Sp. zn. sukls467730/2025

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zetovar 10 mg/10 mg tablety
Zetovar 10 mg/20 mg tablety
Zetovar 10 mg/40 mg tablety
Zetovar 10 mg/80 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 10 mg ezetimibu a 10, 20, 40 nebo 80 mg atorvastatinu (jako trihydrát vápenaté soli atorvastatinu).

Pomocná látka/pomocné látky se známým účinkem:
Zetovar 10 mg/10 mg tablety: Jedna tableta obsahuje 145 mg laktosy.
Zetovar 10 mg/20 mg tablety: Jedna tableta obsahuje 170 mg laktosy.
Zetovar 10 mg/40 mg tablety: Jedna tableta obsahuje 219 mg laktosy.
Zetovar 10 mg/80 mg tablety: Jedna tableta obsahuje 317 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Zetovar 10 mg/10 mg: bílá až téměř bílá tableta ve tvaru tobolky (12,7 mm x 5,1 mm), na jedné straně s vyraženým „1“.
Zetovar 10 mg/20 mg: bílá až téměř bílá tableta ve tvaru tobolky (14,5 mm x 5,8 mm), na jedné straně s vyraženým „2“.
Zetovar 10 mg/40 mg: bílá až téměř bílá tableta ve tvaru tobolky (16,4 mm x 6,3 mm), na jedné straně s vyraženým „3“.
Zetovar 10 mg/80 mg: bílá až téměř bílá tableta ve tvaru tobolky (17,0 mm x 8,0 mm), na jedné straně s vyraženým „4“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypercholesterolemie
Přípravek Zetovar je indikován jako přídatná terapie k dietě u dospělých s primární (heterozygotní a homozygotní familiární a nefamiliární) hypercholesterolemií nebo smíšenou hyperlipidemií, která již byla kontrolována atorvastatinem a ezetimibem podávaným souběžně ve stejné dávce.

Prevence kardiovaskulárních příhod
Přípravek Zetovar je indikován jako substituční terapie u dospělých pacientů, kteří jsou dostatečně kontrolováni atorvastatinem a ezetimibem podávanými souběžně, ve stejné dávce, jaká je obsažena v této fixní kombinaci, ale ve formě samostatných přípravků, ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) a s anamnézou akutního koronárního syndromu

(AKS) (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Zetovar je jedna tableta denně.

Maximální doporučená dávka přípravku Zetovar je 10 mg/80 mg denně.

Pacient musí být na odpovídající hypolipidemické dietě a v průběhu léčby přípravkem Zetovar musí v dietě pokračovat.

Přípravek Zetovar není vhodný pro počáteční terapii. Zahájení léčby nebo úprava dávky, pokud je to nutné, má být provedena pouze s monokomponenty a po nastavení příslušných dávek je možný přechod na pevnou kombinaci dávek odpovídající síly.

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

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Zetovar u dětí nebyla stanovena (viz bod 5.2). K dispozici nejsou žádné údaje.

Pacienti s poruchou funkce jater
Přípravek Zetovar se u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh ≥ 7) musí podávat opatrně (viz body 4.4 a 5.2). Přípravek Zetovar je u pacientů s aktivním onemocněním jater kontraindikován (viz bod 4.3).

Pacienti s poruchou funkce ledvin
U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutno dávku upravovat (viz bod 5.2).

Současné podávání se sekvestranty žlučových kyselin
Přípravek Zetovar je nutno podávat buď ≥ 2 hodiny před nebo ≥ 4 hodiny po podání sekvestrantu žlučových kyselin.

Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky
U pacientů užívajících antivirotika elbasvir/grazoprevir proti hepatitidě C nebo letermovir k profylaxi infekce cytomegalovirem souběžně s atorvastatinem nesmí dávka atorvastatinu překročit 20 mg/den (viz body 4.4 a 4.5).
Použití atorvastatinu se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir souběžně podávaný s cyklosporinem (viz body 4.4 a 4.5).

Způsob podání
Přípravek Zetovar se podává perorálně. Tableta má být zapita dostatečným množstvím tekutiny (např. jednou sklenicí vody).

Přípravek Zetovar lze podat jako jednu dávku kdykoli během dne (nejlépe ve stejnou dobu), s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

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

Léčba přípravkem Zetovar je kontraindikována v těhotenství a při kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodnou antikoncepci (viz bod 4.6).

Přípravek Zetovar je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater nebo při nevysvětlených přetrvávajících zvýšeních sérových transamináz přesahujících 3násobek horního limitu normálu (ULN) a u pacientů léčených antivirotiky glekaprevirem/pibrentasvirem proti hepatitidě C.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Myopatie/rabdomyolýza
V rámci zkušeností s ezetimibem po jeho uvedení na trh byly hlášeny případy myopatie a rabdomyolýzy. Většina pacientů, u nichž došlo k rozvoji rabdomyolýzy, užívala statin současně s ezetimibem. Rabdomyolýza byla nicméně velmi vzácně hlášena při monoterapii ezetimibem a velmi vzácně při přidání ezetimibu k jiným látkám, o nichž je známo, že jsou spojeny s vyšším rizikem rabdomyolýzy.

Atorvastatin, stejně jako jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy, může ve vzácných případech mít vliv na kosterní svalstvo a způsobovat myalgii, myositidu a myopatii, která může progredovat do rabdomyolýzy, což je potenciálně život ohrožující stav vyznačující se výrazně zvýšenými hladinami kreatinkinázy (CPK) (> 10násobek ULN), myoglobinemií a myoglobinurií, což může vést k selhání ledvin. Během nebo po léčbě některými statiny, byla hlášena imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (IMNM). IMNM je klinicky charakterizována perzistentní proximální svalovou slabostí a zvýšenou sérovou kreatinkinázou, která přetrvává i přes přerušení léčby statiny, přítomností protilátek proti HMG CoA reduktáze a zlepšením po podání imunosupresivních látek.

Před léčbou
U pacientů s predispozicí k rabdomyolýze je nutno předepisovat přípravek Zetovar opatrně. Hladinu CPK je nutno před zahájením léčby změřit 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), je nutno zvážit nezbytnost takového měření a to na základě přítomnosti dalších faktorů predisponujících k rabdomyolýze,
- situace, kde může dojít ke zvýšení plazmatických hladin, jako jsou interakce (viz bod 4.5) a zvláštní populace, včetně genetických subpopulací (viz bod 5.2).

V takových situacích je nutno riziko uvážit ve vztahu k případnému přínosu, přičemž se doporučuje klinické sledování.

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

Měření kreatinfosfokinázy
Koncentrace kreatinfosfokinázy (CPK) se nesmí měřit po namáhavém fyzickém zatížení nebo při jakékoli jiné věrohodné příčině zvýšení CPK, protože se tak ztěžuje interpretace hodnot. Pokud jsou koncentrace CPK významně zvýšené při výchozím vyšetření (> 5násobek ULN), je nutno k potvrzení výsledků stanovit koncentrace znovu za 5 až 7 dní.

Myasthenia gravis
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 Zetovar musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

Monitorování během léčby
- Pacienty je nutno požádat, aby neprodleně hlásili svalovou bolest, křeče nebo svalovou slabost, zvláště pokud jsou doprovázeny malátností nebo horečkou nebo pokud svalové známky

a příznaky přetrvávají po vysazení přípravku Zetovar.

- Pokud se takové příznaky objeví během léčby přípravkem Zetovar, je nutno u pacienta změřit hladiny CPK. Pokud se zjistí, že tyto hladiny jsou významně zvýšeny (> 5násobek ULN), musí se léčba ukončit.
- Pokud jsou svalové příznaky závažné a způsobují každodenní dyskomfort, i když jsou hladiny CPK zvýšeny ≤ 5násobek ULN, je nutno zvážit vysazení léčby.
- Pokud příznaky vymizí a hladiny CPK se vrátí k normálu, lze zvážit opětovné nasazení přípravku Zetovar nebo nasazení jiného přípravku obsahujícího statin v nejnižší dávce a za pečlivého sledování.
- Přípravek Zetovar se musí vysadit, pokud dojde ke klinicky významnému zvýšení hladin CPK (> 10násobek ULN) nebo pokud je diagnostikována rabdomyolýza nebo je na ni podezření.

