

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ezetimibe/Atorvastatin Althera 10 mg/10 mg potahované tablety
Ezetimibe/Atorvastatin Althera 10 mg/20 mg potahované tablety
Ezetimibe/Atorvastatin Althera 10 mg/40 mg potahované tablety
Ezetimibe/Atorvastatin Althera 10 mg/80 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta 10 mg/10 mg obsahuje 10 mg ezetimibu a trihydrát vápenaté soli atorvastatinu v množství odpovídajícím 10 mg atorvastatinu.
Jedna potahovaná tableta 10 mg/20 mg obsahuje 10 mg ezetimibu a trihydrát vápenaté soli atorvastatinu v množství odpovídajícím 20 mg atorvastatinu.
Jedna potahovaná tableta 10 mg/40 mg obsahuje 10 mg ezetimibu a trihydrát vápenaté soli atorvastatinu v množství odpovídajícím 40 mg atorvastatinu.
Jedna potahovaná tableta 10 mg/80 mg obsahuje 10 mg ezetimibu a trihydrát vápenaté soli atorvastatinu v množství odpovídajícím 80 mg atorvastatinu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta 10 mg/10 mg obsahuje 152 mg laktózy (ve formě monohydrátu).
Jedna potahovaná tableta 10 mg/20 mg obsahuje 175,8 mg laktózy (ve formě monohydrátu).
Jedna potahovaná tableta 10 mg/40 mg obsahuje 224,2 mg laktózy (ve formě monohydrátu).
Jedna potahovaná tableta 10 mg/80 mg obsahuje 320,2 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Tablety 10 mg/10 mg: růžová, oválná (přibližně 12,7 mm × 6,8 mm) potahovaná tableta, na jedné straně s vyraženým „V1“.
Tablety 10 mg/20 mg: růžová, oválná (přibližně 14,2 mm × 7,2 mm) potahovaná tableta, na jedné straně s vyraženým „V2“.
Tablety 10 mg/40 mg: růžová, oválná (přibližně 15,6 mm × 8,2 mm) potahovaná tableta.
Tablety 10 mg/80 mg: růžová potahovaná tableta ve tvaru tobolky (přibližně 19,7 mm × 9,6 mm), na jedné straně s vyraženým „VII“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence kardiovaskulárních příhod

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera je indikován ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod (viz bod 5.1) u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (*coronary heart disease*, CHD) a s anamnézou akutního koronárního syndromu (*acute coronary syndrome*, ACS), bez ohledu na to, zda předtím byli léčeni statinem.

Hypercholesterolemie

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera je indikován jako přídatná terapie k dietě u dospělých s primární (heterozygotní familiární a nefamiliární) hypercholesterolemií nebo smíšenou hyperlipidemií, kde je vhodné použití kombinovaného přípravku.

- u pacientů, kteří nejsou samotným statinem dostatečně kontrolováni
- u pacientů, kteří se již léčí statinem a ezetimibem

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (Homozygous Familial Hypercholesterolaemia, HoFH)
Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera je indikován jako přídatná terapie k dietě u dospělých s HoFH. Pacienti mohou dostávat i další přídatnou terapii (např. aferézu nízkodenzitního lipoproteinu [low-density lipoprotein, LDL]).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Hypercholesterolemie a/nebo ischemická choroba srdeční (s ACS v anamnéze)

Pacient musí být na odpovídající hypolipidemické dietě a v průběhu léčby přípravkem Ezetimibe/Atorvastatin Althera musí v dietě pokračovat.

Dávkové rozmezí přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera je 10 mg/10 mg/den až 10 mg/80 mg/den. Obvyklá dávka je 10 mg/10 mg jednou denně. Při zahajování léčby nebo při úpravě dávek je nutno vzít v potaz pacientovu hladinu cholesterolu v lipoproteinech s nízkou hustotou (LDL-C), rizikový status srdeční koronární choroby a odpověď na stávající cholesterol snižující léčbu.

Dávku přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera je nutno individuálně upravit na základě známé účinnosti různých dávkových sil přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera (viz bod 5.1, tabulka 4) a odpovědi na stávající cholesterol snižující léčbu. Úpravu dávky je nutno provádět v intervalech 4 týdny nebo delších.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

Dávka přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií (*familial hypercholesterolaemia*, FH) je 10 mg/10 mg až 10 mg/80 mg denně. Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera lze u těchto pacientů podávat jako přídatnou léčbu k jiným způsobům hypolipidemické léčby (např. LDL aferéza) nebo pokud takové způsoby léčby nejsou k dispozici.

Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera je nutno podávat ≥ 2 hodiny před nebo ≥ 4 hodiny po podání sekvestrantu žlučových kyselin.

U pacientů užívajících antivirotika obsahující elbasvir/grazoprevir proti hepatitidě C souběžně s přípravkem Ezetimibe/Atorvastatin Althera nesmí dávka přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera překročit 10 mg/20 mg/den (viz body 4.4 a 4.5).

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera u dětí nebyla stanovena (viz bod 5.2). K dispozici nejsou žádné údaje.

Porucha funkce jater

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera se u pacientů s poruchou funkce jater musí podávat opatrně (viz body 4.4 a 5.2).

