

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN 10 mg/10 mg potahované tablety

Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN 10 mg/20 mg potahované tablety

Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN 10 mg/40 mg potahované tablety

Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN 10 mg/80 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN 10 mg/10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg ezetimibu a 10 mg atorvastatinu (jako trihydrát vápenaté soli atorvastatinu).

Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN 10 mg/20 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg ezetimibu a 20 mg atorvastatinu (jako trihydrát vápenaté soli atorvastatinu).

Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN 10 mg/40 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg ezetimibu a 40 mg atorvastatinu (jako trihydrát vápenaté soli atorvastatinu).

Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN 10 mg/80 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg ezetimibu a 80 mg atorvastatinu (jako trihydrát vápenaté soli atorvastatinu).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN 10 mg/10 mg obsahuje 209,62 mg laktózy (jako monohydrát).

Jedna potahovaná tableta přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN 10 mg/20 mg obsahuje 234,21 mg laktózy (jako monohydrát).

Jedna potahovaná tableta přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN 10 mg/40 mg obsahuje 283,39 mg laktózy (jako monohydrát).

Jedna potahovaná tableta přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN 10 mg/80 mg obsahuje 381,76 mg laktózy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN 10 mg/10 mg potahované tablety

Bílé a světle růžové, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým označením „10“ na jedné straně a hladké na druhé straně, o velikosti přibližně 13 mm (délka) x 5 mm (šířka).

Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN 10 mg/20 mg potahované tablety

Bílé a světle růžové, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým označením „20“ na jedné straně a hladké na druhé straně, o velikosti přibližně 15 mm (délka) x 6 mm (šířka).

Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN 10 mg/40 mg potahované tablety

Bílé a světle růžové, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým označením „40“ na jedné straně a hladké na druhé straně, o velikosti přibližně 17 mm (délka) x 6 mm (šířka).

Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN 10 mg/80 mg potahované tablety

Bílé a světle růžové, oválné, bikonvexní potahované tablety s vyraženým označením „80“ na jedné straně a hladké na druhé straně, o velikosti přibližně 18 mm (délka) x 8 mm (šířka).

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence kardiovaskulárních příhod

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN je indikován jako substituční léčba u dospělých pacientů, jejichž zdravotní stav je dostatečně kontrolován atorvastatinem a ezetimibem podávanými současně, ve stejné dávce jako ve fixní kombinaci, ale jako samostatné přípravky, ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a akutním koronárním syndromem (AKS) v anamnéze (viz bod 5.1).

Hypercholesterolemie

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN je indikován jako přídatná terapie k dietě u primární (heterozygotní a homozygotní familiární a nefamiliární) hypercholesterolemie nebo smíšené hyperlipidemie u dospělých pacientů, jejichž zdravotní stav je dostatečně kontrolován atorvastatinem a ezetimibem podávanými současně ve stejné dávce jako ve fixní kombinaci, ale jako samostatné přípravky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Rozsah dávek přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN je 10/10 mg/den až 10/80 mg/den.

Pacient má dodržovat vhodnou hypolipidemickou dietu, ve které má pokračovat i během léčby přípravkem Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN.

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN není vhodný pro zahajovací terapii. V případě potřeby mají být zahájení léčby nebo úprava dávky provedeny pouze s jednosložkovými přípravky a po nastavení odpovídající dávky je možný přechod na fixní dávkovou kombinaci příslušné síly.

Současné podávání s jinými léčivými přípravky

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN je nutno podávat buď ≥ 2 hodiny před nebo ≥ 4 hodiny po podání sekvstrantu žlučových kyselin.

U pacientů užívajících antivirotika proti hepatitidě C elbasvir/grazoprevir nebo letermovir k profylaxi cytomegalovirové infekce současně s Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN nemá dávka Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN překročit 10/20 mg/den (viz body 4.4 a 4.5).

Užívání ezetimibu/atorvastatinu se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir současně s cyclosporinem (viz body 4.4 a 4.5).

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN je třeba používat s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2). Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN u dětí nebyly stanoveny (viz bod 5.2). Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN je určen k perorálnímu podání. Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN lze podat jako jednu dávku kdykoli během dne, s jídlem i bez jídla.

4.3 Kontraindikace

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

Léčba přípravkem Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN je kontraindikována v těhotenství a během kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodná antikoncepční opatření (viz bod 4.6).

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater nebo nevysvětlitelným přetrvávajícím zvýšením sérových transamináz nad trojnásobek horní hranice normy (ULN).

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN je kontraindikován u pacientů léčených antivirotky proti hepatitidě C glekaprevir/pibrentasvir.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myopatie/rabdomyolýza

Po uvedení ezetimibu na trh byly hlášeny případy myopatie a rabdomyolýzy. Většina pacientů, u nichž se vyvinula rabdomyolýza, užívala statin současně s ezetimibem. Nicméně rabdomyolýza byla hlášena velmi vzácně při podávání ezetimibu v monoterapii a také při přidání ezetimibu k jiným látkám, o nichž je známo, že jsou spojeny se zvýšeným rizikem rabdomyolýzy.

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN obsahuje atorvastatin. Atorvastatin, stejně jako ostatní inhibitory HMG-CoA reduktázy, může ve vzácných případech mít vliv na kosterní svalstvo a

způsobit myalgií, myozitidu a myopatii, která může přejít v rhabdomyolýzu, potenciálně život ohrožující stav charakterizovaný výrazně zvýšenými hladinami kreatinfosfokinázy (CPK) (> 10násobek ULN), myoglobinémií a myoglobinurií, což může vést k selhání ledvin.

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

Před léčbou

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN má být předepisován s opatrností u pacientů s predispozičními faktory pro rhabdomyolýzu. Hladina CPK má být změřena před zahájením léčby v následujících situacích:

- porucha funkce ledvin,
- hypotyreóza,
- dědičné svalové poruchy v osobní nebo rodinné anamnéze,
- svalová toxicita při užití statinu nebo fibrátu v anamnéze,
- jaterní onemocnění a/nebo značná konzumace alkoholu v anamnéze,
- starší pacient (věk > 70 let), má se zvážit potřeba takového měření, a to na základě přítomnosti dalších faktorů predisponujících k rhabdomyolýze,
- situace, kde může dojít ke zvýšení plazmatických hladin, jako jsou interakce (viz bod 4.5) a zvláštní populace, včetně genetických subpopulací (viz bod 5.2).

V takových situacích je třeba zvážit riziko léčby v porovnání s možným přínosem léčby a doporučuje se klinické monitorování.

Pokud jsou při výchozím vyšetření hladiny CPK významně zvýšeny (> 5násobek ULN), léčba se nemá zahajovat.

Měření kreatinkinázy

Kreatinfosfokináza (CPK) se nemá měřit po namáhavém cvičení nebo v přítomnosti pravděpodobné alternativní příčiny zvýšení CPK, která může narušovat interpretaci výsledku. Pokud jsou koncentrace CPK významně zvýšené při výchozím vyšetření (> 5násobek ULN), je nutno k potvrzení výsledků stanovit koncentrace znovu za 5 až 7 dní.

V průběhu léčby

- Pacienty je nutno požádat, aby neprodleně hlásili svalovou bolest, křeče nebo svalovou slabost, zvláště pokud jsou doprovázeny malátností nebo horečkou nebo pokud svalové známky a příznaky přetrvávají po vysazení přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN.
- Pokud se takové příznaky objeví v době, kdy je pacient léčen přípravkem Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN, mají být změřeny hladiny CPK. Pokud se zjistí, že tyto hladiny jsou významně zvýšené (> 5násobek ULN), je třeba léčbu ukončit.
- Pokud jsou svalové příznaky závažné a způsobují každodenní potíže, i když jsou hladiny CPK zvýšeny na \leq 5násobek ULN, je třeba zvážit přerušování léčby.
- Pokud příznaky odezní a hladina CPK se vrátí k normálu, lze zvážit opětovné nasazení přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN nebo zahájení léčby jiným přípravkem obsahujícím statin v nejnižší dávce a za pečlivého sledování.
- Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN musí být vysazen, pokud dojde ke klinicky významnému zvýšení hladin CPK (> 10násobek ULN) nebo pokud je diagnostikována rhabdomyolýza nebo je na ni podezření.
- Byla zaznamenána velmi vzácná hlášení imunologicky zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) v průběhu léčby nebo po léčbě statiny. IMNM je klinicky charakterizovaná

proximální svalovou slabostí a zvýšenou hodnotou sérové kreatinkinázy, která přetrvává i po přerušení léčby statiny.

Kvůli atorvastatinové složce přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN je riziko rhabdomyolýzy zvýšeno, pokud je přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN podáván současně s některými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu, jako jsou silné inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů (např. cyklosporin, telithromycin, klarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, letermovir a inhibitory HIV proteáz včetně ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, tipranaviru/ritonaviru atd.) Riziko myopatie může být zvýšeno také při současném používání gemfibrozilu a dalších derivátů kyseliny fibrové, antivirotik k léčbě hepatitidy C (HCV) (bocepreviru, telapreviru, elbasviru/grazopreviru, ledipasviru/sofosbuviru), erytromycinu nebo niacinu. Pokud je to možné, má být místo těchto léčivých přípravků zvážena alternativní (při které nedochází k interakcím) léčba (viz bod 4.8).