Současná léčba s jinými přípravky
Kvůli atorvastatinové složce přípravku Zetovar je riziko rabdomyolýzy zvýšeno, pokud se atorvastatin podává současně s jistými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace atorvastatinu, jako jsou silné inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů (např. cyklosporin, telithromycin, klarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, letermovir a inhibitory HIV proteázy včetně ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, tipranaviru/ritonaviru atd.). Riziko myopatie může rovněž být zvýšeno při současném podávání gemfibrozilu a dalších derivátů kyseliny fibrové, antivirotik na hepatitidu C (bocepreviru, telapreviru, elbasviru/grazopreviru, ledipasviru/sofosbuviru), erythromycinu, niacinu nebo ezetimibu. Pokud je to možné, má se namísto těchto léčivých přípravků zvážit jiná léčba, při které k interakcím nedochází.

V případech, kdy je současné podávání těchto léčivých přípravků s přípravkem Zetovar nezbytné, je nutno pečlivě zvážit přínosy a rizika současného podávání. Pokud pacienti dostávají léčivé přípravky, které zvyšují plazmatické koncentrace atorvastatinu, doporučuje se nižší maximální dávka přípravku Zetovar. V případě silných inhibitorů CYP3A4 je navíc nutno zvážit nižší zahajovací dávku přípravku Zetovar a u těchto pacientů se doporučuje příslušné klinické sledování (viz bod 4.5).

Riziko myopatie a/nebo rhabdomyolýzy může být zvýšeno souběžným podáváním inhibitorů HMG-CoA reduktázy (např. atorvastatinu) a daptomycinu (viz bod 4.5). Je třeba zvážit dočasné vysazení přípravku Zetovar 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 jakékoli známky nebo příznaky, které by mohly znamenat myopatii.

Přípravek Zetovar 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 rabdomyolýzy (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 dní po poslední dávce kyseliny fusidové.

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

Jaterní enzymy
V kontrolovaných studiích souběžného podávání u pacientů léčených ezetimibem a atorvastatinem byla pozorována po sobě jdoucí zvýšení transamináz (≥ 3násobek ULN) (viz bod 4.8.).

Testy jaterních funkcí je nutno provést před zahájením léčby a poté je nutno je provádět pravidelně. Testy jaterních funkcí je nutno provést u pacientů, u kterých se vyvinou jakékoli známky nebo

příznaky poukazující na poškození jater. Pacienty, u kterých dojde ke zvýšení hladin transamináz, je nutno sledovat, dokud abnormalita (abnormality) nevymizí. Pokud zvýšení transamináz o více než 3násobek ULN přetrvává, doporučuje se snížení dávky nebo vysazení přípravku Zetovar.

Přípravek Zetovar se u pacientů, kteří požívají značná množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze onemocnění jater, musí používat opatrně.

Jaterní nedostatečnost
Kvůli neznámému účinku zvýšené expozice ezetimibu se u pacientů se středně závažnou nebo závažnou jaterní nedostatečností přípravek Zetovar nedoporučuje (viz bod 5.2).

Fibráty
Bezpečnost a účinnost ezetimibu podávaného s fibráty nebyla stanovena. Proto se současné podávání přípravku Zetovar a fibrátů nedoporučuje (viz bod 4.5).

Cyklosporin
Při zahajování léčby přípravkem Zetovar u pacientů léčených cyklosporinem je nutno postupovat opatrně. U pacientů léčených přípravkem Zetovar a cyklosporinem je nutno sledovat koncentrace cyklosporinu (viz bod 4.5).

Antikoagulancia
Pokud se přípravek Zetovar přidává k warfarinu, jinému kumarinovému antikoagulanciu nebo fluindionu, je nutno příslušným způsobem sledovat INR (*International Normalised Ratio*, INR) (viz bod 4.5).

Prevence cévní mozkové příhody agresivním snížením hladin cholesterolu
V post-hoc analýze subtypů cévní mozkové příhody u pacientů bez ischemické choroby srdeční, kteří nedávno prodělali cévní mozkovou příhodu nebo tranzitorní ischemickou ataku (TIA), byla v porovnání s placebem zjištěna vyšší incidence hemoragické cévní mozkové příhody u pacientů, kteří zahájili léčbu atorvastatinem v dávce 80 mg. Zvýšené riziko bylo zejména patrné u pacientů, kteří při vstupu do studie měli předchozí hemoragickou cévní mozkovou příhodu nebo lakunární infarkt. U pacientů s předchozí hemoragickou cévní mozkovou příhodou nebo lakunárním infarktem je poměr rizik a přínosů atorvastatinu v dávce 80 mg nejistý, přičemž potenciální riziko hemoragické cévní mozkové příhody je nutno před zahájením léčby pečlivě uvážit (viz bod 5.1).

Intersticiální plicní nemoc
U některých statinů byly hlášeny výjimečné případy intersticiální plicní nemoci, zvláště při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.8). Příznaky mohou zahrnovat dušnost, neproduktivní kašel a celkové zhoršení zdravotního stavu (únava, úbytek tělesné hmotnosti a horečka). V případě podezření, že se u pacienta vyvinula intersticiální plicní nemoc, musí být léčba statinem vysazena.

Diabetes mellitus
Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů, s vysokým rizikem vzniku diabetu, mohou vyvolat hyperglykemii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko je však převáženo redukcí kardiovaskulárního rizika a není proto důvodem pro ukončení léčby statiny. Ohrožení pacienti (glukóza nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, zvýšené triglyceridy v krvi, hypertenze) musí být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

Pomocné látky
Přípravek Zetovar obsahuje laktózu
Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s nesnášenlivostí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy-galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Zetovar obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce
K potenciálním interakcím s inhibitory HMG-CoA reduktázy může přispívat několik mechanismů. Léčivé přípravky nebo rostlinné přípravky, které inhibují určité enzymy (např. CYP3A4) a/nebo cesty transportérů (např. OATP1B), mohou zvyšovat plazmatické koncentrace atorvastatinu a mohou vést ke zvýšenému riziku myopatie/rabdomyolýzy.

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.

Farmakokinetické interakce
Při současném podávání ezetimibu s atorvastatinem nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Zetovar

Ezetimib

Antacida: Současné podávání antacid snížilo rychlost absorpce ezetimibu, nemělo však žádný vliv na biologickou dostupnost ezetimibu. Tato snížená rychlost absorpce se nepovažuje za klinicky významnou.

Kolestyramin: Současné podávání kolestyraminu zmenšilo průměrnou velikost plochy pod křivkou (*area under the curve*, AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + ezetimib glukuronid) přibližně o 55 %. Postupné snížení LDL-C při přidávání ezetimibu ke kolestyraminu se může touto interakcí zmírnit (viz bod 4.2).

Cyklosporin: Ve studii s osmi pacienty po transplantaci ledvin s clearance kreatininu > 50 ml/min, kteří byli na stabilní dávce cyklosporinu, vedlo podávání jednotlivé 10mg dávky ezetimibu ke 3,4násobnému (rozmezí 2,3 – 7,9násobné) zvýšení průměrné AUC celkového ezetimibu ve srovnání se zdravou populací z kontrolní skupiny, která dostávala ezetimib samostatně, z jiné studie (n = 17). V další studii se u pacienta po transplantaci ledviny se závažnou renální insuficiencí, který dostával cyklosporin a další mnohonásobnou terapii, projevila 12násobně vyšší expozice celkovému ezetimibu ve srovnání se souběžnými kontrolními skupinami, které dostávaly ezetimib samostatně. V crossover studii ve dvou obdobích, která se provedla se 12 zdravými jedinci, vedlo denní podávání ezetimibu v dávce 20 mg po dobu 8 dní spolu s jednorázovým podáním cyklosporinu v dávce 100 mg sedmý den k průměrnému 15% zvětšení AUC cyklosporinu (rozmezí 10% pokles až 51% zvýšení) ve srovnání s jednorázovým podáním 100mg dávky samotného cyklosporinu. Kontrolovaná studie vlivu současného podávání ezetimibu na expozici cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin nebyla dosud provedena. Při nasazování přípravku Zetovar u pacientů léčených cyklosporinem je nutná opatrnost. U pacientů léčených přípravkem Zetovar a cyklosporinem je nutno sledovat koncentrace cyklosporinu (viz bod 4.4).

Fibráty: Současné podávání fenofibrátu nebo gemfibrozilu mírně zvýšilo koncentrace celkového ezetimibu přibližně 1,5násobně, respektive 1,7násobně. I když se uvedená zvýšení nepovažují za klinicky významná, současné podávání přípravku Zetovar s fibráty se nedoporučuje.