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera je u pacientů s aktivním onemocněním jater kontraindikován (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

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

Způsob podání

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera se podává perorálně. Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera lze podat jako jednu dávku kdykoli během dne, s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

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

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

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater nebo při nevysvětlených přetrvávajících zvýšeních sérových transamináz přesahujících 3násobek horního limitu normálu.

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera je kontraindikován u pacientů léčených antivirotyky 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 souběžně 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.

Riziko myopatie a/nebo rabdomyolýzy může být zvýšeno souběžným podáváním inhibitorů HMG-CoA reduktázy (např. atorvastatinu) a daptomycinu (viz bod 4.5). Je třeba zvážit dočasné přerušení podávání přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera u pacientů užívajících daptomycin s výjimkou případů, kdy přínosy souběžné léčby převáží nad potenciálními riziky. Pokud se souběžnému podávání nelze vyhnout, je třeba 2-3krát týdně měřit hladiny kreatinkinázy (*creatine kinase*, CK) a pacienti pečlivě sledovat, zda se u nich neobjeví známky nebo příznaky, které by mohly být projevy myopatie.

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera obsahuje atorvastatin. 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 (CK) (> 10násobek horního limitu normálu), myoglobinemií a myoglobinurií, což může vést k selhání ledvin.

Před léčbou

U pacientů s predispozicí k rabdomyolýze je nutno předepisovat přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera opatrně. Hladinu CK 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 CK významně zvýšeny (> 5 násobek horního limitu normálu), léčba se nemá zahajovat.

Měření kreatinkinázy

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

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 Ezetimibe/Atorvastatin Althera.
- Pokud se takové příznaky objeví během léčby přípravkem Ezetimibe/Atorvastatin Althera, je nutno u pacienta změřit hladiny CK. Pokud se zjistí, že tyto hladiny jsou významně zvýšeny (> 5 násobek horního limitu normálu), musí se léčba ukončit.
- Pokud jsou svalové příznaky závažné a způsobují každodenní diskomfort, i když jsou hladiny CK zvýšeny ≤ 5 násobek horního limitu normálu, je nutno zvážit vysazení léčby.
- Pokud příznaky vymizí a hladiny CK se vrátí k normálu, lze zvážit opětovné nasazení přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera nebo nasazení jiného přípravku obsahujícího statin v nejnižší dávce a za pečlivého sledování.
- Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera se musí vysadit, pokud dojde ke klinicky významnému zvýšení hladin CK (> 10 násobek horního limitu normálu) nebo pokud je diagnostikována rhabdomyolýza nebo je na ni podezření.
- Velmi vzácně byl hlášen výskyt imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (*immune-mediated necrotising myopathy*, IMNM) v průběhu nebo po ukončení léčby některými statiny. Klinicky je IMNM charakterizována perzistentní proximální svalovou slabostí a zvýšením sérové kreatinkinázy, které přetrvává navzdory přerušení léčby statiny.

Kvůli atorvastatinové složce přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera je riziko rhabdomyolýzy zvýšeno, pokud se přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera podává souběžně 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, itraconazol, posakonazol, a inhibitory HIV proteázy včetně ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, tipranaviru/ritonaviru atd.). Riziko myopatie může rovněž být zvýšeno při souběžném podávání gemfibrozilu a dalších derivátů kyseliny fibrové, antivirotik na hepatitidu C (bocepreviru, telapreviru, elbasviru/grazopreviru), erythromycinu nebo niacinu. Pokud je to možné, má se namísto těchto léčivých přípravků zvážit jiná léčba, při které k interakcím nedochází (viz bod 4.8).

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

Atorvastatin se nesmí podávat souběžně 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 souběžně 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 souběžné podávání přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

Daptomycin

Při podávání inhibitorů HMG-CoA reduktázy (např. atorvastatin a ezetimib/atorvastatin) souběžně s daptomycinem byly hlášeny případy myopatie a/nebo rabdomyolýzy. Je třeba opatrnosti při předepisování inhibitorů HMG-CoA reduktázy s daptomycinem, protože obě dvě tyto látky mohou způsobit myopatii a/nebo rabdomyolýzu, i když jsou podávány samostatně. Je třeba zvážit dočasné přerušení podávání přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera u pacientů užívajících daptomycin s výjimkou případů, kdy přínosy souběžné léčby převáží nad potenciálními riziky. Pro bližší informace o možných interakcích s inhibitory HMG-CoA reduktázy (např. atorvastatinu a ezetimib/atorvastatinu) a pro další pokyny týkající se sledování si přečtěte informace o předepisování daptomycinu (viz bod 4.5).

Myasthenia gravis a oční forma myastenien

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

Jaterní enzymy

V kontrolovaných studiích souběžného podávání u pacientů léčených ezetimibem a atorvastatinem byla pozorována po sobě jdoucí zvýšení transamináz (≥ 3 násobek horního limitu normálu) (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 horní hranice normálu přetrvává, doporučuje se snížení dávky nebo vysazení přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera.

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera 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 Ezetimibe/Atorvastatin Althera nedoporučuje (viz bod 5.2).

Fibráty

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

Cyklosporin

Při zahajování léčby přípravkem Ezetimibe/Atorvastatin Althera u pacientů léčených cyklosporinem je nutno postupovat opatrně. U pacientů léčených přípravkem Ezetimibe/Atorvastatin Althera a cyklosporinem je nutno sledovat koncentrace cyklosporinu (viz bod 4.5).