V situacích, kdy je současné podávání těchto léčivých přípravků s přípravkem Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN nezbytné, je nutno pečlivě zvážit přínosy a rizika souběžného podávání. Pokud pacienti dostávají léčivé přípravky, které zvyšují plazmatickou koncentraci atorvastatinu, doporučuje se nižší maximální dávka Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN. V případě silných inhibitorů CYP3A4 je navíc nutno zvážit nižší počáteční dávku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN a doporučuje se odpovídající klinické sledování těchto pacientů (viz bod 4.5).

Atorvastatin se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy (včetně fatálních) u pacientů užívajících současně kyselinu fusidovou a statiny (viz bod 4.5). Pacienta je třeba poučit, aby ihned vyhledal lékařskou pomoc, pokud se u něj objeví jakékoli příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů.

Léčbu statinem je možné znovu zahájit 7 dnů po poslední dávce kyseliny fusidové.

Za výjimečných okolností, kdy je potřebné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcí, lze v individuálních případech zvážit současné podávání přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Daptomycin

Riziko myopatie a/nebo rhabdomyolýzy může být zvýšeno současným podáváním inhibitorů HMG-CoA reduktázy (např. atorvastatinu) a daptomycinu (viz bod 4.5). Je třeba zvážit dočasné přerušení přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN u pacientů užívajících daptomycin, pokud přínos souběžného podávání nepřeváží riziko. Pokud se nelze souběžnému podávání vyhnout, mají se hladiny CK měřit 2-3krát týdně a pacienti mají být pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví známky nebo příznaky, které by mohly znamenat myopatii.

Jaterní enzymy

V kontrolovaných studiích u pacientů léčených současně ezetimibem a atorvastatinem bylo pozorováno následné zvýšení hladiny aminotransferáz (≥ 3 násobek horní hranice normy [ULN]) (viz bod 4.8).

Testy jaterních funkcí je nutno provést před zahájením léčby a poté je nutno je provádět pravidelně. U pacientů, u nichž se objeví jakékoli známky nebo příznaky naznačující poškození jater, mají být provedeny testy jaterních funkcí. Pacienti, u nichž se objeví zvýšené hladiny aminotransferáz, mají být sledováni, dokud abnormalita(y) nevymizí. Pokud přetrvává zvýšení transamináz vyšší než trojnásobek ULN, doporučuje se snížení dávky nebo vysazení přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN.

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN má být používán s opatrností u pacientů, kteří konzumují velká množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze onemocnění jater.

Jaterní nedostatečnost

Vzhledem k neznámým účinkům zvýšené expozice ezetimibu se u pacientů se středně těžkou nebo těžkou jaterní nedostatečností přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN nedoporučuje (viz bod 5.2).

Fibráty

Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného s fibráty nebyla stanovena, proto se souběžné podávání přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN a fibrátů nedoporučuje (viz bod 4.5).

Cyklosporin

Při zahajování léčby přípravkem Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN u pacientů léčených cyklosporinem je nutná opatrnost. U pacientů, kteří dostávají přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN a cyklosporin, je třeba monitorovat koncentrace cyklosporinu (viz bod 4.5).

Antikoagulancia

Pokud se přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN přidává k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulanciím nebo fluindionu, je nutno náležitě sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (INR) (viz bod 4.5).

Prevence cévní mozkové příhody agresivním snížením hladin cholesterolu (SPARCL)

V post-hoc analýze subtypů cévní mozkové příhody u pacientů bez ischemické choroby srdeční (ICHs), kteří v nedávné době prodělali cévní mozkovou příhodu nebo tranzitorní ischemickou ataku (TIA), byl u pacientů, kteří zahájili léčbu atorvastatinem 80 mg, zjištěn vyšší výskyt hemoragické cévní mozkové příhody ve srovnání s placebem. Zvýšené riziko bylo zejména patrné u pacientů, kteří při vstupu do studie měli předchozí hemoragickou cévní mozkovou příhodu nebo lakunární infarkt. U pacientů s předchozí hemoragickou cévní mozkovou příhodou nebo lakunárním infarktem je poměr rizik a přínosů atorvastatinu v dávce 80 mg nejistý, přičemž potenciální riziko hemoragické cévní mozkové příhody je nutno před zahájením léčby pečlivě zvážit (viz bod 5.1).

Intersticiální plicní nemoc

Výjimečné případy intersticiální plicní nemoci byly hlášeny při užívání některých statinů, zejména během dlouhodobé léčby (viz bod 4.8). Příznaky mohou zahrnovat dyspnoe, neproduktivní kašel a zhoršení celkového stavu (únavu, úbytek tělesné hmotnosti a horečku). V případě podezření, že se u pacienta vyvinula intersticiální plicní nemoc, musí být léčba statinem vysazena.

Diabetes mellitus

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů s vysokým rizikem vzniku diabetu mohou vyvolat hyperglykémii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko však nepřevažuje nad přínosem léčby statiny redukcí kardiovaskulárního rizika a není proto důvod pro ukončení léčby statiny. Pacienti s rizikem pro vznik diabetu (glukóza nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšení triglyceridů, hypertenze) mají být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

Pomocné látky

Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN obsahuje laktózu (jako monohydrát laktózy). Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

K možným interakcím s inhibitory HMG Co-A reduktázy může přispívat více mechanismů. Léčivé přípravky nebo rostlinné přípravky, které inhibují určité enzymy (např. CYP3A4) a/nebo dráhy transportérů (např. OATP1B), mohou zvyšovat plazmatické koncentrace atorvastatinu a mohou vést ke zvýšenému riziku myopatie/rhabdomyolýzy.

Více informací o potenciálních interakcích s atorvastatinem a/nebo potenciálu k ovlivnění enzymů nebo transportérů a možných úpravách dávky a léčebných režimů naleznete v souhrnu údajů o přípravku všech současně používaných léků.

Farmakodynamické interakce

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátem jaterních transportérů, organického aniontového transportního polypeptidu 1B1 (OATP1B1) a transportéru 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatinu jsou substráty OATP1B1. Atorvastatin je rovněž substrátem proteinu MDR1 (multi-drug resistance protein 1) a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein), což může omezit vstřebávání atorvastatinu ve střevech a jeho biliární clearance (viz bod 5.2).

Současné podávání léčivých přípravků, které jsou inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím atorvastatinu a ke zvýšenému riziku myopatie. Toto riziko může být zvýšeno také při současném podávání Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN s jinými léčivými přípravky, které mají potenciál vyvolat myopatii, jako jsou deriváty kyseliny fibrové a ezetimib (viz bod 4.4).

Farmakokinetické interakce

Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN

Při současném podávání ezetimibu s atorvastatinem, nebyla pozorována žádná klinicky významná farmakokinetická interakce.

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN

Ezetimib

Antacida: Současné podávání antacid snížilo rychlost absorpce ezetimibu, ale nemělo žádný vliv na jeho biologickou dostupnost. Tato snížená rychlost absorpce není považována za klinicky významnou.

Kolestyramin: Současné podávání kolestyraminu zmenšilo průměrnou velikost plochy pod křivkou (AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + ezetimib glukuronid) přibližně o 55 %. Postupné snižování hladin cholesterolu nízkodenzitních lipoproteinů (LDL-C) se jako důsledek přidání ezetimibu ke kolestyraminu může touto interakcí oslabit (viz bod 4.2).

Cyklosporin: Ve studii u osmi pacientů po transplantaci ledvin s clearance kreatininu > 50 ml/min, kteří užívali stabilní dávku cyklosporinu, vedlo podání jedné dávky 10 mg ezetimibu k 3,4násobnému (v rozmezí 2,3 až 7,9násobnému) zvýšení průměrné hodnoty AUC celkového ezetimibu ve srovnání se zdravou populací z kontrolní skupiny, která dostávala ezetimib samostatně v jiné studii (n = 17). V odlišné studii, se u pacienta po transplantaci ledvin, se závažnou renální insuficiencí, který dostával cyklosporin a mnohé další léky, projevila 12násobně vyšší expozice celkovému ezetimibu ve srovnání se souběžnými kontrolními subjekty, které dostávaly ezetimib samostatně. Ve dvoufázové zkřížené studii, provedené u 12 zdravých subjektů, vedlo denní podávání ezetimibu v dávce 20 mg po dobu 8 dní spolu s jednorázovým podáním cyklosporinu v dávce 100 mg 7. den k průměrnému 15% zvětšení AUC cyklosporinu (v rozmezí 10% pokles až 51% zvýšení) ve srovnání s jednorázovým podáním dávky 100 mg samotného cyklosporinu. Kontrolovaná studie vlivu současného podávání ezetimibu na

expozici cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin nebyla dosud provedena. Při zahajování léčby přípravkem Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN u pacientů léčených cyklosporinem je nutná opatrnost. U pacientů, kteří dostávají přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN a cyklosporin, je třeba monitorovat koncentrace cyklosporinu (viz bod 4.4).