Atorvastatin

Účinky souběžně podávaných léčivých přípravků na atorvastatin

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátem pro hepatické transportéry: transportní polypeptidy organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatinu jsou substrátem pro OATP1B1. Atorvastatin je rovněž substrátem proteinu MDR1 (*multi-drug resistance protein 1*) a proteinu BCRP (*breast cancer resistance protein*), což může omezit vstřebávání atorvastatinu ve střevech a jeho biliární clearance (viz bod 5.2). Současné podávání léčivých přípravků, které jsou inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím atorvastatinu a ke zvýšenému riziku myopatie. Toto riziko může být rovněž zvýšeno při současném podávání atorvastatinu s dalšími léčivými přípravky, které mají potenciál vyvolávat myopatii, jako jsou deriváty kyseliny fibrové a ezetimib (viz bod 4.3. a 4.4).

Inhibitory CYP3A4: Bylo prokázáno, že silné inhibitory CYP3A4 vedou k výrazně zvýšeným koncentracím atorvastatinu (viz tabulka 1 a specifické informace uvedené dále). Současnému podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. cyklosporinu, telithromycinu, klarithromycinu, delavirdinu, stiripentolu, ketokonazolu, vorikonazolu, itrakonazolu, posakonazolu, některých antivirotik používaných k léčbě hepatitidy C (např. elbasviru/grazopreviru) a inhibitorů HIV proteázy, včetně ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru atd.) je nutno se pokud možno vyhnout. V případech, kdy se současnému podávání těchto léčivých přípravků s atorvastatinem vyhnout nelze, je nutno zvážit nižší zahajovací a maximální dávku atorvastatinu, přičemž se doporučuje příslušné klinické sledování pacienta (viz tabulka 1).

Středně silné inhibitory CYP3A4 (např. erythromycin, diltiazem, verapamil a flukonazol) mohou zvyšovat plazmatické koncentrace atorvastatinu (viz tabulka 1). Zvýšené riziko myopatie bylo pozorováno při podávání erythromycinu v kombinaci se statiny. Studie interakcí hodnotící účinky amiodaronu nebo verapamilu na atorvastatin nebyly provedeny. Je známo, že jak amiodaron, tak verapamil inhibují aktivitu CYP3A4 a současné podávání přípravku Zetovar tak může vést ke zvýšené expozici atorvastatinu. Pokud se přípravek Zetovar podává současně se středně silnými inhibitory CYP3A4, je proto nutné zvážit nižší maximální dávku přípravku Zetovar a doporučuje se příslušné klinické sledování pacienta. Příslušné klinické sledování se doporučuje po zahájení podávání inhibitoru nebo po úpravě jeho dávky.

Inhibitory BCRP (Breast Cancer Resistant Protein)
Současné podávání přípravků, které jsou inhibitory BCRP (např. elbasvir a grazoprevir), může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace atorvastatinu a zvýšenému riziku myopatie; proto se má v závislosti na předepsané dávce zvážit úprava dávky atorvastatinu. Současné podání elbasviru a grazopreviru s atorvastatinem zvyšuje plazmatickou koncentraci atorvastatinu 1,9krát (viz tabulka 1); proto u pacientů se současnou léčbou přípravky obsahujícími elbasvir nebo grazoprevir nemá dávka přípravku Zetovar přesáhnout 10/20 mg denně (viz body 4.2 a 4.4).

Induktory cytochromu P450 3A4: Současné podávání atorvastatinu s induktory cytochromu P450 3A4 (např. efavirenz, rifampicin, třezalka tečkovaná) může vést k různým snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu. V důsledku dvojího mechanismu interakce rifampicinu, (indukce cytochromu P450 3A4 a inhibice influxního transportéru OATP1B1 hepatocytů) se současné podávání atorvastatinu s rifampicinem doporučuje, protože opožděné podání atorvastatinu po podání rifampicinu bylo spojeno s významným snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu. Vliv rifampicinu na koncentrace atorvastatinu v hepatocytech však není znám a pokud se současnému podání nelze vyhnout, musí být pacienti pečlivě sledováni z hlediska účinnosti.

Inhibitory transportérů: Inhibitory transportních proteinů mohou zvyšovat systémovou expozici atorvastatinu (viz tabulka 1). Cyklosporin a letermovir jsou oba inhibitory transportérů podílejících se na eliminaci atorvastatinu, tj. OATP1B1/1B3, P-gp a BCRP, což vede ke zvýšené systémové expozici atorvastatinu (viz Tabulka 1). Účinek inhibice transportních proteinů na expozici atorvastatinu v jaterních buňkách není znám. Pokud se současnému podávání nelze vyhnout, doporučuje se snížení

dávky přípravku Zetovar a klinické sledování z hlediska účinnosti léčby .
Použití atorvastatinu se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir souběžně podávaný s cyklosporinem (viz bod 4.4).

Gemfibrozil/deriváty kyseliny fibrové: Podávání samotných fibrátů je příležitostně spojeno se svalovými příhodami, včetně rabdomyolýzy. Riziko těchto příhod může být současným podáváním derivátů kyseliny fibrové a atorvastatinu zvýšeno.

Ezetimib: Podávání samotného ezetimibu je spojeno se svalovými příhodami, včetně rabdomyolýzy. Riziko těchto příhod tedy může být při současném podávání ezetimibu a atorvastatinu zvýšeno. Doporučuje se vhodné klinické sledování těchto pacientů.

Kolestipol: Plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů byly nižší , pokud se kolestipol podával současně s atorvastatinem (relativní koncentrace 0,74). Nicméně účinky na lipidy byly silnější, pokud se atorvastatin a kolestipol podávaly současně, než pokud se každý z těchto léčivých přípravků podával samostatně.

Kyselina fusidová: Riziko myopatie včetně rabdomyolýzy 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 rabdomyolýza (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: I když studie interakcí s atorvastatinem a kolchicinem nebyly provedeny, byly při současném podávání atorvastatinu s kolchicinem hlášeny případy myopatie, a proto při předepisování atorvastatinu s kolchicinem je nutná opatrnost.

Daptomycin: Při souběžném podávání inhibitorů HMG-CoA reduktázy (např. atorvastatinu) s daptomycinem byly hlášeny případy myopatie a/nebo rhabdomyolýzy. Pokud se nelze souběžnému podávání vyhnout, doporučuje se odpovídající klinické sledování (viz bod 4.4).

Boceprevir: Expozice atorvastatinu byla při podávání s boceprevirem zvýšena. Pokud je potřebné současné podávání s přípravkem Zetovar, je nutno zvážit zahájení nejnižší možnou dávkou přípravku Zetovar s titrací k požadovanému klinickému účinku při sledování bezpečnosti, aniž by se přesáhla denní dávka 10/20 mg. U pacientů, kteří již přípravek Zetovar užívají, nesmí jeho dávka během současného podávání s boceprevirem přesáhnout denní dávku 10/20 mg.

Vliv přípravku Zetovar na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Ezetimib

V preklinických studiích se ukázalo, že ezetimib neindukuje enzymy cytochromu P450 metabolizující léčivé látky. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné farmakokinetické interakce mezi ezetimibem a léčivými látkami, o nichž je známo, že se metabolizují cytochromy P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 nebo N-acetyltransferázou.

V klinických studiích interakce ezetimib neměl během současného podávání žádný účinek na farmakokinetiku dapsonu, dextrometorfanu, digoxinu, perorálních kontraceptiv (ethinylestradiol a levonorgestrel), glipizidu, tolbutamidu nebo midazolamu. Cimetidin, podávaný společně s ezetimibem, neměl žádný vliv na biologickou dostupnost ezetimibu.

Antikoagulancia: Ve studii s 12 zdravými dospělými muži nemělo současné podávání ezetimibu (10 mg jednou denně) žádný významný vliv na biologickou dostupnost warfarinu a protrombinový čas. Po uvedení přípravku na trh se však objevily zprávy o zvýšených hodnotách International Normalised Ratio (INR) u pacientů, u nichž byl ezetimib přidán k warfarinu nebo fluindionu. V případech, kdy se

přípravek Zetovar přidá k warfarinu, jinému kumarinovému antikoagulanciu nebo fluindionu, je nutno INR řádně sledovat (viz bod 4.4).

