s klinično in/ali genotipsko diagnozo HoFH so izvedli dvojno slepo, randomizirano, 12-tedensko študijo. Analizirali so podatke za podskupino bolnikov (N = 36), ki so na začetku prejeli 40 mg atorvastatina. Povečanje odmerka atorvastatina s 40 mg na 80 mg (N = 12) je znižalo LDL-C za 2 % glede na izhodiščno vrednost pri zdravljenju s 40 mg atorvastatina. Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli ezetimib in atorvastatin, enakovredno kombinaciji ezetimib/atorvastatin (10 mg/40 mg in 10 mg/80 mg skupaj, N = 24), se je LDL-C znižal za 19 % v primerjavi z izhodiščno vrednostjo pri zdravljenju s 40 mg atorvastatina. Pri teh bolnikih, ki so sočasno prejeli ezetimib in atorvastatin, enakovredno kombinaciji ezetimib/atorvastatin (10 mg/80 mg, N = 12), se je LDL-C znižal za 25 % v primerjavi z izhodiščno vrednostjo pri zdravljenju s 40 mg atorvastatina.

Po končani 12-tedenski študiji so primernim bolnikom (N = 35), ki so na začetku prejeli 40 mg atorvastatina, dodelili sočasno jemanje ezetimiba in atorvastatina, enakovredno kombinaciji ezetimib/atorvastatin 10 mg/40 mg, za obdobje do dodatnih 24 mesecev. Po vsaj 4 tednih zdravljenja se je odmerek atorvastatina lahko podvojil do največjega odmerka 80 mg. Ob koncu 24-mesečnega obdobja je kombinacija ezetimib/atorvastatin (10 mg/40 mg in 10 mg/80 mg skupaj) povzročila znižanje LDL-C, ki je bilo enako kot v 12-tedenski študiji.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s kombinacijo ezetimib/atorvastatin za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju hiperholesterolemije in mešane hiperlipidemije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kombinacija ezetimib/atorvastatin

Kombinacija ezetimib/atorvastatin se je izkazala za bioekvivalentno sočasni uporabi ustreznih odmerkov tablet ezetimiba in atorvastatina.

Absorpcija

Kombinacija ezetimib/atorvastatin

Učinki obroka z visoko vsebnostjo maščob na farmakokinetiko ezetimiba in atorvastatina, kadar se jemljeta v obliki kombinirane tablete ezetimiba/atorvastatina, so primerljivi z učinki, o katerih so poročali pri posameznih tabletah.

Ezetimib

Po peroralni uporabi se ezetimib hitro absorbira in obsežno konjugira v farmakološko aktivni fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Ezetimib-glukuronid doseže povprečno največjo koncentracijo v plazmi (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 peroralno biološko uporabnost ezetimiba, če je bil vzet v obliki 10-miligramskih tablet.

Atorvastatin

Atorvastatin se po peroralni uporabi hitro absorbira in največje koncentracije v plazmi (C_{max}) doseže v 1 do 2 urah. Obseg absorpcije se povečuje sorazmerno z odmerkom atorvastatina. Biološka uporabnost atorvastatina je po peroralni uporabi filmsko obloženih tablet od 95 do 99 % v primerjavi s peroralno raztopino. Absolutna biološka uporabnost atorvastatina je približno 12 %, sistemska uporabnost zaviralnega delovanja na reduktazo HMG CoA pa približno 30 %. Majhno sistemska uporabnost se pripisuje predsistemskemu očistku v sluznici prebavil in/ali presnovi prvega prehoda v jetrih.

Porazdelitev

Ezetimib

Ezetimib in ezetimib-glukuronid se v 99,7 % oziroma v 88 % do 92 % vežeta na človeške beljakovine v plazmi.

Atorvastatin

Povprečni volumen porazdelitve atorvastatina je približno 381 litrov. Atorvastatin je v ≥ 98 % vezan na beljakovine v plazmi.

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 minimalno oksidativno presnovo (reakcija I. reda). Glavni spojini, ki ju zaznamo v plazmi, sta ezetimib, ki predstavlja približno od 10 % do 20 % celotne učinkovine, in ezetimib-glukuronid, ki predstavlja približno od 80 % do 90 % celotne učinkovine v plazmi. Tako ezetimib kot ezetimib-glukuronid se počasi izločata iz plazme; dokazano je pomembno enterohepatično kroženje. Razpolovni čas ezetimiba in ezetimib-glukuronida je približno 22 ur.