Antikoagulancia

Pokud se přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera přidává k warfarinu, jinému kumarinovému antikoagulanci nebo fluindionu, je nutno příslušným způsobem sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (*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 (*transient ischaemic attack*, 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 případech 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 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/m², zvýšené triglyceridy v krvi, hypertenze) musí být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

Pomocné látky

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento léčivý přípravek užívat.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy 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 souběžně používaných léků.

Farmakodynamické interakce

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). Souběžné 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 souběžném podávání přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera s dalšími

léčivými přípravky, které mají potenciál vyvolávat myopatii, jako jsou deriváty kyseliny fibrové a ezetimib (viz bod 4.4).

Farmakokinetické interakce

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera

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

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera *Ezetimib*

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

Cholestyramin: Souběžné podávání cholestyraminu 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 přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera k cholestyraminu 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 souběžného podávání ezetimibu na expozici cyklosporinu u pacientů po transplantaci ledvin nebyla dosud provedena. Při nasazování přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera u pacientů léčených cyklosporinem je nutná opatrnost. U pacientů léčených přípravkem Ezetimibe/Atorvastatin Althera a cyklosporinem je nutno sledovat koncentrace cyklosporinu (viz bod 4.4).

Fibráty: Souběžné podávání fenofibrátu nebo gemfibrozilu zvýšilo koncentrace celkového ezetimibu přibližně 1,5násobně, respektive 1,7násobně. I když se uvedená zvýšení nepovažují za klinicky významná, souběžné podávání přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera s fibráty se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Atorvastatin

Inhibitory CYP3A4: Bylo prokázáno, že silné inhibitory CYP3A4 vedou k výrazně zvýšeným koncentracím atorvastatinu (viz tabulka 1 a specifické informace uvedené dále). Souběžnému podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. cyklosporinu, telithromycinu, klarithromycinu, delavirdinu, stiripentolu, ketokonazolu, vorikonazolu, itraconazolu, 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 souběžnému podávání těchto léčivých přípravků s přípravkem Ezetimibe/Atorvastatin Althera vyhnout nelze, je nutno zvážit nižší zahajovací a maximální dávku přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera, 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 souběžné podávání přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera tak může vést ke zvýšené expozici atorvastatinu. Pokud se přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera podává souběžně se středně silnými inhibitory CYP3A4, je proto nutné zvážit nižší maximální dávku přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera a doporučuje se příslušné klinické sledování pacienta. Příslušné klinické sledování se doporučuje po zahájení podávání inhibitoru nebo po úpravě jeho dávky.

Inhibitory BCRP Souběžné 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. Souběžné podání elbasviru a grazopreviru s atorvastatinem zvyšuje plazmatickou koncentraci atorvastatinu 1,9krát (viz tabulka 1); proto u pacientů se souběžnou léčbou přípravky obsahujícími elbasvir nebo grazoprevir nemá dávka přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera přesáhnout 10 mg/20 mg denně (viz body 4.2 a 4.4).

Induktory cytochromu P450 3A4: Souběžné 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 transportéru OATP1B1 jaterní buňky) se souběžné podávání přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera 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 souběžnému podání nelze vyhnout, musí být pacienti pečlivě sledováni z hlediska účinnosti.

Inhibitory transportérů: Inhibitory transportních proteinů (např. cyklosporin) mohou zvyšovat systémovou expozici atorvastatinu (viz tabulka 1). Vliv inhibice influxních transportérů jaterní buňky na koncentrace atorvastatinu v hepatocytech není znám. Pokud se souběžnému podávání nelze vyhnout, doporučuje se snížení dávky přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera a klinické sledování z hlediska účinnosti (viz tabulka 1).

Gemfibrozil/deriváty kyseliny fibrové: Podávání samotných fibrátů je příležitostně spojeno se svalovými příhodami, včetně rabdomyolýzy. Riziko těchto příhod může být souběžným 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 souběžném podávání ezetimibu a atorvastatinu zvýšeno. Doporučuje se vhodné klinické sledování těchto pacientů.

Kolestipol: Plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů byly nižší (přibližně o 25 %), pokud se kolestipol podával souběžně s atorvastatinem. Nicméně účinky na lipidy byly silnější, pokud se atorvastatin a kolestipol podávaly souběžně, než pokud se každý z těchto léčivých přípravků podával samostatně.

Kyselina fusidová: Riziko myopatie včetně rabdomyolýzy se při souběžném 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 souběžném podávání atorvastatinu s kolchicinem hlášeny případy myopatie, a proto při předepisování atorvastatinu s kolchicinem je nutná opatrnost.

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

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

Vliv přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera 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.

Antikoagulancia: Ve studii s 12 zdravými dospělými muži nemělo souběžné 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 mezinárodního normalizovaného poměru (INR) u pacientů, u nichž byl ezetimib přidán k warfarinu nebo fluindionu. V případech, kdy se přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera přidá k warfarinu, jinému kumarinovému antikoagulanciu nebo fluindionu, je nutno INR řádně sledovat (viz bod 4.4).