Atorvastatin

Digoxin: Při současném podávání opakovaných dávek digoxinu a 10 mg atorvastatinu se lehce zvýšily rovnovážné koncentrace digoxinu. Pacienti užívající digoxin musí být příslušně sledováni.

Perorální kontraceptiva: Současné podávání atorvastatinu s perorálními kontraceptivy vedlo ke zvýšeným plazmatickým koncentracím norethisteronu a ethinylestradiolu.

Warfarin: V klinické studii u pacientů chronicky léčených warfarinem způsobilo během prvních 4 dnů současné podávání atorvastatinu v dávce 80 mg denně mírné prodloužení protrombinového času o asi 1,7 sekundy, který se vrátil k normálu během 15 dnů léčby atorvastatinem. I když byly hlášeny pouze velmi vzácné případy klinicky významných antikoagulačních interakcí, je nutno u pacientů léčených kumarinovými antikoagulancii protrombinový čas stanovit před zahájením léčby přípravkem Zetovar a dále dostatečně často během časné fáze léčby, aby se zajistilo, že nedojde k žádné významné změně protrombinového času. Jakmile je zdokumentován stabilní protrombinový čas, lze jej monitorovat v intervalech obvykle doporučovaných pro pacienty na kumarinových antikoagulanciích. Pokud se dávka přípravku Zetovar změní nebo se přípravek vysadí, je nutno opakovat stejný postup. Léčba atorvastatinem nebyla u pacientů neužívajících antikoagulancia spojena s krvácením ani se změnami protrombinového času.

Tabulka 1: Vliv současně podávaných léčivých přípravků na farmakokinetiku atorvastatinu

Současně podávaný léčivý přípravek a dávkovací režim	**Atorvastatin**		
	Dávka (mg)	**Poměr AUC[&]**	**Klinické doporučení [#]**
Tipranavir 500 mg dvakrát denně / ritonavir 200 mg dvakrát denně, 8 dní (14. až 21. den)	40 mg 1. den, 10 mg 20. den	9,4	V případech, kdy je současné podávání s atorvastatinem nezbytné, nepřekračujte dávku 10 mg atorvastatinu denně. Doporučuje se klinické sledování těchto pacientů.
Telaprevir 750 mg q8h, 10 dní	20 mg jedna dávka	7,9	
Cyklosporin 5,2 mg/kg/den, stabilní dávka	10 mg jednou denně 28 dní	8,7	
Lopinavir 400 mg dvakrát denně/ ritonavir 100 mg dvakrát denně, 14 dní	20 mg jednou denně 4 dny	5,9	V případech, kdy je současné podávání s atorvastatinem nezbytné, doporučují se nižší udržovací dávky atorvastatinu. Při dávkách atorvastatinu přesahujících 20 mg se doporučuje klinické sledování těchto pacientů.
Klarithromycin 500 mg dvakrát denně, 9 dní	80 mg jednou denně 8 dní	4,5	
Sachinavir 400 mg dvakrát denně/ ritonavir (300 mg dvakrát denně od 5. do 7. dne, zvýšeno na 400 mg dvakrát denně 8. den), 4. až 18. den, 30 minut po podání atorvastatinu	40 mg jednou denně 4 dny	3,9	V případech, kdy je současné podávání s atorvastatinem nezbytné, doporučují se nižší udržovací dávky atorvastatinu. Při dávkách atorvastatinu přesahujících 40 mg se doporučuje klinické sledování těchto pacientů.
Darunavir 300 mg dvakrát denně / ritonavir 100 mg dvakrát denně, 9 dní	10 mg jednou denně 4 dny	3,4	
Itrakonazol 200 mg jednou denně, 4 dny	40 mg jedna dávka	3,3	
Fosamprenavir 700 mg dvakrát denně / ritonavir 100 mg	10 mg jednou denně 4 dny	2,5	

dvakrát denně, 14 dní			
Fosamprenavir 1400 mg dvakrát denně, 14 dní	10 mg jednou denně 4 dny	2,3	
Nelfinavir 1250 mg dvakrát denně, 14 dní	10 mg jednou denně 28 dní	1,74	Žádné specifické doporučení.
Elbasvir 50 mg jednou denně / Grazoprevir 200 mg jednou denně, 13 dní	10 mg jedna dávka	1,95	Dávka atorvastatinu by neměla překročit denní dávku 20 mg během současného podávání s přípravky obsahujícími elbasvir nebo grazoprevir.
Letermovir 480 mg 1x denně, 10 dnů	20 mg jedna dávka	3,29	Během souběžného podávání s přípravky obsahujícími letermovir nesmí dávka atorvastatinu přesáhnout denní dávku 20 mg.
Glekaprevir 400 mg jednou denně / Pibrentasvir 120 mg jednou denně, 7 dní	10 mg jednou denně 7 dní	8,3	Současné podávání s přípravky obsahujícími glekaprevir nebo pibrentasvir je kontraindikováno (viz bod 4.3)
Grapefruitová šťáva, 240 ml jednou denně*	40 mg jedna dávka	1,37	Současné požívání velkých množství grapefruitové šťávy a atorvastatinu se nedoporučuje.
Diltiazem 240 mg jednou denně, 28 dní	40 mg jedna dávka	1,51	Po zahájení léčby nebo po úpravách dávkování diltiazemu se doporučuje příslušné sledování těchto pacientů.
Erythromycin 500 mg čtyřikrát denně, 7 dní	10 mg jedna dávka	1,33	U těchto pacientů se doporučuje nižší maximální dávka a klinické sledování.
Amlodipin 10 mg, jedna dávka	80 mg jedna dávka	1,18	Žádné specifické doporučení.
Cimetidin 300 mg čtyřikrát denně, 2 týdny	10 mg jednou denně 2 týdny	1,00	Žádné specifické doporučení.
Kolestipol 10 mg, dvakrát denně, 24 týdnů	40 mg jednou denně 8 týdnů	0,74**	Žádné specifické doporučení.
Antacidní suspenze hydroxidu hořečnatého a hlinitého, 30 ml čtyřikrát denně, 17 dnů	10 mg jednou denně 15 dnů	0,66	Žádné specifické doporučení.
Efavirenz 600 mg jednou denně, 14 dní	10 mg 3 dny	0,59	Žádné specifické doporučení.
Rifampicin 600 mg jednou denně, 7 dní (podávaný současně)	40 mg jedna dávka	1,12	Pokud se současnému podávání nelze vyhnout, současné podávání atorvastatinu s rifampicinem se doporučuje za klinického sledování.
Rifampicin 600 mg jednou denně, 5 dní (dávky odděleny)	40 mg jedna dávka	0,20	
Gemfibrozil 600 mg dvakrát denně, 7 dní	40 mg jedna dávka	1,35	U těchto pacientů se doporučuje nižší zahajovací dávka a klinické sledování.
Fenofibrát 160 mg jednou denně, 7 dní	40 mg jedna dávka	1,03	U těchto pacientů se doporučuje nižší zahajovací dávka a klinické sledování.

Boceprevir 800 mg třikrát denně, 7 dní	40 mg jedna dávka	2,3	U těchto pacientů se doporučuje nižší zahajovací dávka a klinické sledování. Dávka atorvastatinu nesmí během současného podávání s boceprevirem přesáhnout denní dávku 10/20 mg.

& Představuje poměr léčby (současně podávané léčivo plus atorvastatin versus atorvastatin samotný).
# Viz body 4.4 a 4.5, kde je uveden klinický význam.
* Obsahuje jednu nebo více složek, které inhibují CYP3A4 a mohou zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP3A4. Příjem jedné 240 ml sklenice grapefruitové šťávy také vedl ke snížení AUC o 20,4 % pro aktivní orthohydroxymetabolit. Velké množství grapefruitové šťávy (nad 1,2 l denně po dobu 5 dnů) zvýšilo AUC atorvastatinu 2,5krát a AUC aktivních (atorvastatin a metabolity) inhibitorů HMG-CoA reduktázy 1,3krát.
** Poměr založený na jediném vzorku odebraném 8-16 hodin po dávce.