Fibráty: Současné podávání fenofibrátu nebo gemfibrozilu zvýšilo celkové koncentrace ezetimibu přibližně 1,5krát, respektive 1,7krát. Přestože tato zvýšení nejsou považována za klinicky významná, současné podávání přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN s fibráty se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Atorvastatin

Inhibitory CYP3A4: Bylo prokázáno, že silné inhibitory CYP3A4 vedou k výraznému zvýšení koncentrací atorvastatinu (viz tabulka 1 a specifické informace níže). Současnému podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. cyklosporinu, telithromycinu, klarithromycinu, delavirdinu, stiripentolu, ketokonazolu, vorikonazolu, itraconazolu, posakonazolu, některým antivirotikům používaným k léčbě HCV (např. elbasvir/grazoprevir) a inhibitorům HIV proteázy, včetně ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru atd.) je nutno se pokud možno vyhnout. V případech, kdy se nelze vyhnout současnému podávání těchto léčivých přípravků s přípravkem Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN, je třeba zvážit nižší počáteční a maximální dávky přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN a doporučuje se odpovídající klinické sledování pacienta (viz tabulka 1).

Středně silné inhibitory CYP3A4 (např. erytromycin, diltiazem, verapamil a flukonazol) mohou zvýšit plazmatické koncentrace atorvastatinu (viz tabulka 1). Zvýšené riziko myopatie bylo pozorováno při podávání erythromycinu v kombinaci se statiny. Studie interakcí hodnotící účinky amiodaronu nebo verapamilu na atorvastatin nebyly provedeny. Je známo, že amiodaron i verapamil inhibují aktivitu CYP3A4 a současné podávání s přípravkem Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN může vést ke zvýšené expozici atorvastatinu. Proto je třeba zvážit nižší maximální dávku přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN a při současném použití se středně silnými inhibitory CYP3A4 se doporučuje odpovídající klinické sledování pacienta. Po zahájení léčby nebo po úpravě dávky inhibitoru se doporučuje odpovídající klinické sledování.

Inhibitory BCRP (Breast Cancer Resistant Protein): Současné podávání přípravků, které jsou inhibitory BCRP (např. elbasvir a grazoprevir), může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace atorvastatinu a zvýšenému riziku myopatie; proto se má v závislosti na předepsané dávce zvážit úprava dávky atorvastatinu. Současné podávání elbasviru a grazopreviru s atorvastatinem zvyšuje plazmatické koncentrace atorvastatinu 1,9krát (viz tabulka 1); proto by dávka přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN neměla překročit 10/20 mg denně u pacientů, kteří současně užívají přípravky obsahující elbasvir nebo grazoprevir (viz body 4.2 a 4.4).

Induktory cytochromu P450 3A4: Současné podávání atorvastatinu s induktory cytochromu P450 3A4 (např. efavirenz, rifampicin, třezalka tečkovaná) může vést k různým snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu. V důsledku dvojího mechanismu interakce rifampicinu (indukce cytochromu P450 3A4 a inhibice influxního transportéru OATP1B1 jaterní buňky), se současné podávání přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN s rifampicinem doporučuje, protože opožděné podání atorvastatinu po podání rifampicinu bylo spojeno s významným snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu. Vliv rifampicinu na koncentrace atorvastatinu v hepatocytech však není znám, a pokud se nelze vyhnout současnému podávání, je třeba pacienty pečlivě sledovat z hlediska účinnosti.

Inhibitory transportérů: Inhibitory transportních proteinů mohou zvýšit systémovou expozici atorvastatinu. Cyklosporin i letermovir jsou oba inhibitory transportérů podílejících se na distribuci atorvastatinu, konkrétně OATP1B1/1B3, P-gp a BCRP, což vede ke zvýšené systémové expozici atorvastatinu (viz tabulka 1). Vliv inhibice jaterních influxních transportérů na koncentrace atorvastatinu v hepatocytech není znám. Pokud se souběžnému podávání nelze vyhnout, doporučuje se snížení dávky přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN a klinické sledování účinnosti (viz tabulka 1).

Užívání atorvastatinu se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir současně s cyklosporinem (viz body 4.4).

Gemfibrozil / deriváty kyseliny fibrové: Používání samotných fibrátů je příležitostně spojeno se svalovými příhodami, včetně rhabdomyolýzy. Riziko těchto příhod může být zvýšeno při současném užívání derivátů kyseliny fibrové a atorvastatinu.

Ezetimib: Používání samotného ezetimibu je spojeno se svalovými příhodami, včetně rhabdomyolýzy. Riziko těchto příhod proto může být zvýšeno při současném podávání ezetimibu a atorvastatinu. U těchto pacientů se doporučuje vhodné klinické sledování.

Kolestipol: Plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů byly při současném podávání kolestipolu s atorvastatinem nižší (přibližně o 25 %). Účinky na lipidy však byly větší při současném podávání atorvastatinu a kolestipolu než při podávání obou léčivých přípravků samostatně.

Kyselina fusidová: Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se při současném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny může zvyšovat. Mechanismus této interakce (zda jde o interakci farmakodynamickou nebo farmakokinetickou nebo obě) není dosud znám. U pacientů léčených touto kombinací byla hlášena rhabdomyolýza (včetně několika úmrtí). Pokud je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí se po dobu léčby kyselinou fusidovou vysadit léčba atorvastatinem. Viz také bod 4.4.

Kolchicin: Přestože interakční studie s atorvastatinem a kolchicinem nebyly provedeny, byly hlášeny případy myopatie při současném podávání atorvastatinu s kolchicinem a při předepisování atorvastatinu s kolchicinem je třeba dbát zvýšené opatrnosti.

Daptomycin: Byly hlášeny případy myopatie a/nebo rhabdomyolýzy při současném podávání inhibitorů HMG-CoA reductázy (např. atorvastatinu) a daptomycinu. Pokud se nelze souběžnému podávání vyhnout, doporučuje se náležité klinické sledování (viz bod 4.4).

Boceprevir: Expozice atorvastatinu byla při podávání s boceprevirem zvýšená. Pokud je nutné současné podávání s Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN, je třeba zvážit zahájení s nejnižší možnou dávkou Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN s titrací až do požadovaného klinického účinku při současném sledování bezpečnosti, aniž by byla překročena denní dávka 10/20 mg. U pacientů, kteří v současné době užívají přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN, by dávka přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN neměla při současném podávání s boceprevirem překročit denní dávku 10/20 mg.

Vliv přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Ezetimib

V předklinických studiích se ukázalo, že ezetimib neindukuje enzymy cytochromu P450, které metabolizují léky. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi ezetimibem a přípravky, o nichž je známo, že jsou metabolizovány enzymy cytochromu P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 nebo N-acetyltransferázou.

Antikoagulancia: Současné podávání ezetimibu (10 mg jednou denně) nemělo žádný vliv na biologickou dostupnost warfarinu a protrombinový čas ve studii zahrnující 12 zdravých dospělých mužů. Nicméně po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy zvýšeného mezinárodního normalizovaného poměru (INR) u pacientů, kteří měli ezetimib přidán k warfarinu nebo fluindionu. Pokud se přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN přidává k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulanciím nebo fluindionu, je nutno náležitě sledovat INR (viz bod 4.4).

Atorvastatin

Digoxin: Při současném podávání opakovaných dávek digoxinu a 10 mg atorvastatinu se koncentrace digoxinu v ustáleném stavu mírně zvýšily. Pacienti užívající digoxin mají být náležitě monitorováni.

Perorální kontraceptiva: Současné podávání atorvastatinu s perorálními kontraceptivy vedlo ke zvýšení plazmatických koncentrací norethisteronu a ethinylestradiolu.

Warfarin: V klinické studii u pacientů dlouhodobě léčených warfarinem způsobilo během prvních 4 dnů současné podávání atorvastatinu v dávce 80 mg denně mírné zkrácení protrombinového času o asi 1,7 sekundy, který se vrátil k normálu během 15 dnů léčby atorvastatinem. Přestože byly hlášeny pouze velmi vzácné případy klinicky významných interakcí s antikoagulancii, protrombinový čas má být stanoven před zahájením přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN u pacientů užívajících kumarinová antikoagulancia a dostatečně často v počáteční fázi léčby, aby se zajistilo, že nedojde k významné změně protrombinového času. Jakmile je zdokumentován stabilní protrombinový čas, lze jej monitorovat v intervalech obvykle doporučovaných pro pacienty léčené kumarinovými antikoagulancii. Pokud se dávka přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN změní nebo se přípravek vysadí, je třeba stejný postup zopakovat. Léčba atorvastatinem u pacientů neužívajících antikoagulancia nebyla spojena s krvácením ani se změnami protrombinového času.