Atorvastatin

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

Perorální kontraceptiva: Souběžné 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 souběžné 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 Ezetimibe/Atorvastatin Althera 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 antikoagulancích. Pokud se dávka přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera 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 souběžně podávaných léčivých přípravků na farmakokinetiku atorvastatinu

Souběžně podávaný léčivý přípravek a dávkovací režim	Atorvastatin		Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera
	Dávka (mg)	Změna 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	↑ 9,4krát	V případech, kdy je souběžné podávání s přípravkem
Cyklosporin 5,2 mg/kg/den, stabilní dávka	10 mg jednou denně po 28 dní	↑ 8,7krát	Ezetimibe/Atorvastatin Althera nezbytné, nepřekračujte dávku 10 mg/10 mg přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera denně. Doporučuje se klinické sledování těchto pacientů.
Lopinavir 400 mg dvakrát denně/ ritonavir 100 mg dvakrát denně, 14 dní	20 mg jednou denně po 4 dny	↑ 5,9krát	V případech, kdy je souběžné podávání s přípravkem
Klarithromycin 500 mg dvakrát denně, 9 dní	80 mg jednou denně po 8 dní	↑ 4,4krát	Ezetimibe/Atorvastatin Althera nezbytné, doporučují se nižší udržovací dávky přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera. Při dávkách přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera přesahujících 10 mg/20 mg se doporučuje klinické sledování těchto pacientů.
Sachinavir 400 mg dvakrát denně/ ritonavir 300 mg dvakrát denně od 5. až 7. dne, zvýšeno na 400 mg dvakrát denně 8. den, 5. až 18. den, 30 minut po podání atorvastatinu	40 mg jednou denně po 4 dny	↑ 3,9krát	V případech, kdy je souběžné podávání s přípravkem
Darunavir 300 mg dvakrát denně/ ritonavir 100 mg dvakrát denně, 9 dní	10 mg jednou denně po 4 dny	↑ 3,3krát	Ezetimibe/Atorvastatin Althera nezbytné, doporučují se nižší udržovací dávky přípravku
Itrakonazol 200 mg jednou denně, 4 dny	40 mg jedna dávka	↑ 3,3krát	Ezetimibe/Atorvastatin Althera. Při dávkách přípravku
Fosamprenavir 700 mg dvakrát denně/ritonavir 100 mg dvakrát denně, 14 dní	10 mg jednou denně po 4 dny	↑ 2,5krát	Ezetimibe/Atorvastatin Althera přesahujících 10 mg/40 mg se
Fosamprenavir 1400 mg dvakrát denně, 14 dní	10 mg jednou denně po 4 dny	↑ 2,3krát	doporučuje klinické sledování těchto pacientů.
Nelfinavir 1250 mg dvakrát denně, 14 dní	10 mg jednou denně po 28 dní	↑ 1,7krát [^]	Žádné specifické doporučení.

Souběžně podávaný léčivý přípravek a dávkovací režim	Atorvastatin		Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera
	Dávka (mg)	Změna AUC ^{&}	Klinické doporučení [#]
Grapefruitová šťáva, 240 ml jednou denně*	40 mg jedna dávka	↑ 37 %	Souběžné požívání velkých množství grapefruitové šťávy a přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera se nedoporučuje.
Diltiazem 240 mg jednou denně, 28 dní	40 mg jedna dávka	↑ 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	↑ 33 % [^]	U těchto pacientů se doporučuje nižší maximální dávka a klinické sledování.
Amlodipin 10 mg, jedna dávka	80 mg jedna dávka	↑ 18 %	Žádné specifické doporučení.
Cimetidin 300 mg čtyřikrát denně, 2 týdny	10 mg jednou denně po 4 týdny	↓ méně než 1 % [^]	Žádné specifické doporučení.
Antacidní suspenze hydroxidu hořečnatého a hlinitého, 30 ml čtyřikrát denně, 2 týdny	10 mg jednou denně po 4 týdny	↓ 35 % [^]	Žádné specifické doporučení.
Efavirenz 600 mg jednou denně, 14 dní	10 mg po 3 dny	↓ 41 %	Žádné specifické doporučení.
Rifampicin 600 mg jednou denně, 7 dní (podávaný souběžně)	40 mg jedna dávka	↑ 30 %	Pokud se souběžnému podávání nelze vyhnout, souběžné podávání přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera s rifampicinem se doporučuje za klinického sledování.
Rifampicin 600 mg jednou denně, 5 dní (dávky odděleny)	40 mg jedna dávka	↓ 80 %	
Gemfibrozil 600 mg dvakrát denně, 7 dní	40 mg jedna dávka	↑ 35 %	Nedoporučuje se.
Fenofibrát 160 mg jednou denně, 7 dní	40 mg jedna dávka	↑ 3 %	Nedoporučuje se.
Boceprevir 800 mg třikrát denně, 7 dní	40 mg jedna dávka	↑ 2,3krát	U těchto pacientů se doporučuje nižší zahajovací dávka a klinické sledování. Dávka přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera nesmí během souběžného podávání s boceprevirem

Souběžně podávaný léčivý přípravek a dávkovací režim	Atorvastatin		Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera
	Dávka (mg)	Změna AUC ^{&}	Klinické doporučení [#]
			přesáhnout denní dávku 10 mg/20 mg.
Elbasvir 50 mg jednou denně / grazoprevir 200 mg jednou denně, 13 dní	10 mg jedna dávka	↑ 1,94krát	Během souběžného podávání s přípravky obsahujícími elbasvir nebo grazoprevir nesmí dávka přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera přesáhnout denní dávku 10 mg/20 mg.
Glekaprevir 400 mg jednou denně / pibrentasvir 120 mg jednou denně, 7 dní	10 mg jednou denně po dobu 7 dní	↑ 8,3krát	Souběžné podávání s přípravky obsahujícími glekaprevir nebo pibrentasvir je kontraindikováno (viz bod 4.3).