Tabulka 2: Účinek atorvastatinu na farmakokinetiku současně podávaných léčivých přípravků

Atorvastatin a dávkovací režim	**Současně podávaný léčivý přípravek**		
	Léčivý přípravek/dávka (mg)	**Poměr AUC[&]**	**Klinické doporučení**
80 mg jednou denně 10 dní	Digoxin 0,25 mg jednou denně, 20 dní	1,15	Pacienti užívající digoxin musí být příslušně sledováni.
40 mg jednou denně 22 dní	Perorální kontraceptivum jednou denně, 2 měsíce - norethisteron 1 mg - ethinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	Žádné specifické doporučení.
80 mg jednou denně 15 dní	* Fenazon, 600 mg jedna dávka	1,03	Žádné specifické doporučení.
10 mg jedna dávka	Tipranavir 500 mg dvakrát denně/ritonavir 200 mg dvakrát denně, 7 dní	1,08	Žádné specifické doporučení.
10 mg jednou denně 4 dny	Fosamprenavir 1400 mg dvakrát denně, 14 dní	0,73	Žádné specifické doporučení.
10 mg jednou denně 4 dny	Fosamprenavir 700 mg dvakrát denně/ritonavir 100 mg, dvakrát denně, 14 dní	0,99	Žádné specifické doporučení.

& Představuje poměr léčby (současně podávané léčivo plus atorvastatin versus atorvastatin samotný).
* Společné podávání více dávek atorvastatinu a fenazonu ukázalo malý nebo žádný detekovatelný účinek na clearance fenazonu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku
Ženy ve fertilním věku musí během léčby používat příslušná antikoncepční opatření (viz bod 4.3).

Těhotenství
Během těhotenství je přípravek Zetovar kontraindikován (viz bod 4.3). O užívání přípravku Zetovar během těhotenství nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Atorvastatin
Bezpečnost u těhotných žen nebyla stanovena. Kontrolované klinické studie atorvastatinu u těhotných žen nebyly provedeny. Existují vzácná hlášení vrozených anomálií po intrauterinní expozici inhibitorům HMG-CoA reduktázy. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Léčba matky atorvastatinem může snižovat fetální hladiny mevalonátu, který je předchůdcem biosyntézy

cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces a obvyklé přerušení léčby lipidovými léčivými přípravky během těhotenství by mělo mít malý dopad na dlouhodobé riziko spojené s primární hypercholesterolemií.

Ezetimib
Ohledně užívání ezetimibu v těhotenství nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

Současné podávání ezetimibu a atorvastatinu březím potkanům naznačilo, že ve skupině s vysokou dávkou ezetimibu/atorvastatinu došlo k na testované látce závislému zvýšení změn skeletu nazývaných "snížená osifikace sternebrae (segmentů hrudní kosti)". To může souviset s pozorovaným poklesem tělesných hmotností plodů. U březích králíků byla pozorována nízká incidence deformit skeletu (srostlá sternebrae, srostlé kaudální obratle a asymetrické změny sternebrae).

Kojení
Přípravek Zetovar je během kojení kontraindikován.

Atorvastatin
Není známo, zda se atorvastatin nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. U potkanů jsou plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů podobné koncentracím v mateřském mléce (viz bod 5.3). Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků nemají ženy užívající přípravek Zetovar kojit své děti (viz bod 4.3). Atorvastatin je během kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

Ezetimib
Ezetimib se nemá užívat během kojení. Studie na potkanech ukázaly, že ezetimib se vylučuje do mateřského mléka. Není známo, zda se ezetimib vylučuje do lidského mateřského mléka.

Fertilita
S přípravkem Zetovar nebyly žádné studie fertility provedeny.

Atorvastatin
Ve studiích na zvířatech neměl atorvastatin žádné účinky na samčí ani samičí fertilitu (viz. bod 5.3).

Ezetimib
Ezetimib neměl žádný účinek na fertilitu samců ani samic potkanů (viz. bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Zetovar má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při řízení dopravních prostředků a obsluze strojů je však nutno vzít v potaz, že byla hlášena závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Četnost nežádoucích účinků je definována následujícím způsobem: velmi časté (≥1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (nelze z dostupných údajů určit).

Třída orgánových systémů	**Nežádoucí účinek**	**Četnost**		
		Atorvastatin	**Ezetimib**	**Ezetimib + statin**
Infekce a infestace	Nazofaryngitida	Časté		
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie	Vzácné	Není známo*	

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost		
		Atorvastatin	**Ezetimib**	**Ezetimib + statin**
Poruchy imunitního systému	Alergické reakce	Časté		
	Anafylaktické reakce	Velmi vzácné		
	Hypersenzivita, včetně vyrážky, urtikarie, anafylaxe a angioedému		Není známo*	
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperglykémie	Časté		
	Hypoglykémie, nárůst váhy, anorexie	Méně časté		
	Snížená chuť k jídlu		Méně časté	
Psychiatrické poruchy	Noční můry, insomnie	Méně časté		
	Deprese		Není známo*	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Časté		Časté
	Závrať	Méně časté	Není známo*	
	Hypestézie, dysgeusie, amnézie	Méně časté		
	Parestézie	Méně časté	Není známo*	Méně časté
	Periferní neuropatie	Vzácné		
	Myasthenia gravis	Není známo		
Poruchy oka	Rozmazané vidění	Méně časté		
	Zhoršené vidění	Vzácné		
	Oční forma myastenie	Není známo		
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	Méně časté		
	Ztráta sluchu	Velmi vzácné		
Cévní poruchy	Návaly horka, hypertenze		Méně časté	
	Vaskulitida	Vzácné		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Faryngolaryngální bolest, epistaxe	Časté		
	Kašel		Méně časté	
	Dyspnoe		Není známo*	
Gastrointestinální poruchy	Nadýmání, průjem	Časté	Časté	
	Zácpa	Časté	Není známo*	
	Nevolnost, dyspepsie	Časté	Méně časté	
	Zvracení, eruktace	Méně časté		
	Pankreatitida	Méně časté	Není známo*	
	Bolest břicha	Méně časté	Časté	
	Gastroezofageální refluxní choroba		Méně časté	
	Sucho v ústech, gastritida			Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida	Méně časté	Není známo*	
	Cholestáza	Vzácné		
	Selhání jater	Velmi vzácné		
	Cholelitiáza, cholecystitida		Není známo*	

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost		
		Atorvastatin	**Ezetimib**	**Ezetimib + statin**
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Urtikárie, vyrážka, pruritus	Méně časté		Není známo*
	Alopecie	Méně časté		
	Angioneurotický edém, bulózní dermatitida včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxická epidermální nekrolýza	Vzácné		
	Erythema multiforme	Vzácné	Není známo*	
	Lichenoidní léková interakce	Vzácné		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie, svalové křeče	Časté	Méně časté	
	Otoky kloubů	Časté		
	Bolesti v končetinách, bolesti zad	Časté		Méně časté
	Únava svalů	Méně časté		
	Svalová slabost	Méně časté		Méně časté
	Bolest krku	Méně časté	Méně časté	
	Myalgie	Časté	Není známo*	Časté
	Myositida, tendinopatie (někdy komplikovaná rupturou)	Vzácné		
	Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (viz bod 4.4)	Není známo		
	Myopatie,rabdomyolýza, roztržení svalů	Vzácné	Není známo*	
	Lupus-like syndrom	Velmi vzácné		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Gynekomastie	Velmi vzácné		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Periferní edém	Méně časté		Méně časté
	Astenie	Méně časté	Není známo*	Méně časté
	Bolest na hrudi	Méně časté	Méně časté	
	Únava	Méně časté		
	Malátnost, pyrexie	Méně časté	Časté	
	Bolest		Méně časté	
Vyšetření	Abnormální test jaterních funkcí, zvýšená CPK v krvi	Časté	Méně časté	
	Moč pozitivní na bílé krvinky	Méně časté		
	Zvýšené ALT a/nebo AST		Méně časté	Časté
	Zvýšená gamaglutamyltransferáza,		Méně časté	

* Postmarketingové sledování (s nebo bez statinů)

U některých statinů byly hlášeny následující nežádoucí příhody:

- sexuální dysfunkce
- deprese
- výjimečné případy intersticiální plicní choroby, zvláště při dlouhodobé léčbě (viz bod 4.4)
- diabetes mellitus: frekvence výskytu bude záviset na přítomnosti nebo absenci rizikových

faktorů (glukóza nalačno ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, zvýšení triglyceridů, hypertenze v anamnéze)

Laboratorní hodnoty:
V kontrolovaných klinických studiích monoterapie byla incidence klinicky významných zvýšení sérových transamináz (ALT a/nebo AST ≥ 3krát ULN, opakovaně) podobná u ezetimibu (0,5 %) i placeba (0,3 %). Ve studiích současného podávání byla incidence 1,3 % u pacientů léčených ezetimibem spolu se statinem, a 0,4 % u pacientů léčených samotným statinem. Tato zvýšení byla obecně asymptomatická, nebyla spojena s cholestázou, a vrátila se po vysazení terapie nebo při pokračování léčby k normálu (viz bod 4.4).
V klinických studiích byla CPK > 10x ULN hlášena u 4 z 1 674 (0,2 %) pacientů při podávání samotného ezetimibu vs. 1 ze 786 (0,1 %) pacientů při podávání placeba, a u 1 z 917 (0,1 %) pacientů při podávání ezetimibu v kombinaci se statinem vs. 4 z 929 (0,4 %) pacientů při podávání samotného statinu. Při užívání ezetimibu nedošlo ke zvýšenému výskytu myopatie ani rabdomyolýzy ve srovnání s hodnotami v odpovídajícím kontrolním rameni studie (placebo nebo samotný statin) (viz bod 4.4).