Tabulka 1: Vliv souběžně podávaných léčivých přípravků na farmakokinetiku atorvastatinu

Souběžně podávaný léčivý přípravek a dávkovací schéma	Atorvastatin		
	Dávka (mg)	Poměr AUC ^{&}	Klinické doporučení [#]
Tipranavir 500 mg BID / ritonavir 200 mg BID, 8 dnů (14. až 21. den)	40 mg v 1. den, 10 mg 20. den	9,4	V případech, kdy je nutné souběžné podávání s atorvastatinem, nepřekračujte dávku 10 mg atorvastatinu denně. U těchto pacientů se doporučuje náležité klinické sledování.
Telaprevir 750 mg q8h, 10 dnů	20 mg, SD	7,9	
Cyklosporin 5,2 mg/kg/den, stabilní dávka	10 mg OD po dobu 28 dnů	8,7	
Lopinavir 400 mg BID / ritonavir 100 mg BID, 14 dnů	20 mg OD, po dobu 4 dnů	5,9	V případech, kdy je nutné souběžné podávání s atorvastatinem, se doporučují nižší udržovací dávky atorvastatinu. Při dávkách atorvastatinu vyšších než 20 mg se doporučuje klinické sledování těchto pacientů.
Klarithromycin 500 mg BID, 9 dnů	80 mg OD, po dobu 8 dnů	4,5	
Sachinavir 400 mg BID / ritonavir (300 mg BID od 5. do 7. dne, zvýšení na 400 mg BID 8. den), 4. až 18. den, 30 minut po podání atorvastatinu.	40 mg OD po dobu 4 dnů	3,9	V případech, kdy je nutné souběžné podávání s atorvastatinem, se doporučují nižší udržovací dávky atorvastatinu. Při dávkách atorvastatinu vyšších než 40 mg se doporučuje klinické sledování těchto pacientů.
Darunavir 300 mg BID / ritonavir 100 mg BID, 9 dnů	10 mg OD, po dobu 4 dnů	3,4	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dny	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID / ritonavir 100 mg BID, 14 dnů	10 mg OD, po dobu 4 dnů	2,5	
Fosamprenavir 1 400 mg BID, 14 dnů	10 mg OD, po dobu 4 dnů	2,3	
Letemovir 480 mg OD, 10 dnů	20 mg SD	3,29	Dávka atorvastatinu nemá při souběžném podávání s přípravky obsahujícími letermovir překročit denní dávku 20 mg.
Nelfinavir 1 250 mg BID, 14 dnů	10 mg OD, po dobu 28 dnů	1,74	Žádné zvláštní doporučení

Souběžně podávaný léčivý přípravek a dávkovací schéma	Atorvastatin		
	Dávka (mg)	Poměr AUC ^{&}	Klinické doporučení [#]
Elbasvir 50 mg OD / grazoprevir 200 mg OD, 13 dnů	10 mg SD	1,95	Dávka atorvastatinu nemá při souběžném podávání s přípravky obsahujícími elbasvir nebo grazoprevir překročit denní dávku 20 mg.
Glekaprevir 400 mg OD / pibrentasvir 120 mg OD, 7 dnů	10 mg OD po dobu 7 dnů	8,3	Souběžné podávání s přípravky obsahujícími glekaprevir nebo pibrentasvir je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Grapefruitová šťáva, 240 ml OD *	40 mg, SD	1,37	Příjem většího množství grapefruitové šťávy současně s atorvastatinem se nedoporučuje.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dnů	40 mg, SD	1,51	Po zahájení léčby nebo po úpravě dávky diltiazemu se doporučuje náležité klinické sledování těchto pacientů.
Erythromycin 500 mg QID, 7 dnů	10 mg, SD	1,33	U těchto pacientů se doporučuje nižší maximální dávka a klinické sledování.
Amlodipin 10 mg, jedna dávka	80 mg, SD	1,18	Žádné zvláštní doporučení.
Cimetidin 300 mg QID, 2 týdny	10 mg OD po dobu 2 týdnů	1,00	Žádné zvláštní doporučení.
Kolestipol 10 g BID, 24 týdnů	40 mg OD po dobu 8 týdnů	0,74**	Žádné zvláštní doporučení.
Antacidní suspenze hydroxidu hořečnatého a hlinitého, 30 ml QID, 17 dní	10 mg OD po dobu 15 dnů	0,66	Žádné zvláštní doporučení.
Efavirenz 600 mg OD, 14 dnů	10 mg OD 3 dny	0,59	Žádné zvláštní doporučení.
Rifampicin 600 mg OD, 7 dnů (podávaný současně)	40 mg SD	1,12	Pokud se nelze souběžnému podávání vyhnout, je současné podávání atorvastatinu s rifampicinem doporučeno s klinickým sledováním.
Rifampicin 600 mg OD, 5 dnů (dávky odděleny)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dnů	40 mg SD	1,35	U těchto pacientů se doporučuje nižší počáteční dávka a klinické sledování.
Fenofibrát 160 mg OD, 7 dnů	40 mg SD	1,03	U těchto pacientů se doporučuje nižší počáteční dávka a klinické sledování.
Boceprevir 800 mg TID, 7 dnů	40 mg SD	2,3	U těchto pacientů se doporučuje nižší počáteční dávka a klinické sledování. Dávka atorvastatinu nemá při souběžném podávání s přípravky obsahujícími boceprevir překročit denní dávku 20 mg.

& Představuje poměr léceb (souběžně podávaný lék plus atorvastatin versus samotný atorvastatin).

Klinický význam viz body 4.4 a 4.5.

* Obsahuje jednu nebo více složek, které inhibují CYP3A4 a mohou zvýšit plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP3A4. Příjem jedné 240ml sklenice grapefruitové šťávy rovněž vedl ke snížení AUC aktivního orthohydroxymetabolitu o 20,4 %. Velká množství grapefruitové šťávy (více než 1,2 litru denně po dobu 5 dní) zvýšila AUC atorvastatinu 2,5krát a AUC aktivních složek (atorvastatinu a metabolitů) inhibitorů HMG-CoA reduktázy 1,3krát.

** Poměr vychází z jednoho vzorku odebraného 8–16 hodin po podání dávky.

OD = jednou denně; SD = jedna dávka; BID = dvakrát denně; TID = třikrát denně; QID = čtyřikrát denně

Tabulka 2: Vliv atorvastatinu na farmakokinetiku souběžně podávaných léčivých přípravků

Atorvastatin a dávkovací režim	Souběžně podávaný léčivý přípravek		
	Léčivý přípravek/dávka (mg)	Poměr AUC ^{&}	Klinické doporučení
80 mg OD po dobu 10 dnů	Digoxin 0,25 mg OD, 20 dnů	1,15	Pacienti užívající digoxin mají být náležitě monitorováni.
40 mg OD po dobu 22 dnů	Perorální kontraceptiva OD, 2 měsíce • norethisteron 1 mg • ethinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Žádné zvláštní doporučení.
80 mg OD po dobu 15 dnů	*Fenazon, 600 mg SD	1,03	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID / ritonavir 200 mg BID, 7 dnů	1,08	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg OD, 4 dny	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dnů	0,73	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg OD po dobu 4 dnů	Fosamprenavir 700 mg BID / ritonavir 100 mg BID, 14 dnů	0,99	Žádné zvláštní doporučení.

& Představuje poměr léčby (souběžně podávaný lék plus atorvastatin versus samotný atorvastatin).

* Souběžné podávání více dávek atorvastatinu a fenazonu mělo malý nebo žádný zjistitelný vliv na clearance fenazonu.

OD = jednou denně; SD = jedna dávka; BID = dvakrát denně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.3).

Těhotenství

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

Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Klinické údaje o používání přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN během těhotenství nejsou k dispozici. Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN nesmí užívat těhotné ženy, ženy plánující těhotenství nebo pravděpodobně těhotné.

Léčba přípravkem Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN má být vysazena po celou dobu těhotenství nebo do doby, kdy je potvrzeno, že žena není těhotná (viz bod 4.3).

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

Atorvastatin

Bezpečnost u těhotných žen nebyla stanovena. U těhotných žen nebyly provedeny žádné kontrolované klinické studie s atorvastatinem. Vzácně byly hlášeny vrozené anomálie po intrauterinní expozici inhibitorům HMG-CoA reductázy. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Léčba matky atorvastatinem může u plodu snížit hladinu mevalonátu, který je prekurzorem biosyntézy cholesterolu.

Ezetimib

Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o použití ezetimibu během těhotenství. Studie se zvířaty zabývající se použitím ezetimibu v monoterapii neprokázaly žádné přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryofetální vývoj, porod ani postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Kojení

Podávání přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN je během kojení kontraindikováno. Vzhledem k možnosti výskytu závažných nežádoucích účinků ženy užívající přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN nesmí kojit své děti. Studie na potkanech prokázaly, že ezetimib je vylučován do mateřského mléka. U potkanů jsou plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů podobné koncentracím v mléce. Není známo, zda jsou aktivní složky přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN vylučovány do lidského mateřského mléka. (Viz bod 4.3.)

Fertilita

S přípravkem Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN nebyly provedeny žádné studie fertility.

Atorvastatin

Ve studiích na zvířatech neměl atorvastatin žádný vliv na samčí ani samičí fertilitu.