Atorvastatin

Atorvastatin se presnavlja s citokromom P450 3A4 v orto- in parahidroksilirane derivate in različne betaoksidacijske produkte. Poleg drugih poti se ti produkti nadalje presnavljajo z glukuronidacijo. Orto- in parahidroksilirani presnovki *in vitro* zavirajo reduktazo HMG CoA enako kot atorvastatin. Približno 70 % zaviralnega delovanja na reduktazo HMG CoA v obtoku se pripisuje aktivnim presnovkom.

Izločanje

Ezetimib

Po peroralni uporabi ^{14}C -ezetimiba (20 mg) je pri ljudeh celokupni ezetimib znašal 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 določljivosti.

Atorvastatin

Atorvastatin se po presnovi v jetrih in/ali zunaj jeter izloči predvsem z žolčem. Kot kaže, atorvastatin ni pomembno podvržen enterohepatični recirkulaciji. Povprečni razpolovni čas izločanja atorvastatina pri ljudeh je približno 14 ur. Razpolovni čas zaviranja reduktaze HMG CoA je zaradi prispevka aktivnih presnovkov približno 20 do 30 ur.

Atorvastatin je substrat za jetrne prenašalce, za organske anione prenašalna polipeptida 1B1 (OATP1B1) in 1B3 (OATP1B3). Presnovki atorvastatina so substrati za OATP1B1. Ugotovili so tudi, da je atorvastatin substrat za izločevalne prenašalce, in sicer za beljakovino odpornosti proti več zdravilom 1 (MDR1 – *Multi-Drug Resistance protein 1*) in za 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. Farmakokinetični podatki pri pediatrični populaciji, stari < 6 let, niso na voljo. Klinične izkušnje pri pediatričnih bolnikih in mladostnikih vključujejo bolnike s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo (HoFH), heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo (HeFH – *Heterozygous Familial Hypercholesterolemia*) ali sitosterolemijo.

Atorvastatin

V odprti 8-tedenski študiji so pediatrične bolnike (starost 6–17 let) s stopnjo 1 po Tannerju ($N = 15$) oziroma s stopnjo 2 po Tannerju ($N = 24$), s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo in začetno vrednostjo LDL-C 4 mmol/l ali več, zdravili s 5 mg ali 10 mg atorvastatina v obliki žvečljivih tablet oziroma 10 mg ali 20 mg atorvastatina v obliki filmsko obloženih tablet enkrat na dan. Telesna masa je bila edina pomembna sopspremenljivka v modelu populacijske farmakokinetike atorvastatina. Peroralni

očistek atorvastatina pri pediatričnih preiskovancih je bil podoben tistemu pri odraslih, če se ga je ocenilo alometrično glede na telesno maso. Dosledna znižanja vrednosti LDL-C in celokupnega holesterola so opazili pri razponu izpostavljenosti atorvastatinu in o-hidroksiatorvastatinu.

Starejši bolniki

Ezetimib

Plazemske koncentracije celokupnega ezetimiba so pri starejših osebah (65 let in več) približno 2-krat večje kot pri mlajših osebah (18 do 45 let). Znižanje vrednosti LDL-C in varnostni profil sta med starejšimi in mlajšimi bolniki, zdravljenimi z ezetimibom, 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 s tistimi pri mlajših bolnikih.

Okvara jeter

Ezetimib

Po enkratnem odmerku 10 mg ezetimiba se je pri bolnikih z blago okvaro jeter (ocena 5 ali 6 po Child-Pughu) povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib povečala za približno 1,7-krat v primerjavi z zdravimi preiskovanci. V 14-dnevni študiji z večkratnimi odmerki (10 mg na dan) pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (ocena od 7 do 9 po Child-Pughu) se je povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib povečala za približno 4-krat na 1. in na 14. dan v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerjanja ni potrebno prilagajati. Zaradi neznanih učinkov povečane izpostavljenosti ezetimibu pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (ocena > 9 po Child-Pughu) 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 zvečana ($C_{\max}$ je približno 16-krat večji, 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 očistek kreatinina ≤ 30 ml/min/1,73 m²) povprečna vrednost AUC za celokupni ezetimib povečala za približno 1,5-krat v primerjavi z zdravimi preiskovanci ($N = 9$).

Dodatni bolnik v tej študiji (po presaditvi ledvice in zdravljenju s številnimi zdravili, vključno s ciklosporinom) je imel 12-krat večjo izpostavljenost 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 celokupnega ezetimiba so pri ženskah rahlo večje (približno 20 %) kot pri moških. Znižanje vrednosti LDL-C in varnostni profil sta med ženskami in moškimi, zdravljenimi z ezetimibom, primerljiva.