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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

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

Ezetimib
V klinických studiích bylo podávání ezetimibu v dávce 50 mg/den 15 zdravým jedincům po dobu až 14 dní nebo v dávce 40 mg/den 18 pacientům s primární hypercholesterolemií po dobu až 56 dní celkově dobře snášeno. Bylo popsáno několik případů předávkování; většina z nich nebyla spojena s nežádoucími účinky. Popsané nežádoucí účinky nebyly závažné. U zvířat nebyla pozorována toxicita po jednotlivých perorálně podaných dávkách 5 000 mg/kg ezetimibu potkanům a myším a 3 000 mg/kg ezetimibu psům.

Atorvastatin
V důsledku rozsáhlé vazby atorvastatinu na plazmatické proteiny se nepředpokládá, že by hemodialýza významně zvýšila clearance atorvastatinu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické účinky

Farmakoterapeutická skupina: Látky upravující hladinu lipidů, inhibitory HMG-CoA reduktázy v kombinaci s jinými látkami upravující hladiny lipidů, ATC kód: C10BA05

Mechanismus účinku
Vysoké hladiny plazmatického cholesterolu vznikají intestinální absorpcí a endogenní biosyntézou

cholesterolu. Přípravek Zetovar obsahuje ezetimib a atorvastatin, dvě hypolipidemické látky se vzájemně se doplňujícími mechanismy účinku.

Ezetimib
Molekulárním cílem ezetimibu je sterolový přenašeč Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1), který je odpovědný za intestinální příjem cholesterolu a fytosterolů. Ezetimib inhibuje intestinální absorpci cholesterolu na kartáčovém lemu tenkého střeva a snižuje přenos intestinálního cholesterolu do jater. Bylo prokázáno, že ezetimib inhibuje > 50–55 % absorpce cholesterolu u pacientů s mírnou až střední hypercholesterolémií.

Byla provedena řada preklinických studií s cílem stanovit selektivitu ezetimibu při blokádě absorpce cholesterolu. Ezetimib inhiboval vstřebávání [^{14}C]-cholesterolu bez vlivu na absorpci triglyceridů, mastných kyselin, žlučových kyselin, progesteronu, ethinylestradiolu nebo v tucích rozpustných vitamínů A a D.

Atorvastatin
Atorvastatin je naopak selektivní, kompetitivní inhibitor biosyntézy cholesterolu v játrech. Inhibuje HMG-CoA reduktázu, což je rychlost limitující enzym odpovědný za konverzi 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-koenzymu A na mevalonát, což je prekurzor sterolů, včetně cholesterolu. Triglyceridy a cholesterol jsou v játrech inkorporovány do lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL), nazývaných také transportní proteiny. Tyto transportní proteiny jsou uvolňovány do plazmy k dodávce cholesterolu do periferních tkání. Lipoproteiny o nízké hustotě (LDL) se vytváří z VLDL a jsou katabolizovány hlavně přes receptor s vysokou afinitou k LDL (LDL receptor).

Atorvastatin snižuje plazmatický cholesterol a koncentrace lipoproteinů v séru inhibicí biosyntézy cholesterolu v játrech a zvýšením počtu jaterních LDL receptorů na buněčném povrchu k zesílení příjmu a katabolismu LDL.

Atorvastatin snižuje tvorbu a počty částic LDL. Atorvastatin navozuje silný a setrvalý vzestup aktivity LDL receptorů spojený s příznivou změnou v kvalitě cirkulujících LDL částic. Atorvastatin je účinný při snižování LDL-C u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií, což je populace, která obvykle nereagovala na hypolipidemika.

Ve studii odpovědi na dávku bylo prokázáno, že atorvastatin snižuje koncentrace celkového cholesterolu (30 až 46 %), LDL-C (41 až 61 %), apolipoproteinu B (34 až 50 %) a triglyceridů (14 až 33 %), přičemž navozuje různá zvýšení HDL-C a apolipoproteinu A1. Tyto výsledky jsou konzistentní u pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií, nefamiliárními formami h ypercholesterolemie a smíšenou hyperlipidemií, včetně pacientů s diabetes mellitus typu 2.

Kombinovaný přípravek proto snižuje zvýšený celkový cholesterol (celkový C), LDL-C, apolipoprotein B (Apo B), triglyceridy (TG) a cholesterol lipoproteinů s nízkou hustotou (non-HDL-C) a zvyšuje cholesterol lipoproteinů s vysokou hustotou (HDL-C) prostřednictvím duální inhibice absorpce a syntézy cholesterolu.

V placebem kontrolované studii bylo 628 pacientů s hyperlipidemií randomizováno do skupin léčených placebem, ezetimibem (10 mg), atorvastatinem (10 mg, 20 mg, 40 mg nebo 80 mg) nebo do skupiny, jíž se současně podával ezetimib a atorvastatin v dávkách odpovídajících kombinaci atorvastatinu/ezetimib (10/10, 10/20, 10/40 a 10/80) po dobu až 12 týdnů. Pacienti, kteří dostávali všechny dávky kombinace atorvastatin/ezetimib, byli srovnáváni s pacienty, kteří dostávali všechny dávky atorvastatinu. Kombinace atorvastatin/ezetimib snižoval celkový cholesterol, LDL-C, Apo B, triglyceridy a non-HDL-C, a zvyšoval HDL-C významně více, než atorvastatin samotný.

V multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené studii, 621 dospělých pacientů s HeFH, ischemickou chorobou srdeční nebo mnohočetnými kardiovaskulárními rizikovými faktory (≥ 2) a hladinou LDL-C ≥ 130 mg/dl dostalo po 6 až 10 týdnech dietní stabilizace a atorvastatin (10 mg/den) otevřené záběhové době atorvastatin 10 mg + ezetimib 10 mg nebo atorvastatin 20 mg. Dávka atorvastatinu v obou

skupinách byla zdvojnásobena po 4 týdnech, 9 týdnech nebo v obou případech, když hladina LDL-C nebyla na cílové hodnotě ≤ 100 mg/dl) na maximum 40 mg v kombinované skupině a 80 mg v monoterapeutické skupině. Podíl subjektů dosahujících cílové hladiny LDL-C ≤ 100 mg /dl byl významně vyšší v kombinované skupině než ve skupině s atorvastatinovou monoterapií (22 % vs. 7 %; P < 0,01). Po 4 týdnech byly hladiny LDL-C, triglyceridů a lipoproteinového cholesterolu s nízkou hustotou sníženy kombinovanou terapií významně více než zdvojnásobením dávky atorvastatinu (LDL-C -22,8 % oproti -8,6 %; P < 0,01).

V další randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii 450 pacientů s hypercholesterolemií a s ischemickou chorobou srdeční, kteří nedosáhli svého cíle LDL-C ≤ 2,60 mmol/l při stabilní dávce 10 nebo 20 mg atorvastatinu denně po dobu ≥ 6 týdnů, dostávali buď atorvastatin + ezetimib nebo atorvastatin + placebo. Významně více pacientů dosáhlo cíle LDL-C ≤ 2,6 mmol/l s ezetimibem než s placebem (81,3 vs. 21,8 %; p ≤ 0,001). Ve srovnání s placebem vedlo současné podávání ezetimibu s pokračujícím atorvastatinem k signifikantně (P ≤ 0,001) většímu snížení LDL-C, TC, TG, non-HDL-C a apolipoproteinu B; HDL-C byl významně (P ≤ 0,05) zvýšen.