[&] Údaje uvedené jako x-násobek změny představují prostý poměr mezi souběžným podáváním a atorvastatinem samotným (tj. 1 násobek = žádná změna). Údaje uváděné jako % změny představují % rozdílu ve vztahu k atorvastatinu samotnému (tj. 0 % = žádná změna)

[#] Ohledně klinického významu viz body 4.4 a 4.5

^{*} Obsahuje jednu nebo více složek, které inhibují CYP3A4 a které 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 5 dní) zvýšila AUC atorvastatinu 2,5krát a AUC aktivních složek (atorvastatin a metabolity)

[^] Celková aktivita ekvivalentu atorvastatinu

Zvýšení je označeno jako “↑”, pokles jako “↓”

Tabulka 2
Vliv atorvastatinu na farmakokinetiku souběžně podávaných léčivých přípravků

Atorvastatin a dávkovací režim	Souběžně podávaný léčivý přípravek		Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera
	Léčivý přípravek/dávka (mg)	Změna AUC ^{&}	Klinické doporučení
80 mg jednou denně po 10 dní	Digoxin 0,25 mg jednou denně, 20 dní	↑ 15 %	Pacienti užívající digoxin musí být příslušně sledováni.
40 mg jednou denně po 22 dní	Perorální kontraceptivum jednou denně, 2 měsíce -noretisteron 1 mg -ethinylestradiol 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Žádné specifické doporučení.
80 mg jednou denně po 15 dní	* Fenazon, 600 mg jedna dávka	↑ 3 %	Žádné specifické doporučení.
10 mg jednou denně po 4 dny	Fosamprenavir 1400 mg dvakrát denně, 14 dní	↓ 27 %	Žádné specifické doporučení.

[&] Údaje uváděné jako % změny představují % rozdílu ve vztahu k atorvastatinu samotnému (tj. 0 % = žádná změna)

* Souběžné podávání opakovaných dávek atorvastatinu a fenazonu vykazalo nevelký nebo nedetekovatelný vliv na clearance fenazonu
Zvýšení je označeno jako “↑”, pokles jako “↓”

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

Ateroskleróza je chronický děj a za normálních okolností by vysazení hypolipidemických léčivých přípravků během těhotenství mělo mít minimální dopad na dlouhodobé riziko související s primární hypercholesterolemií.

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera

Během těhotenství je přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera kontraindikován (viz bod 4.3). O užívání ezetimibu/atorvastatinu během těhotenství nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera se nesmí podávat ženám, které jsou těhotné, plánují těhotenství a nebo se domnívají, že mohou být těhotné. Užívání přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera je třeba přerušit po dobu těhotenství, nebo do doby, než bude těhotenství vyloučeno (viz bod 4.3).

Souběžné 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 sterneber“. To může souviset s pozorovaným poklesem tělesných hmotností plodů. U březích králíků byla pozorována nízká incidence deformit skeletu (spojená sternebra, spojené kaudální obratle a asymetrické změny sterneber).

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 u plodu snižovat hladiny mevalonátu, který je prekurzorem biosyntézy cholesterolu.

Ezetimib

Ohledně užívání ezetimibu v těhotenství nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Studie na zvířatech týkající se použití ezetimibu v monoterapii neprokázaly žádné přímé ani nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryofetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Kojení

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera je během kojení kontraindikován. Kvůli potenciálu vyvolat závažné nežádoucí účinky nesmějí ženy užívající přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera kojit. Studie na potkanech prokázaly, že se ezetimib vylučuje do mléka. U potkanů jsou plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů podobné jako koncentrace v mléce. Není známo, zda se aktivní složky přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera vylučují do lidského mateřského mléka (viz bod 4.3).

Fertilita

S ezetimibem/atorvastatinem nebyly žádné studie fertility provedeny.

Atorvastatin

Ve studiích na zvířatech neměl atorvastatin žádné účinky na samčí ani samičí fertilitu.

Ezetimib

Ezetimib neměl žádný účinek na fertilitu samců ani samic potkanů.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera 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