Ezetimib

Ezetimib neměl žádné účinky na samčí ani samičí fertilitu potkanů.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při řízení dopravních prostředků a obsluze strojů je však nutno vzít v potaz, že byla hlášena závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN (nebo při souběžném podávání ezetimibu a atorvastatinu ekvivalentního přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN) nebo ezetimibu či atorvastatinu nebo nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN nebo ezetimibu či atorvastatinu na trh jsou uvedeny v tabulce níže.. Tyto reakce jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a podle četnosti. Frekvence jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté (>1/10), časté ($\geq 1/100$, <1/10), méně časté ($\geq 1/1\ 000$, <1/100), vzácné ($\geq 1/10\ 000$, <1/1 000), velmi vzácné (<1/10 000); a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence		
		Atorvastatin	Ezetimib	Ezetimib + statin
Infekce a infestace	Nazofaryngitida	Časté	-	Není známo
	Chřipka	-	-	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie	Vzácné	Není známo	Není známo
Poruchy imunitního systému	Alergické reakce	Časté	-	-
	Anafylaktické reakce	Velmi vzácné	-	-
	Hypersenzitivita, včetně vyrážky, kopřivky, anafylaxe a angioedému	-	Není známo	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperglykémie	Časté	-	Není známo
	Hypoglykémie, přibývání na váze, anorexie	Méně časté	-	Není známo
	Snížená chuť k jídlu	-	Méně časté	Není známo
Psychiatrické poruchy	Noční můry	Méně časté	-	Není známo
	Insomnie	Méně časté	-	Méně časté
	Deprese	-	Není známo	Méně časté
	Porucha spánku	-	-	Méně časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Časté	Časté	Méně časté
	Závrať	Méně časté	Není známo	Méně časté
	Dysgeuzie,	Méně časté	-	Méně časté
	Amnézie	Méně časté	-	Není známo
	Hypestezie	Méně časté	-	Není známo
	Parestezie	Méně časté	Méně časté	Méně časté
	Periferní neuropatie	Vzácné	-	Není známo
	Myasthenia gravis	Není známo	-	Není známo
Poruchy oka	Rozmazané vidění	Méně časté	-	Není známo
	Poruchy zraku	Vzácné	-	Není známo
	Oční forma myastenie	Není známo	-	Není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	Méně časté	-	Není známo
	Ztráta sluchu	Velmi vzácné	-	Není známo
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Faryngolaryngeální bolest, epistaxe	Časté	-	Není známo
	Kašel	-	Méně časté	Není známo
	Dyspnoe	-	Není známo	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Flatulence	Časté	Časté	Méně časté
	Průjem	Časté	Časté	Časté
	Zácpa	Časté	Není známo	Méně časté
	Nauzea	Časté	Méně časté	Méně časté
	Dyspepsie	Časté	Méně časté	Méně časté
	Zvracení, eruktace	Méně časté	-	Není známo
	Pankreatitida	Méně časté	Není známo	Není známo
	Bolest břicha	Méně časté	Časté	Méně časté
	Gastroezofageální refluxní choroba	-	Méně časté	Není známo
	Sucho v ústech	-	Méně časté	Není známo
	Gastritida	-	Méně časté	Méně časté
	Břišní diskomfort, břišní distenze, bolest podbříšku, bolest	-	-	Méně časté

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence		
		Atorvastatin	Ezetimib	Ezetimib + statin
	nadbřišku, časté vyprazdňování, žaludeční diskomfort			
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida	Méně časté	Není známo	Není známo
	Cholestáza	Vzácné	-	Není známo
	Jaterní selhání	Velmi vzácné	-	Není známo
	Cholelitiáza, cholecystitida	-	Není známo	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Urtikarie	Méně časté	Méně časté	Méně časté
	Kožní vyrážka, pruritus	Méně časté	Méně časté	Není známo
	Alopecie	Méně časté	-	Není známo
	Angioneurotický edém, bulózní dermatitida včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy.	Vzácné	-	Není známo
	Erythema multiforme	Vzácné	Není známo	Není známo
	Akné	-	-	Méně časté
	Lichenoidní reakce na léky	Vzácné	-	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie, svalové křeče	Časté	Méně časté	Méně časté
	Otok kloubů	Časté	-	Není známo
	Bolest končetin, bolest zad	Časté	Méně časté	Méně časté
	Únava svalů	Méně časté	-	Méně časté
	Svalová slabost	-	Méně časté	Méně časté
	Bolest šije	Méně časté	Méně časté	Není známo
	Myalgie	Časté	Časté	Časté
	Myozitida, tendinopatie (někdy komplikovaná rupturou)	Vzácné	-	Není známo
	Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie	Není známo	-	Není známo
	Myopatie/rabdomyolýza	Vzácné	Není známo	Není známo
	Ruptura svalu	Vzácné	-	Není známo
Lupus-like syndrom	Velmi vzácné	-	Není známo	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Gynekomastie	Velmi vzácné	-	Není známo
Srdeční poruchy	Sinusová bradykardie	-	-	Méně časté
Cévní poruchy	Návaly horka	-	Méně časté	Méně časté
	Hypertenze	-	Méně časté	Není známo
	Vaskulitida	Vzácné	-	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Periferní edém	Méně časté	Méně časté	Není známo
	Asthenia	Méně časté	Méně časté	Méně časté
	Bolest na hrudi	Méně časté	Méně časté	Není známo
	Únava	Méně časté	Časté	Méně časté
	Malátnost	Méně časté	-	Méně časté
	Pyrexie	Méně časté	-	Není známo
	Bolest	-	Méně časté	Není známo
	Edém	-	-	Méně časté
Vyšetření	Abnormální testy jaterních funkcí, zvýšená kreatinkináza v krvi	Časté	-	-
	Pozitivita leukocytů v moči	Méně časté	-	Není známo

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence		
		Atorvastatin	Ezetimib	Ezetimib + statin
	zvýšení ALT a/nebo AST	-	Časté	Méně časté
	Zvýšení CPK v krvi, zvýšení gamma-glutamyltransferázy, abnormální test jaterních funkcí	-	Méně časté	Méně časté
	Zvýšené jaterní enzymy, nárůst tělesné hmotnosti	-	-	Méně časté
	Zvýšená alkalická fosfatáza	-	-	Méně časté

Laboratorní hodnoty

V kontrolovaných klinických studiích byla u pacientů léčených přípravkem Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN incidence klinicky významných zvýšení sérových transamináz (ALT a/nebo AST $\geq 3x$ ULN, po sobě jdoucí vyšetření) 0,6 %. Tato zvýšení byla obecně asymptomatická, nebyla spojena s cholestázou a vrátila se na výchozí hodnotu spontánně nebo po ukončení léčby. (viz bod 4.4.)

U některých statinů byly hlášeny následující nežádoucí příhody:

- sexuální dysfunkce
- výjimečné případy intersticiální plicní choroby, zejména při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.4).
- diabetes mellitus: frekvence výskytu bude záviset na přítomnosti či nepřítomnosti rizikových faktorů (glykémie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/ m², zvýšené triglyceridy, hypertenze v anamnéze).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN

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

Ezetimib

Podávání ezetimibu v klinických studiích v dávce 50 mg/den 15 zdravým dobrovolníkům po dobu až 14 dnů nebo 40 mg/den 18 pacientům s primární hyperlipidemií po dobu až 56 dní bylo celkově dobře snášeno. Bylo hlášeno několik případů předávkování; většina nebyla spojena s nežádoucími účinky. Hlášené nežádoucí účinky nebyly závažné. U zvířat nebyla pozorována toxicita po jednorázovém podání perorálních dávek 5000 mg/kg ezetimibu potkanům a myším a 3000 mg/kg psům.

Atorvastatin

Vzhledem k rozsáhlé vazbě atorvastatinu na plazmatické bílkoviny se neočekává, že by hemodialýza významně zvýšila clearance atorvastatinu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: látky upravující hladinu lipidů, kombinace různých látek upravujících hladinu lipidů, ATC kód: C10BA05

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN je lék snižující hladinu lipidů, který selektivně inhibuje střevní absorpci cholesterolu a příbuzných rostlinných sterolů a inhibuje endogenní syntézu cholesterolu.

Mechanismus účinku

Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN

Plazmatický cholesterol pochází ze střevní absorpce a endogenní syntézy. Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN obsahuje ezetimib a atorvastatin, dvě sloučeniny snižující hladinu lipidů s komplementárními mechanismy účinku. Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN snižuje zvýšenou hladinu celkového cholesterolu (celkový-C), LDL-C, apolipoproteinu B (Apo B), triglyceridů (TG) a cholesterolu v lipoproteinech o jiné než vysoké hustotě (non-HDL-C) a zvyšuje hladinu cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě (HDL-C) prostřednictvím dvojí inhibice absorpce a syntézy cholesterolu.

Ezetimib

Ezetimib inhibuje střevní absorpci cholesterolu. Ezetimib je účinný po perorálním podání a má mechanismus účinku, který se liší od mechanismu účinku jiných skupin látek snižujících hladiny cholesterolu (např. statiny, sekvestranty žlučových kyselin [pryskyřice], deriváty kyseliny fibrové a rostlinné stanoly). Molekulárním cílem ezetimibu je přenašeč sterolu, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), který je odpovědný za intestinální absorpci cholesterolu a fytosterolů.

Ezetimib je lokalizován na kartáčovém lemu tenkého střeva a inhibuje absorpci cholesterolu, což vede ke snížení přísunu cholesterolu ze střev do jater; statiny snižují syntézu cholesterolu v játrech a tyto rozdílné mechanismy společně zajišťují komplementární snižování hladiny cholesterolu. Ve 2týdenní klinické studii s 18 pacienty s hypercholesterolemií inhiboval ezetimib intestinální absorpci cholesterolu ve srovnání s placebem o 54 %.