Prevence kardiovaskulárních příhod

Do multicentrické randomizované dvojitě zaslepené studie s aktivním komparátorem hodnotící ezetimib/simvastatinu, bylo zařazeno 18 144 pacientů během 10 dnů po hospitalizaci kvůli akutnímu koronárnímu syndromu (AKS; buď akutní infarkt myokardu [IM], nebo nestabilní angina pectoris [NAP]). Všichni pacienti byli v poměru 1:1 randomizováni do skupiny léčené ezetimibem/simvastatinem 10 mg/40 mg (n = 9 067), nebo simvastatinem 40 mg (n = 9 077) s mediánem doby sledování 6,0 let.

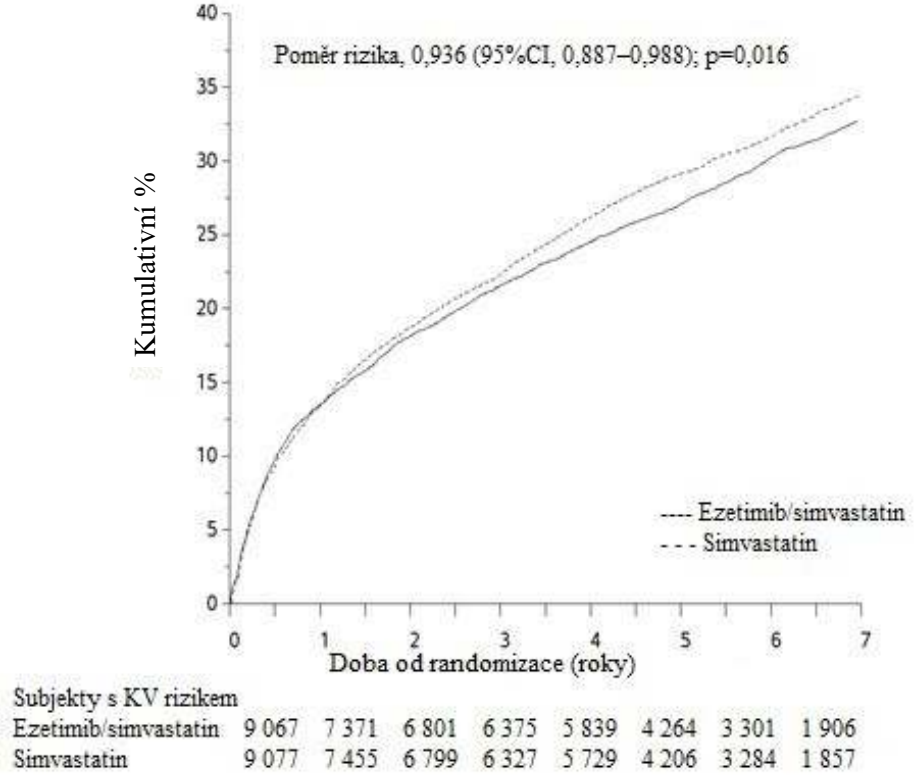
Průměrný věk pacientů byl 63,6 roku, 76 % tvořili muži, 84 % byli běloši a 27 % pacientů mělo diabetes mellitus. Průměrná hodnota LDL-C při příhodě, která byla kvalifikující pro zařazení do studie, byla 80 mg/dl (2,1 mmol/l) u pacientů, kteří dostávali hypolipidemickou léčbu (n = 6 390), a 101 mg/dl (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 statin. Po jednom roce byla průměrná hodnota LDL-C u pacientů, kteří pokračovali v léčbě, 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) ve skupině s ezetimibem/simvastatinem a 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) ve skupině se simvastatinem v monoterapii.

Primárním cílovým parametrem byl složený parametr zahrnující úmrtí z kardiovaskulárních příčin, velké koronární příhody (definované jako nefatální infarkt myokardu, dokumentovaná nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci, nebo jakýkoli koronární revaskularizační zákrok provedený nejméně 30 dní po randomizaci) a nefatální cévní mozkovou příhodu. Studie prokázala, že léčba ezetimibem/simvastatinem ve srovnání se samotným simvastatinem poskytuje rostoucí přínos ve formě snížení výskytu primárního cílového parametru složeného z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, velké koronární příhody a nefatální cévní mozkové příhody (relativní snížení rizika je 6,4 %, p = 0,016). Primární cílový parametr se vyskytl u 2 572 z 9 067 pacientů ze skupiny s ezetimibem/simvastatinem (míra výskytu za 7 let byla dle Kaplan-Meierovy (KM) metody 32,72 %) a u 2 742 z 9 077 pacientů ze skupiny se samotným simvastatinem (míra výskytu za 7 let byla dle KM metody 34,67 %). (Viz obrázek 1 a tabulka 3.) Předpokládá se, že tento rostoucí přínos bude podobný při souběžném podávání 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 u 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 se statiny s vyšší účinností nebylo v dlouhodobých studiích hodnoceno.

Léčebný účinek kombinace ezetimib/simvastatin byl obecně konzistentní napříč celkovými výsledky mnoha podskupin, dělených podle pohlaví, věku, rasy, diabetu mellitu v anamnéze, počáteční hladiny lipidů, předchozí léčby statiny, cévní mozkové příhody v anamnéze a hypertenze.

Obrázek 1: Účinek kombinace ezetimibu/simvastatinu na primární cílový parametr složený z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, velké koronární příhody nebo nefatální cévní mozkové příhody



Tabulka 3: Velké kardiovaskulární příhody podle léčebných skupin u všech pacientů randomizovaných v IMPROVE-IT

Výsledek	**Ezetimib/simvastatin 10/40 mg* (n = 9 067)**		**Simvastatin 40 mg† (n = 9 077)**		**Poměr rizik (95% CI)**	**p-hodnota**
	n	K-M %‡	n	K-M %‡		
Primární složený cílový parametr účinnosti						
(Úmrtí z kardiovaskulárních příčin, velké koronární příhody a nefatální cévní mozková příhoda)	2 572	32,72 %	2 742	34,67 %	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Složky primárního složeného cílového parametru a vybrané cílové parametry účinnosti (první výskyt dané příhody v jakékoli chvíli)						
Úmrtí z kardiovaskulárních příčin	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Velká koronární příhoda:						
Nefatální infarkt myokardu	945	12,77 %	1 083	14,41 %	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Koronární revaskularizace po 30 dnech	1 690	21,84 %	1 793	23,36 %	0,947 (0,886; 1,012)	0,107

Nefatální cévní mozková příhoda	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678; 0,949)	0,010

***** 6 % pacientů bylo titrováno na ezetimib/simvastatin 10 mg/80 mg.
† 27 % pacientů bylo titrováno na simvastatin 80 mg.
‡ Kaplan-Meierův odhad pro 7 let.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bylo prokázáno, že kombinovaný přípravek Zetovar je bioekvivalentní souběžnému 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}) je dosaženo během 1 až 2 hodin u ezetimib-glukuronidu a 4 až 12 hodin u ezetimibu. Absolutní biologickou dostupnost ezetimibu nelze stanovit, protože uvedená látka je ve vodných médiích vhodných pro injekční podání prakticky nerozpustná.

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

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

Distribuce
Ezetimib
Ezetimib a ezetimib-glukuronid jsou z 99,7 %, respektive z 88 až 92 % vázány na plazmatické bílkoviny.

Atorvastatin
Střední hodnota distribučního objemu atorvastatinu je přibližně 381 litrů. Atorvastatin je z ≥ 98 % vázán na plazmatické proteiny.

Biotransformace
Ezetimib
Ezetimib je metabolizován převážně v tenkém střevě a v játrech cestou glukuronidace (reakce II. fáze) s následným vyloučením žlučí. Minimální oxidační metabolismus (reakce I. fáze) byl pozorován u všech hodnocených živočišných druhů. Hlavními látkami vznikajícími z léčivé látky a přítomnými v plazmě jsou ezetimib a ezetimib-glukuronid, představující přibližně 10 až 20 %, respektive 80 až 90 % z celkového obsahu léčivé látky v plazmě. Ezetimib i ezetimib-glukuronid se pozvolna vylučují z plazmy s prokazatelně významným enterohepatálním oběhem. Poločas ezetimibu i ezetimib-glukuronidu je přibližně 22 hodin.