Souhrn bezpečnostního profilu

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera (nebo souběžné podávání ezetimibu a atorvastatinu odpovídající přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera) bylo hodnoceno z hlediska bezpečnosti u více než 2 400 pacientů v 7 klinických hodnoceních.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera (nebo studiích, kdy se souběžně podával ezetimib a atorvastatin odpovídající přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera) nebo ezetimibu nebo atorvastatinu samotných anebo nežádoucí účinky, které byly hlášeny po uvedení přípravku Ezetimibe/Atorvastatin Althera, ezetimibu nebo atorvastatinu na trh, jsou uvedeny v tabulce 3. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle MedDRA tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Frekvence nežádoucích účinků je definována následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3
Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
Infekce a infestace	chřipka	Méně časté
	nasofaryngitida	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	trombocytopenie	Není známo
Poruchy imunitního systému	hypersenzitivita, včetně anafylaxe, angioedému, vyrážky a kopřivky	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy	snížení chuti k jídlu; anorexie; hyperglykemie; hypoglykemie	Není známo
Psychiatrické poruchy	deprese; insomnie; poruchy spánku	Méně časté
	noční můry	Není známo
Poruchy nervového systému	závrať; dysgeuzie; bolest hlavy; parestzie	Méně časté
	hypestezie; amnézie; periferní neuropatie; myasthenia gravis	Není známo
Poruchy oka	rozmazané vidění; poruchy vidění; oční forma myastenien	Není známo
Poruchy ucha a labyrintu	tinnitus; ztráta sluchu	Není známo
Srdeční poruchy	sinusová bradykardie	Méně časté
Cévní poruchy	návaly horka	Méně časté
	hypertenze	Není známo
	vaskulitida	Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	dušnost	Méně časté
	kašel; faryngolaryngeální bolest; epistaxe	Není známo
Gastrointestinální poruchy	průjem	Časté
	abdominální diskomfort; abdominální distenze; bolest břicha; bolest v dolní části břicha; bolest v horní části břicha; zácpa; dyspepsie; flatulence;	Méně časté

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
	zvýšená peristaltika; gastritida; nauzea; žaludeční diskomfort	
	pankreatitida; gastro-esofageální reflux; říhání; zvracení; sucho v ústech	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest	hepatitida; cholelitiáza; cholecystitida; cholestáza; fatální a nefatální selhání jater	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	akné; urtikarie	Méně časté
	alopecie; kožní vyrážka; pruritus; erythema multiforme; angioneurotický edém; bulózní dermatitida včetně erythema multiforme, Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	myalgie	Časté
	artralgie; bolest zad; svalová únava; svalové spasmy; svalová slabost; bolest v končetinách	Méně časté
	myopatie/rabdomyolýza; tendinopatie někdy komplikovaná rupturou; bolest šije; otok kloubů; myositida; lupus-like syndrom; imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (viz bod 4.4)	Není známo
Poruchy reprodukčního systému a prsu	gynekomastie	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	astenie; únava; malátnost; edém	Méně časté
	bolest na hrudi; bolest; periferní edém; pyrexie	Není známo
Vyšetření	zvýšení ALT a/nebo AST; zvýšení alkalické fosfatázy; zvýšení CK v krvi; zvýšení gama-glutamyltransferázy; zvýšení jaterních enzymů; abnormální testy jaterních funkcí; nárůst tělesné hmotnosti	Méně časté
	pozitivní test na bílé krvinky v moči	Není známo

Laboratorní hodnoty

V kontrolovaných klinických studiích byla u pacientů léčených ezetimibem/atorvastatinem incidence klinicky důležitých zvýšení sérových transamináz (ALT a/nebo AST $\geq$ 3násobek horního limitu normálu, opakovaně zjištěno v po sobě jdoucích dnech) 0,6 %. Tato zvýšení byla obecně asymptomatická, nebyla spojena s cholestázou a spontánně nebo po vysazení léčby se vrátila na výchozí hodnoty (viz bod 4.4).

U některých statinů byly hlášeny následující nežádoucí příhody:

- sexuální dysfunkce
- 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 $\geq$ 5,6 mmol/l, BMI $>$ 30 kg/m², zvýšení triglyceridů, 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 prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
email: 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 CK.

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 hyperlipidemií 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 vlastnosti

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

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera (ezetimib/atorvastatin) je hypolipidemický léčivý přípravek, který selektivně inhibuje střevní absorpci cholesterolu a příbuzných rostlinných sterolů a inhibuje endogenní syntézu cholesterolu.

Mechanismus účinku

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera

Plazmatický cholesterol vzniká intestinální absorpcí a endogenní syntézou. Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera obsahuje ezetimib a atorvastatin, dvě hypolipidemické látky se vzájemně se doplňujícími mechanismy účinku. Kombinace ezetimib/atorvastatin snižuje zvýšený celkový cholesterol (*total-C*), LDL-C, apolipoprotein B (Apo B), triglyceridy (TG) a cholesterol nevysokodenzitních lipoproteinů (non-HDL-C) a zvyšuje cholesterol vysokodenzitních lipoproteinů (HDL-C) dvojitou inhibicí absorpce a syntézy cholesterolu.

Ezetimib

Ezetimib inhibuje intestinální absorpci cholesterolu. Ezetimib je účinný po perorálním podání a má mechanismus účinku, který se liší od jiných skupin látek snižujících cholesterol (např. statinů, sekvestrantů žlučových kyselin [pryskyřic], derivátů kyseliny fibrové a rostlinných sterolů). Molekulárním cílem ezetimibu je sterolový přenašeč Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1), který je odpovědný za intestinální příjem cholesterolu a fytosterolů.

Ezetimib je lokalizován na kartáčovém lemu tenkého střeva a blokuje absorpci cholesterolu; výsledkem je snížený odvod intestinálního cholesterolu do jater; statiny snižují syntézu cholesterolu v játrech a společně tyto rozdílné mechanismy zajišťují komplementární snižování cholesterolu. V 2týdenní klinické studii s 18 pacienty s hypercholesterolemií inhiboval ezetimib intestinální absorpci cholesterolu o 54 % ve srovnání s placebem.

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 tukách rozpustných vitamínů A a D.