Atorvastatin

Koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov so pri ženskah drugačne kot pri moških ($C_{\max}$ je pri ženskah približno za 20 % večji, AUC pa za 10 % manjša kot pri moških). Razlike niso klinično pomembne in učinek zdravila na lipide se med moškimi in ženskami klinično ne razlikuje.

Polimorfizem SLCO1B1

Atorvastatin

Pri jetrnem privzemu vseh zaviralcev reduktaze HMG CoA, vključno z atorvastatinom, sodeluje prenašalec OATP1B1. Pri bolnikih s polimorfizmom SLCO1B1 obstaja tveganje za povečano izpostavljenost atorvastatinu, kar lahko vodi do povečanega tveganja za rabdomiolizo (glejte poglavje 4.4). Polimorfizem na genu, ki kodira OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), je povezan z 2,4-krat večjo izpostavljenostjo atorvastatinu (AUC) v primerjavi s posamezniki, ki nimajo te različice genotipa (c.521TT). Pri teh bolnikih je mogoča tudi genetska okvara privzema atorvastatina v jetra. Možni vplivi na učinkovitost niso znani.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kombinacija ezetimib/atorvastatin

V trimesečnih študijah sočasne uporabe ezetimiba in atorvastatina pri podganah in psih so bili opaženi predvsem toksični učinki, ki so običajno značilni za statine. Histopatološke ugotovitve, podobne tistim pri statinih, so bile omejene na jetra. Nekateri toksični učinki so bili izrazitejši od tistih, ki so jih opazili med zdravljenjem s samo statini. To pripisujejo farmakokinetičnim in/ali farmakodinamičnim interakcijam pri sočasnem zdravljenju.

Sočasna uporaba ezetimiba in atorvastatina pri brejih podganah je pokazala, da se je v skupini z velikim odmerkom kombinacije ezetimib/atorvastatin (1000/108,6 mg/kg) povečala pojavnost s testnim zdravilom povezane skeletne spremembe »zmanjšana osifikacija sterneber«. To je lahko povezano z opaženim zmanjšanjem telesne mase ploda. Pri brejih samicah kuncev so opazili majhno pojavnost deformacij skeleta (zraščene sternebre, zraščena repna vretenca in asimetrične spremembe sterneber).

V seriji testov *in vivo* in *in vitro*, ezetimib, uporabljen samostojno ali skupaj z atorvastatinom, ni pokazal genotoksičnega potenciala.

Ezetimib

V študijah kronične toksičnosti ezetimiba na živalih niso ugotovili 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 od 2,5-krat do 3,5-krat. Kljub temu pa v enoletni študiji na psih, ki so prejeli odmerke do 300 mg/kg/dan, niso ugotovili povečane pojavnosti holelitiaze ali drugih hepatobiliarnih učinkov. Pomen teh podatkov za ljudi ni znan. 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

Atorvastatin ni pokazal mutagenega ali klastogenega potenciala v naboru 4 testov *in vitro* in 1 *in vivo*. Atorvastatin za podgane ni bil kancerogen, vendar pa so veliki odmerki pri miših (pri katerih je bila AUC_{0-24h} od 6 do 11-krat večja kot pri največjem priporočenem odmerku za človeka) povzročili hepatocelularni adenom pri samcih 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 vpliva na plodnost in ni bil teratogen, vendar so pri odmerkih, toksičnih za mater, ugotovili toksičnost za plod pri podganah in kuncih. Razvoj pri podganjih mladičih je bil zakasnel, preživetje po rojstvu pa se je zmanjšalo po izpostavljenosti samic velikim odmerkom atorvastatina. Pri podganah obstajajo dokazi o prehodu skozi placento. Koncentracija atorvastatina v mleku podgan je bila približno enaka kot v plazmi. Ni znano, ali se atorvastatin oziroma njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza 101
manitol
kalcijev karbonat
premreženi natrijev karmelozat
hidroksipropilceluloza
polisorbat 80
rumeni železov oksid (E172)
magnezijev stearat
povidon K-29/32
natrijev lavrilsulfat

Filmska obloga

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg:

laktoza monohidrat
hipromeloza 2910 (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 4000 (E1521).

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/80 mg:

hipromeloza 2910 (E464)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
makrogol 400 (E1521)
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

Pretisni omoti iz OPA/Al/PVC//Al in perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki, pakirani v kartonske škatle.

Velikosti pakiranja sta 30 filmsko obloženih tablet in 30 x 1 filmsko obložena tableta.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/24/03139/001-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. 11. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 2. 2025