Byla provedena řada preklinických studií s cílem zjistit selektivitu ezetimibu při inhibici absorpce cholesterolu. Ezetimib inhiboval absorpci [¹⁴C]-cholesterolu bez účinku na absorpci triglyceridů, mastných kyselin, žlučových kyselin, progesteronu, ethinylestradiolu nebo v tucích rozpustných vitamínů A a D.

Atorvastatin

Atorvastatin je selektivní, kompetitivní inhibitor HMG-CoA reductázy, enzymu, což je rychlost limitující enzym odpovědný za konverzi 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzymu A na mevalonát, prekursor sterolů, včetně cholesterolu. Triglyceridy a cholesterol se v játrech zabudovávají do lipoproteinů s velmi nízkou hustotou (VLDL) a uvolňují se do plazmy, odkud se dostávají do periferních tkání. Lipoprotein o nízké hustotě (LDL) vzniká z VLDL a je katabolizován především prostřednictvím receptoru s vysokou afinitou k LDL (LDL receptor).

Atorvastatin snižuje plazmatický cholesterol a koncentrace lipoproteinů v séru inhibicí HMG-CoA reductázy a následně biosyntézy cholesterolu v játrech a zvyšováním počtu jaterních LDL receptorů na buněčném povrchu, což vede k zesílení vychytávání a katabolismu LDL.

Atorvastatin snižuje tvorbu LDL a počet LDL částic. Atorvastatin způsobuje hluboké a trvalé zvýšení aktivity LDL receptorů spojené s příznivou změnou kvality cirkulujících LDL částic. Atorvastatin je

účinný při snižování LDL-C u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií, což je populace, která obvykle nereagovala na hypolipidemické léčivé přípravky.

Bylo prokázáno, že atorvastatin snižuje koncentrace celkového cholesterolu (30 % - 46 %), LDL-C (41 % - 61 %), apolipoproteinu B (34 % - 50 %) a triglyceridů (14 % - 33 %), přičemž ve studii s odezvou na dávku dochází k proměnlivému zvýšení HDL-C a apolipoproteinu A1. Tyto výsledky jsou konzistentní u pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií, nefamiliárními formami hypercholesterolemie a smíšenou hyperlipidemií, včetně pacientů s inzulin non-dependentním diabetem mellitem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Primární hypercholesterolemie

V multicentrické, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii bylo celkem 148 mužů a žen s primární hypercholesterolemií a ischemickou chorobou srdce (ICHS) randomizováno k léčbě po dobu 6 týdnů - buď ezetimibem (EZE) 10 mg + atorvastatinem (ATV) 10 mg (EZE + ATV; n = 72), nebo placebem/atorvastatinem 10 mg (ATV; n = 76). Primární proměnnou účinnosti byla průměrná procentuální změna hladiny cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL-C) od výchozího stavu do konečného bodu studie. Po 6 týdnech léčby EZE + ATV došlo k významně větší upravené průměrné změně LDL-C oproti výchozí hodnotě ve srovnání s monoterapií ATV (-50,5 % vs. -36,5 %; $p < 0,0001$), což odpovídá dalšímu snížení LDL-C o 14,1 % (95 % CI -17,90, -10,19). Významně vyšší podíl pacientů užívajících EZE + ATV dosáhl nového cíle pro LDL-C doporučeného společností JBS 2 (Joint British Societies) < 2 mmol/l (62 % vs. 12 % u samotné ATV; $p < 0,0001$) a minimálního léčebného standardu dle JBS 2 < 3 mmol/l (93 % vs. 79 % u samotné ATV). Pacienti, kteří dostávali EZE+ATV, měli 12krát větší pravděpodobnost, že dosáhnou cílových hodnot LDL-C (poměr šancí 12,1; 95 % CI 5,8, 25,1; $p < 0,0001$) ve srovnání s pacienty, kteří dostávali monoterapii ATV.

V metaanalýze kombinované léčby ezetimibem a atorvastatinem a monoterapie atorvastatinem bylo analyzováno 11 randomizovaných studií s paralelními skupinami s 5 206 účastníky. Do srovnání byly zahrnuty také čtyři dávky: kombinovaná léčba ezetimibem (10 mg) a atorvastatinem (10 mg) (E10 + A10) vs. monoterapie atorvastatinem (20 mg) (A20); E10 + A10 vs. A10; E10 + A20 vs. A40; E10 + A40 vs. A80. Ve srovnání s monoterapií atorvastatinem byla celková účinnost kombinované léčby ezetimibem a atorvastatinem na snížení LDL-C (MD = - 15,38, 95% CI: -16,17 až - 14,60; I2 = 26,2 %, n = 17), TC (MD = - 9,51, 95% CI: -10,28 až - 8,74; I2 = 33,7 %, n = 17) a TG (MD = - 6,42, 95% CI: -7,78 až - 5,06; I2 = 0 %, n = 15) a zvýšení HDL-C (MD = 0,95, 95% CI: 0,34 až 1,57; I2 = 0 %, n = 17) významná. Účinnost srovnání na HDL-C byla u různých dávek převážně významná. Celková účinnost a účinnost u podskupiny s kombinovanou léčbou ezetimibem a atorvastatinem na snížení LDL-C, TC a TG byla významně lepší než monoterapie atorvastatinem. Celková účinnost a účinnost kombinované terapie ve skupině E10 + A10/A20 na zvýšení HDL-C byly významné.

Prevence kardiovaskulárních příhod

Do multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, aktivně kontrolované studie ezetimibu/simvastatinu bylo zařazeno 18 144 pacientů do 10 dnů od hospitalizace po akutním koronárním syndromu (AKS; buď akutní infarkt myokardu [IM], nebo nestabilní angina pectoris [NAP]). Všichni pacienti byli randomizováni v poměru 1:1, aby dostávali buď ezetimib/simvastatin 10/40 mg (n = 9 067), nebo simvastatin 40 mg (n = 9 077) s mediánem doby sledování 6,0 let.

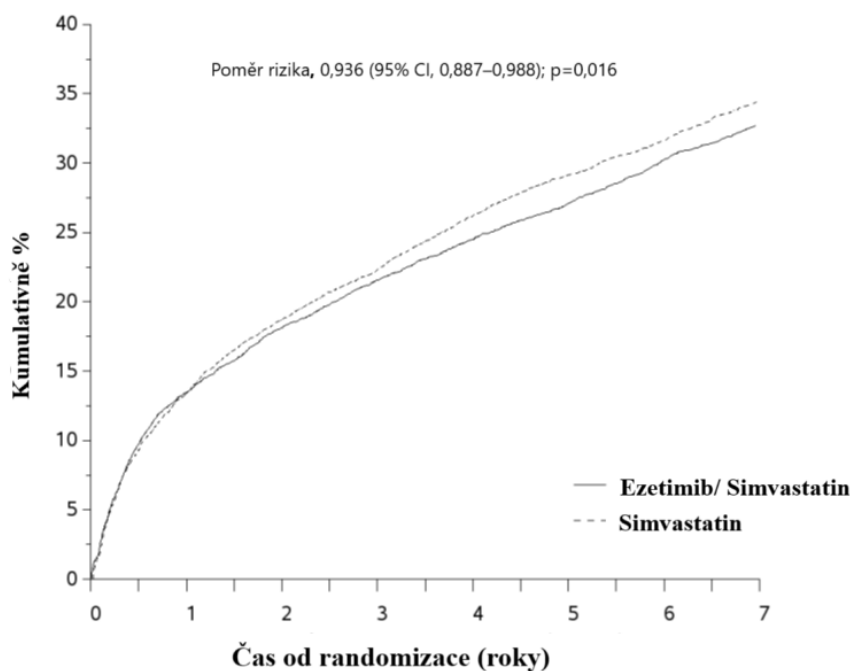
Průměrný věk pacientů byl 63,6 roku, 76 % tvořili muži, 84 % běloši a 27 % diabetici. Průměrná hodnota LDL-C při příhodě, která byla kvalifikující pro zařazení do studie, byla 80 mg/dl (2,1 mmol/l) u pacientů, kteří dostávali hypolipidemickou léčbu (n = 6 390), a 101 mg/dl (2,6 mmol/l) u těch, kteří předtím nedostávali hypolipidemickou léčbu (n = 11 594). Před hospitalizací kvůli příhodě AKS kvalifikující ke vstupu do studie užívalo 34 % pacientů statiny. Po jednom roce byla průměrná hodnota LDL-C u pacientů, kteří pokračovali v léčbě, (53,2 mg/dl (1,4 mmol/l)) ve skupině s ezetimib/simvastatinem a 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) ve skupině se samotným simvastatinem.