Atorvastatin
Atorvastatin se metabolizuje cytochromem P450 3A4 na ortho- a parahydroxylované deriváty a různé betaoxidační produkty. Kromě jiných cest jsou tyto produkty dále metabolizovány glukuronidací. *In vitro* je inhibice HMG-CoA reduktázy ortho- a parahydroxylovanými metabolity ekvivalentní inhibici navozené atorvastatinem. Přibližně 70 % obíhající inhibiční aktivity vůči HMG-CoA reduktáze se

přisuzuje aktivním metabolitům.

Eliminace
Ezetimib
Po perorálním podání ^{14}C-ezetimibu (20 mg) lidem představoval celkový ezetimib přibližně 93 % celkové radioaktivity v plazmě. Přibližně 78 % aplikované radioaktivity bylo v průběhu 10denního sběrného období zjištěno ve stolici a 11 % v moči. Po 48 hodinách nebyly v plazmě přítomny zjistitelné koncentrace radioaktivity.

Atorvastatin
Atorvastatin je substrátem pro hepatické transportéry: transportní polypeptidy organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatinu jsou substrátem pro OATP1B1. Atorvastatin je rovněž substrátem efluxních transportérů P-gykoproteinu (P-gp) a proteinu BCRP (*breast cancer resistance protein*), což může omezit vstřebávání atorvastatinu ve střevech a jeho biliární clearance. Atorvastatin se eliminuje hlavně žlučí po jaterní a/nebo extrahepatální metabolizaci. Zdá se však, že léčivý přípravek nepodstupuje významný enterohepatální oběh. Střední hodnota plazmatického eliminačního poločasu u lidí je přibližně 14 hodin. Poločas inhibiční aktivity vůči HMG-CoA reduktáze je přibližně 20 až 30 hodin v důsledku příspěvku aktivních metabolitů.

Pediatrická populace
Evropská agentura pro léčivé přípravky se vzdala povinnosti předkládat výsledky studií s kombinací ezetimib/atorvastatin ve všech podskupinách pediatrické populace.

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

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

Starší pacienti
Ezetimib
Plazmatická koncentrace celkového ezetimibu je u starších jedinců (≥ 65 let) přibližně dvakrát vyšší než u mladších jedinců (18 až 45 let). Snížení koncentrace LDL-C a profil bezpečnosti u starších a mladších jedinců léčených ezetimibem jsou srovnatelné.

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

Porucha funkce jater
Ezetimib
Po jednorázové 10mg dávce ezetimibu se střední hodnota AUC celkového ezetimibu u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre 5 nebo 6) ve srovnání se zdravými jedinci zvětšila přibližně 1,7násobně. Ve 14denní studii s opakovanými dávkami (10 mg denně) podávanými pacientům se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre 7 až 9) se střední hodnota AUC celkového ezetimibu zvýšila ve srovnání se zdravými jedinci 1. den a 14. den přibližně 4násobně. U pacientů

s mírnou poruchou funkce jater není nutno dávku nijak upravovat. Vzhledem k tomu, že účinky zvýšené expozice ezetimibu u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre > 9) nejsou známy, nedoporučuje se ezetimib u uvedených skupin pacientů používat (viz body 4.2 a 4.4).

Atorvastatin
Plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů jsou u pacientů s chronickým alkoholickým jaterním onemocněním (Child-Pughovo skóre B) výrazně zvýšeny (přibližně 16násobně, pokud jde o C_{max} a přibližně 11násobně, pokud jde o AUC).

Porucha funkce ledvin
Ezetimib
Po jednorázové 10mg dávce ezetimibu pacientům s těžkým onemocněním ledvin (n = 8; střední hodnota CrCl ≤ 30 ml/min/1,73 m^2) se ve srovnání se zdravými jedinci (n = 9) střední hodnota AUC celkového ezetimibu zvětšila přibližně 1,5násobně. U dalšího pacienta v této studii (po transplantaci ledviny a užívající několik léčiv včetně cyklosporinu) byla zjištěna 12násobně zvýšená expozice celkovému ezetimibu.

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

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

Atorvastatin
Koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů se u žen liší od koncentrací u mužů (ženy: přibližně o 20 % vyšší, pokud jde o C_{max} a přibližně o 10 % nižší, pokud jde o AUC). Tyto rozdíly neměly žádný klinický význam, což vede k tomu, že mezi ženami a muži nejsou ohledně účinků na lipidy žádné klinicky významné rozdíly.

Polymorfismus SLCO1B1
Atorvastatin
Jaterní příjem všech inhibitorů HMG-CoA reduktázy, včetně atorvastatinu, zahrnuje 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 možný geneticky narušený jaterní příjem atorvastatinu. Možné důsledky pro účinnost nejsou známy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ezetimib
Studie chronické toxicity ezetimibu u zvířat neprokázaly žádný cílový orgán pro toxické účinky.
U psů, jimž byl po dobu čtyř týdnů podáván ezetimib (≥ 0,03 mg/kg/den), se koncentrace cholesterolu ve žlučníkové žluči zvýšily 2,5 až 3,5násobně. V jednoleté studii u psů, jimž byly podávány dávky až 300 mg/kg/den, však nebyla pozorována zvýšená incidence cholelitiázy ani jiné hepatobiliární účinky. Význam těchto zjištění pro člověka není znám. Litogenní riziko při léčebném používání ezetimibu nelze vyloučit. Dlouhodobé zkoušky kanceroogenity ezetimibu byly negativní.
Ezetimib nemá žádný účinek na fertilitu samců ani samic potkanů, ani nebyla prokázána jeho teratogenita u potkanů a králíků, neměl vliv ani na prenatální a postnatální vývoj. U březích samic potkanů a králíků, jimž byly opakovaně podávány dávky 1 000 mg/kg/den, prostupoval ezetimib placentární bariérou.

Atorvastatin
Atorvastatin byl v sérii 4 *in vitro* testů a 1 *in vivo* stanovení negativní na mutagenní a klastogenní potenciál. Nebylo zjištěno, že by atorvastatin byl karcinogenní u potkanů, nicméně vysoké dávky u myší (vedoucí k 6 až 11násobku AUC0-24h dosahovaných u lidí při nejvyšší doporučované dávce) vykázaly hepatocelulární adenomy u samců a hepatocelulární karcinomy u samic. Z experimentálních studií na zvířatech existují důkazy, že inhibitory HMG-CoA reduktázy mohou ovlivnit vývoj embryí a plodů. U potkanů, králíků a psů neměl atorvastatin žádné účinky na fertilitu a nebyl teratogenní, nicméně při dávkách toxických pro matku byla u potkanů a králíků pozorována fetální toxicita. Vývoj potkaních potomků byl při expozici březích samic vysokým dávkám atorvastatinu zpomalen a postnatální přežití sníženo. U potkanů existují důkazy placentárního přenosu. U potkanů jsou plazmatické koncentrace atorvastatinu podobné koncentracím v mléce. Zda se atorvastatin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mléka, není známo.

Ezetimib a společně podaný statin
Ve studiích kombinované terapie ezetimibem a statiny 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 2 000násobek 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. Dlouhodobé testy karcinogenity ezetimibu byly negativní. Ezetimib neměl žádný vliv na plodnost samců ani samic potkanů, ani se neukázal být teratogenní u potkanů nebo králíků, ani neovlivňoval prenatální a postnatální vývoj. U březích samic potkanů a králíků, jimž byly podány opakovaně dávky 1 000 mg/kg/den, procházel ezetimib placentární bariérou. Současné podávání ezetimibu a statinů nebylo u potkanů teratogenní. U březích samic králíků byl pozorován malý počet skeletálních deformit (srůst hrudních a kaudálních žeber, zmenšený počet kaudálních žeber). Podávání ezetimibu s lovastatinem vedlo k embryoletálním účinkům.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Uhličitan vápenatý (E170)
Mikrokrystalická celulosa (E460)
Natrium-lauryl-sulfát (E487)
Sodná sůl kroskarmelosy (E468)
Povidon K30 (E1201)
Hyprolosa
Magnesium-stearát (E470b)
Polysorbát 80 (E433)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety přípravku Zetovar 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg a 10 mg/80 mg jsou dostupné v balení po 10, 30, 90 a 100 tablet v OPA/Aluminium/PVC blistrech potažených hliníkovou folií v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Zetovar 10 mg/10 mg tablety: 31/111/18-C
Zetovar 10 mg/20 mg tablety: 31/112/18-C
Zetovar 10 mg/40 mg tablety: 31/113/18-C
Zetovar 10 mg/80 mg tablety: 31/114/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 8. 2019
Datum posledního prodloužení registrace: 3. 4. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 4. 2026