Atorvastatin

Atorvastatin je selektivní, kompetitivní inhibitor HMG-CoA reduktázy, 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) a uvolňovány do plazmy k dodávce do periferních tkání. Lipoprotein o nízké hustotě (LDL) se vytváří z VLDL a je katabolizován hlavně přes receptor s vysokou afinitou k LDL (LDL receptor).

Atorvastatin snižuje plazmatický cholesterol a koncentrace lipoproteinů v séru inhibicí HMG-CoA reduktázy a následné biosyntézy cholesterolu v játrech a zvyšuje počty 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 hypolipidemické léčivé přípravky.

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 hypercholesterolemie a smíšenou hyperlipidemií, včetně pacientů s diabetes mellitus typu 2.

Klinická účinnost a bezpečnost

V kontrolovaných klinických studiích u pacientů s hypercholesterolemií snižovala kombinace ezetimib/atorvastatin významně celkový cholesterol, LDL-C, Apo B a triglyceridy a zvyšoval HDL-C.

Primární hypercholesterolemie

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 souběžně podával ezetimib a atorvastatin v dávkách odpovídajících ezetimibu/atorvastatinu (10/10, 10/20, 10/40 a 10/80) po dobu až 12 týdnů.

Pacienti, kteří dostávali všechny dávky ezetimibu/atorvastatinu, byli srovnáváni s pacienty, kteří dostávali všechny dávky atorvastatinu. Kombinace ezetimib/atorvastatin snižovala celkový cholesterol, LDL-C, Apo B, triglyceridy a non-HDL-C, a zvyšoval HDL-C významně více, než atorvastatin samotný. (Viz tabulka 4.)

Tabulka 4
Odpověď na ezetimib/atorvastatin u pacientů s primární hyperlipidemií (průměrná hodnota^a % změny od výchozích hodnot^b bez léčby po 12 týdnech)

Léčba (denní dávka)	N	Celkový C	LDL-C	Apo B	TG ^a	HDL-C	Non-HDL-C
Souhrnná data (všechny dávky kombinace ezetimib/atorvastatin) ^c	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Souhrnná data (všechny dávky atorvastatinu) ^c	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
Ezetimib 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18
Placebo	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
Kombinace ezetimib/atorvastatin podle dávky (mg/mg)							
10/10	65	-38	-53	-43	-31	+9	-49
10/20	62	-39	-54	-44	-30	+9	-50
10/40	65	-42	-56	-45	-34	+5	-52
10/80	63	-46	-61	-50	-40	+7	-58
Atorvastatin podle dávky							
10 mg	60	-26	-37	-28	-21	+6	-34
20 mg	60	-30	-42	-34	-23	+4	-39
40 mg	66	-32	-45	-37	-24	+4	-41
80 mg	62	-40	-54	-46	-31	+3	-51

^a Pro triglyceridy, medián % změny výchozích hodnot

^b Výchozí hodnoty – bez léčby hypolipidemickým léčivým přípravkem

^c Kombinace ezetimib/atorvastatin souhrnně (10/10 až 10/80 mg) významně snižoval celkový C, LDL-C, Apo B, TG, non-HDL-C, a významně zvyšoval HDL-C v porovnání se všemi dávkami atorvastatinu souhrnně (10 až 80 mg)

V kontrolované studii s názvem „Titration of Atorvastatin vs Ezetimibe Add-On to Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia“ (TEMPO) dostávalo 184 pacientů s hladinou LDL-C $\geq 2,6$ mmol/l a $\leq 4,1$ mmol/l a se středně vysokým rizikem ischemické choroby srdeční atorvastatin v dávce 20 mg po nejméně 4 týdny před randomizací. Pacienti, kteří neměli hladinu LDL-C $< 2,6$ mmol/l, byli randomizováni buď do skupiny, které se podával souběžně ezetimib a atorvastatin (odpovídající ezetimibu/atorvastatinu 10/20) nebo atorvastatin v dávce 40 mg po dobu 6 týdnů.

Kombinace ezetimib/atorvastatin 10 mg/20 mg byla při dalším snižování celkového cholesterolu významně účinnější, než zdvojení dávky atorvastatinu na 40 mg (-20 % vs. -7 %), LDL-C (-31 % vs. -11 %), Apo B (-21 % vs. -8 %), a non-HDL-C (-27 % vs. -10 %). Výsledky HDL-C a triglyceridů nebyly mezi těmito dvěma skupinami významně odlišné. Rovněž významně více pacientů léčených ezetimibem/atorvastatinem 10/20 dosáhlo LDL-C $< 2,6$ mmol/l v porovnání s pacienty léčenými atorvastatinem v dávce 40 mg, 84 % vs. 49 %.

V kontrolované studii s názvem „The Ezetimibe Plus Atorvastatin vs Atorvastatin Titration in Achieving Lower LDL-C Targets in Hypercholesterolaemic Patients“ (EZ-PATH) dostávalo 556 pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem s hladinou LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l a $\leq 4,1$ mmol/l atorvastatin v dávce 40 mg po dobu nejméně 4 týdnů před randomizací. Pacienti, kteří neměli hladinu LDL-C $< 1,8$ mmol/l, byli randomizováni buď do skupiny, které se podával souběžně ezetimib a atorvastatin (odpovídající ezetimibu/atorvastatinu 10 mg/40 mg), nebo atorvastatin v dávce 80 mg po dobu 6 týdnů.