Primárním cílovým parametrem byl složený parametr zahrnující úmrtí z kardiovaskulárních příčin, velké koronární příhody (MCE; definované jako nefatální infarkt myokardu, zdokumentovaná nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci, nebo jakákoli koronární revaskularizace prováděná nejméně 30 dní po randomizaci) a nefatální cévní mozkovou příhodu. Studie prokázala, že léčba ezetimibem/simvastatinem ve srovnání se samotným simvastatinem poskytuje zvýšený přínos ve formě snížení výskytu primárního cílového parametru složeného z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, velké koronární příhody a nefatální cévní mozkové příhody (snížení relativního rizika je 6,4 %, $p = 0,016$). Primární cílový parametr se vyskytl u 2 572 z 9 067 pacientů ze skupiny s ezetimib/simvastatinem (pravděpodobnost výskytu za 7 let byla dle Kaplanovy-Meierovy (KM) metody 32,72 %) a u 2 742 z 9 077 pacientů ze skupiny se samotným simvastatinem (pravděpodobnost výskytu za 7 let byla dle KM metody 34,67 %). (Viz obrázek 1 a tabulka 6.) Předpokládá se, že podobné zvýšení přínosu poskytuje také kombinace ezetimibu a atorvastatinu.. Celková úmrtnost se v této vysoce rizikové skupině nezměnila.

Ve studii byl pozorován celkový přínos pro všechny typy cévní mozkové příhody, nicméně bylo zaznamenáno malé nesignifikantní zvýšení rizika hemoragické cévní mozkové příhody ve skupině s ezetimibem a simvastatinem ve srovnání se skupinou se samotným simvastatinem. Riziko hemoragické cévní mozkové příhody u ezetimibu podávaného společně se statiny s vyšší účinností nebylo v dlouhodobých výsledkových studiích hodnoceno.

Účinek léčby ezetimibem/simvastatinem byl obecně konzistentní napříč celkovými výsledky mnoha podskupin, dělených podle pohlaví, věku, rasy, diabetu mellitus v anamnéze, počáteční hladiny lipidů, předchozí léčby statiny, cévní mozkové příhody v anamnéze a hypertenze.

Obrázek 1: Účinek ezetimibu/simvastatinu na primární složený cílový parametr kardiovaskulárního úmrtí, velké koronární příhody nebo nefatální mozkové příhody



Pacienti v riziku	0	1	2	3	4	5	6	7
Ezetimib/ Simvastatin	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Simvastatin	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Tabulka 3 Velké kardiovaskulární příhody podle léčebných skupin u všech pacientů randomizovaných ve studii IMPROVE-IT

Výsledek	Ezetimib/simvastatin n 10/40 mg* (n = 9 067)		Simvastatin 40 mg† (n = 9 077)		Poměr rizika (95% CI)	p- hodnot a
	n	K-M %‡	n	K-M %‡		
Primární složený cílový parametr účinnosti						
(Úmrtí z KV příčin, velké koronární příhody a nefatální cévní mozková příhoda)	2 572	32,72 %	2 742	34,67 %	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Složky primárního složeného cílového parametru a vybraných cílových parametrů účinnosti (první výskyt uvedené události v libovolném čase)						
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Velká koronární příhoda:						
nefatální infarkt myokardu	945	12,77 %	1 083	14,41 %	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
koronární revaskularizace po 30 dnech	1 690	21,84 %	1 793	1 793	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Nefatální cévní mozková příhoda	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678; 0,949)	0,010

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

† 27 % bylo titrováno na simvastatin 80 mg

‡ Kaplanův-Meierův odhad pro 7 let

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH)

U pacientů s klinicky a/nebo genotypicky stanovenou diagnózou HoFH byla provedena dvojitě zaslepená, randomizovaná, 12týdenní studie. Byly analyzovány údaje z podskupiny pacientů (n = 36), kteří dostávali při výchozím vyšetření atorvastatin v dávce 40 mg. Zvýšení dávky atorvastatinu ze 40 na 80 mg (n = 12) vedlo ke snížení LDL-C o 2 % oproti výchozí hodnotě při podávání atorvastatinu 40 mg. Současné podávání ezetimibu a atorvastatinu (souhrnně 10/40 a 10/80, n = 24) vedlo ke snížení LDL-C o 19 % oproti výchozí hodnotě při podávání atorvastatinu 40 mg. U pacientů, kterým byl současně podáván ezetimib a atorvastatin (10/80, n = 12), došlo ke snížení LDL-C o 25 % oproti výchozí hodnotě při podávání atorvastatinu 40 mg.

Po ukončení 12týdenní studie byli způsobilí pacienti (n = 35), kteří na začátku studie dostávali 40 mg atorvastatinu, zařazeni k souběžnému podávání ezetimibu a atorvastatinu (10/40) po dobu dalších 24 měsíců. Po nejméně 4 týdnech léčby mohla být dávka atorvastatinu zdvojnásobena na maximální dávku 80 mg. Na konci 24měsíčního období vedla kombinace ezetimibu s atorvastatinem (10/40 a 10/80 souhrnně) ke snížení LDL-C, které odpovídalo snížení pozorovanému ve 12týdenní studii.

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bylo prokázáno, že přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Pharmaplot MFN je bioekvivalentní současnému podávání odpovídajících dávek ezetimibu a atorvastatinu v tabletách.

Absorpce:

Ezetimib

Po perorálním podání se ezetimib rychle vstřebává a dochází k rozsáhlé konjugaci na farmakologicky aktivní fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Průměrných maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) se dosahuje během 1 až 2 hodin u ezetimib-glukuronidu a 4 až 12 hodin u ezetimibu. Absolutní biologickou dostupnost ezetimibu nelze určit, protože látka je prakticky nerozpustná ve vodných médiích vhodných pro injekční podání.

Při perorálním ezetimibu ve formě 10mg tablet neměla současná konzumace jídla (s vysokým obsahem tuku nebo bez obsahu tuku) na biologickou dostupnost ezetimibu žádný vliv.

Atorvastatin

Atorvastatin se po perorálním podání rychle vstřebává; maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) je dosaženo během 1 až 2 hodin. Rozsah absorpce se zvyšuje úměrně dávce atorvastatinu. Po perorálním podání je atorvastatin v potahovaných tabletách dostupný z 95 % až 99 % v porovnání s perorálním roztokem. Absolutní biologická dostupnost atorvastatinu je přibližně 12 % a systémová dostupnost inhibiční aktivity HMG-CoA reductázy je přibližně 30 %. Nízká systémová dostupnost se připisuje presystémové clearance ve sliznici gastrointestinálního traktu a/nebo metabolismu při prvním průchodu játry.

Distribuce

Ezetimib

Ezetimib a ezetimib-glukuronid se vážou z 99,7 %, respektive 88 až 92 % na bílkoviny v lidské plazmě (v uvedeném pořadí).

Atorvastatin

Střední distribuční objem atorvastatinu je přibližně 381 l. Atorvastatin je z ≥ 98 % vázán na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

Ezetimib

Ezetimib je metabolizován převážně v tenkém střevě a v játrech cestou glukuronidové konjugace (reakce II. fáze), s následným vyloučením žlučí. Minimální oxidativní metabolismus (reakce I. fáze) byl pozorován u všech hodnocených živočišných druhů. Ezetimib a ezetimib-glukuronid jsou hlavními látkami vznikajícími z léčivé látky, které lze zjistit v plazmě, a představují přibližně 10 až 20 %, respektive 80 až 90 % celkového množství léčivé látky v plazmě (v uvedeném pořadí). Ezetimib i ezetimib-glukuronid se pozvolna vylučují z plazmy s prokazatelně významným enterohepatálním oběhem. Poločas ezetimibu a ezetimib-glukuronidu je přibližně 22 hodin.

Atorvastatin

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P450 3A4 na orto- a parahydroxylované deriváty a různé beta-oxidační produkty. Kromě jiných cest jsou tyto produkty dále metabolizovány glukuronidací. *In vitro* je inhibice HMG-CoA reductázy orto- a parahydroxylovanými metabolity ekvivalentní inhibici

navožené atorvastatinem. Přibližně 70 % cirkulující inhibiční aktivity vůči HMG-CoA reductáze připadá na aktivní metabolity.

Eliminace

Ezetimib

Po perorálním podání ¹⁴C-ezetimibu (20 mg) lidem představoval celkový ezetimib přibližně 93 % celkové radioaktivity v plazmě. Přibližně 78 % a 11 % podané radioaktivity bylo v průběhu 10denního sběrného období izolováno ze stolice a z moči (v uvedeném pořadí). Po 48 hodinách nebyly v plazmě žádné detekovatelné hladiny radioaktivity.

Atorvastatin

Atorvastatin je eliminován především žlučí po jaterním a/nebo extrahepatálním metabolismu. Nezdá se však, že by léčivý přípravek procházel významným enterohepatálním oběhem. Střední hodnota plazmatického eliminačního poločasu u lidí je přibližně 14 hodin. Poločas inhibiční aktivity vůči HMG-CoA reductáze je přibližně 20 až 30 hodin v důsledku přispění aktivních metabolitů.

Atorvastatin je substrátem jaterních transportérů, organického aniontového transportního polypeptidu 1B1 (OATP1B1) a transportéru 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatinu jsou substráty OATP1B1. Atorvastatin je substrátem efluxních transportérů P-glykoproteinu (P-gp) a BCRP (breast cancer resistance protein), což může omezovat střevní absorpci a biliární clearance atorvastatinu.

Pediatrická populace

Ezetimib

Farmakokinetika ezetimibu je u dětí ve věku ≥ 6 let i u dospělých podobná. Farmakokinetické údaje pro pediatrickou populaci ve věku < 6 let nejsou k dispozici. Klinické zkušenosti u pediatrických a dospívajících pacientů zahrnují pacienty s HoFH nebo HeFH nebo sitosterolemií.

Atorvastatin

V otevřené 8týdenní studii byli pediatrickými pacienty Tannerova stadia 1 (n = 15) a Tannerova stadia 2 (n = 24) (ve věku 6 až 17 let) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií a výchozími hodnotami LDL-C ≥ 4 mmol/l léčeni 5mg nebo 10mg žvýkacími, respektive 10mg nebo 20mg potahovanými tabletami atorvastatinu jednou denně. Ve farmakokinetickém modelu u populace s atorvastatinem byla jedinou významnou kovariátou tělesná hmotnost. Zdanlivá perorální clearance atorvastatinu se u pediatrických subjektů jevila podobná jako u dospělých, pokud byla stupňována alometricky podle tělesné hmotnosti. V celém rozsahu expozic atorvastatinu a o-hydroxyatorvastatinu byl pozorován konzistentní pokles LDL-C a celkového cholesterolu.

Starší pacienti

Ezetimib

Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u starších osob (≥ 65 let) přibližně 2krát vyšší než u mladých osob (18 až 45 let). Snížení LDL-C a profil bezpečnosti u starších a mladých osob léčených ezetimibem jsou srovnatelné.

Atorvastatin

Plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů jsou u zdravých starších osob vyšší než u mladých dospělých, přičemž účinky na lipidy byly srovnatelné s účinky pozorovanými u mladších populací pacientů.

Porucha funkce jater

Ezetimib

Po jednorázové dávce 10 mg ezetimibu se střední hodnota AUC pro celkový ezetimib u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 5 nebo 6) zvětšila ve srovnání se zdravými jedinci přibližně 1,7krát. Ve čtrnáctidenní studii s více dávkami (10 mg denně) u pacientů se středně těžkou jaterní nedostatečností (Child-Pugh skóre 7 až 9) byla průměrná hodnota AUC pro celkový ezetimib 1. a 14. den přibližně 4násobná ve srovnání se zdravými osobami. U pacientů s mírnou jaterní nedostatečností není nutno dávku nijak upravovat. Vzhledem k tomu, že účinky zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně těžkou nebo těžkou jaterní nedostatečností (Child-Pugh skóre > 9) nejsou známy, nedoporučuje se ezetimib u uvedených skupin pacientů používat (viz body 4.2 a 4.4).

Atorvastatin

Plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů jsou u pacientů s chronickým alkoholickým onemocněním jater (Child-Pugh B) výrazně zvýšené (přibližně 16krát C_{max} a přibližně 11krát AUC).

Porucha funkce ledvin

Ezetimib

Po jednorázové dávce 10 mg ezetimibu pacientům se závažným onemocněním ledvin ($n = 8$; střední hodnota $CrCl \leq 30$ ml/min/1,73 m²), byla střední hodnota AUC pro celkový ezetimib ve srovnání se zdravými jedinci ($n = 9$) zvětšena přibližně 1,5krát. U dalšího pacienta v této studii (pacient po transplantaci ledviny užívající několik léčiv včetně cyklosporinu) byla zjištěna 12násobně zvýšená expozice celkovému ezetimibu.

Atorvastatin

Onemocnění ledvin nemá žádný vliv na plazmatické koncentrace nebo lipidové účinky atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů.

Pohlaví

Ezetimib

Plazmatické koncentrace celkového ezetimibu jsou u žen mírně vyšší (přibližně o 20 %) než u mužů. U mužů i u žen léčených ezetimibem jsou snížení koncentrace LDL-C a profil bezpečnosti srovnatelné.

Atorvastatin

Koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů u žen se liší od koncentrací u mužů (u žen je C_{max} přibližně o 20 % vyšší a AUC přibližně o 10 % nižší). Tyto rozdíly neměly žádný klinický význam, což vedlo k tomu, že mezi muži a ženami nebyly klinicky významné rozdíly v účincích na lipidy.

Polymorfismus SLCO1B1

Atorvastatin

Na jaterním vychytávání všech inhibitorů HMG-CoA reductázy, včetně atorvastatinu, se podílí transportér OATP1B1. U pacientů s polymorfismem SLCO1B1 existuje riziko zvýšené expozice atorvastatinu, což může vést ke zvýšenému riziku rabdomyolýzy (viz bod 4.4). Polymorfismus v genu kódujícím OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) je spojován s 2,4krát vyšší expozicí atorvastatinu (AUC)

než u jedinců bez této varianty genotypu (c.521TT). U těchto pacientů je také možné geneticky zhoršené jaterní vychytávání atorvastatinu. Možné důsledky pro účinnost nejsou známy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ezetimib

Studie se zvířaty hodnotící chronickou toxicitu ezetimibu nezjistily žádné cílové orgány pro toxické účinky. U psů, jimž byl podáván po dobu 4 týdnů ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/den), se koncentrace cholesterolu ve žlučnickové žluči zvýšila 2,5 až 3,5krát. V jednoleté studii u psů, kteří dostávali dávky až 300 mg/kg/den, však nebyla pozorována zvýšená incidence cholelitiázy ani jiné hepatobiliární účinky. Význam těchto dat pro člověka není znám. Litogenní riziko spojené s léčebným používáním ezetimibu nelze vyloučit.

Dlouhodobé testy kancerogenity ezetimibu byly negativní.

Ezetimib neměl žádný vliv na plodnost samců ani samic potkanů, ani nebyla zjištěna jeho teratogenita u potkanů nebo králíků, ani neovlivňoval prenatální a postnatální vývoj. U březích samic potkanů a králíků, jimž byly opakovaně podány dávky 1000 mg/kg/den, procházel ezetimib placentární bariérou.

Atorvastatin

Atorvastatin byl v sérii 4 testů *in vitro* a 1 testu *in vivo* negativní na mutagenní a klastogenní potenciál. Atorvastatin nebyl u potkanů shledán karcinogenním, ale vysoké dávky u myši (které vedly k 6–11násobku AUC_{0-24h} dosažené u lidí při nejvyšší doporučené dávce) vykazovaly hepatocelulární adenomy u samců a hepatocelulární karcinomy u samic. V experimentálních studiích na zvířatech se prokázalo, že inhibitory HMG-CoA reduktázy mohou ovlivnit vývoj embrya nebo plodu. U potkanů, králíků a psů neměl atorvastatin žádný vliv na plodnost a nebyl teratogenní, avšak při dávkách toxických pro matku byla u potkanů a králíků pozorována fetální toxicita. Vývoj potkaních potomků byl při expozici březích samic vysokým dávkám atorvastatinu zpomalen a postnatální přežití sníženo. U potkanů byl prokázán placentární přenos. U potkanů jsou plazmatické koncentrace atorvastatinu podobné koncentracím v mléce. Není známo, zda se atorvastatin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mléka.

Současné podávání ezetimibu a statinu

Ve studiích kombinované terapie ezetimibem a statiny (včetně atorvastatinu) byly pozorovány toxické účinky v podstatě stejné jako účinky normálně dávané do souvislosti se statiny. Některé z toxických účinků byly výraznější než ty, které byly pozorovány během léčby samotnými statiny. To se připisuje farmakokinetickým a farmakodynamickým interakcím při kombinované terapii. V klinických studiích k těmto interakcím nedocházelo. Myopatie se vyskytly u potkanů pouze po expozici dávkám několikanásobně vyšším, než je terapeutická dávka pro člověka (přibližně 20násobek hodnoty AUC pro statiny a 500 až 2000násobek hodnoty AUC pro aktivní metabolity). V řadě analýz *in vivo* a *in vitro* nevykazoval ezetimib, podávaný samostatně nebo v kombinaci se statiny, žádný genotoxický potenciál. Současné podávání ezetimibu a statinů nebylo u potkanů teratogenní. U březích samic králíků byl pozorován malý počet deformit skeletu (srůst hrudních a kaudálních obratlů, zmenšený počet kaudálních obratlů). Současné podávání ezetimibu s lovastatinem vedlo k embryoletním účinkům.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Vrstva ezetimibu

Monohydrát laktózy
Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Červený oxid železitý (E172)
Natrium-lauryl-sulfát
Povidon K 30
Magnesium-stearát

Vrstva atorvastatinu

Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Monohydrát laktózy
Uhličitan vápenatý
Povidon K 30
Polysorbát 80
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Opadry White obsahující hypromelózu 2910 (E464), oxid titaničitý (E171), mastek (E553b), propylenglykol (E1520).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.
Přípravek uchovávejte v původním obalu, aby byl chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení po 30 potahovaných tabletách v blistrech tvarovaných za studena (OPA/Al/PVC-Al).
Balení po 60 potahovaných tabletách v blistrech tvarovaných za studena (OPA/Al/PVC-Al).
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.4 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pharmaplot MFN P.C
209, Mouson 40A & Kleisthenous str.
15344, Pallini
Řecko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

10 mg/10 mg: 31/236/23-C

10 mg/20 mg: 31/237/23-C

10 mg/40 mg: 31/238/23-C

10 mg/80 mg: 31/239/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 7. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 7. 2025