Kombinace ezetimib/atorvastatin 10 mg/40 mg byla při dalším snižování celkového cholesterolu významně účinnější, než zdvojení dávky atorvastatinu na 80 mg (-17 % vs. -7 %), LDL-C (-27 % vs. -

11 %), Apo B (-18 % vs. -8 %), triglyceridů (-12 % vs. -6 %) a non-HDL-C (-23 % vs. -9 %). Výsledky HDL-C nebyly mezi těmito dvěma skupinami významně odlišné. Rovněž významně více pacientů léčených ezetimibem/atorvastatinem 10 mg/40 mg dosáhlo LDL-C < 1,8 mmol/l v porovnání s pacienty léčenými atorvastatinem v dávce 80 mg, 74 % vs. 32 %.

V placebem kontrolované, 8týdenní studii bylo randomizováno 308 pacientů s hypercholesterolemií léčených atorvastatinem a kteří nedosahovali cíle ohledně LDL-C v rámci programu „National Cholesterol Education Program“ (NCEP) (cíl ohledně LDL-C založen na výchozích hodnotách LDL-C a rizikovém statutu ischemické choroby srdeční) do skupin léčených buď ezetimibem v dávce 10 mg nebo placebem vedle již probíhající léčby atorvastatinem.

Mezi pacienty, kteří na začátku nedosahovali cíle ohledně LDL-C (přibližně 83 %), významně více pacientů léčených ezetimibem spolu s atorvastatinem dosáhlo cíle ohledně LDL-C v porovnání s pacienty léčenými placebem spolu s atorvastatinem, 67 % vs. 19 %. Ezetimib přidaný k léčbě atorvastatinem snižoval LDL-C významně více než placebo přidané k léčbě atorvastatinem, 25 % vs. 4 %. Ezetimib přidaný k léčbě atorvastatinem rovněž významně snižoval celkový cholesterol, Apo B a triglyceridy v porovnání s placebem přidaným k léčbě atorvastatinem.

V kontrolované, 12týdenní, 2fázové studii bylo randomizováno 1 539 pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem s hladinou LDL-C mezi 2,6 a 4,1 mmol/l, léčených atorvastatinem v dávce 10 mg denně do skupin, které dostávaly: atorvastatin 20 mg, rosuvastatin 10 mg nebo ezetimib/atorvastatin 10 mg/10 mg. Po 6 týdnech léčby (fáze I) byli pacienti užívající atorvastatin v dávce 20 mg, kteří nedosáhli hladiny LDL-C < 2,6 mmol/l, převedeni buď na atorvastatin v dávce 40 mg nebo na ezetimib/atorvastatin 10 mg/20 mg na dobu 6 týdnů (fáze II), a podobně pacienti užívající rosuvastatin v dávce 10 mg během fáze I byli převedeni buď na rosuvastatin v dávce 20 mg, nebo na ezetimib/atorvastatin 10 mg/20 mg. Snižování LDL-C a srovnání mezi skupinou léčenou kombinací ezetimib/atorvastatin a skupinami s jinou léčbou jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5

Odpověď na kombinaci ezetimib/atorvastatin* u pacientů s vysokým rizikem a s hladinou LDL-C mezi 2,6 a 4,1 mmol/l léčených na začátku atorvastatinem v dávce 10 mg denně

Léčba	N	Procento změny výchozích hodnot [†]					
		Celko vý C	LDL- C	Apo B	TG [‡]	HDL-C	Non- HDL-C
Fáze I Přechod z atorvastatinu 10 mg							
Ezetimib/atorvastatin 10 mg/10 mg	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3
Atorvastatin 20 mg	480	-6,4 [§]	-9,5 [§]	-6,0 [¶]	-3,9	-1,1	-8,1 [§]
Rosuvastatin 10 mg	939	-7,7 [§]	-13,0 [§]	-6,9 [#]	-1,1	+1,1	-10,6 [§]
Fáze II Přechod z atorvastatinu 20 mg							
Ezetimib/atorvastatin 10 mg/20 mg	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
Atorvastatin 40 mg	124	-3,8 ^p	-6,9 ^p	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 ^p
Přechod z rosuvastatinu 10 mg							
Ezetimib/atorvastatin 10 mg/20 mg	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
Rosuvastatin 20 mg	205	-4,5 ^p	-7,5 ^p	-4,1 ^p	-3,2 ^B	+0,8	-6,4 ^p

* Souběžné podávání ezetimibu a atorvastatinu ekvivalentní kombinaci ezetimibu/atorvastatinu 10 mg/10 mg nebo ezetimibu/atorvastatinu 10 mg/20 mg

[†] M-odhad (založeno na Huberově metodě; 95% interval spolehlivosti a hodnota p byly získány z přiřazení robustního regresního modelu k výchozím podmínkám léčby)

[‡] Geometrický průměr procentuálních změn od výchozích hodnot triglyceridů byla vypočtena na základě zpětného převodu exponenciací na modelu založených průměrných hodnot získaných metodou nejmenších čtverců (LS) a vyjádřených jako (geometrický průměr – 1) násobeno 100

[§] p<0,001 vs. ezetimib/atorvastatin 10 mg/10 mg

[¶] p<0,01 vs. ezetimib/atorvastatin 10 mg/10 mg

[#] p<0,05 vs. ezetimib/atorvastatin 10 mg/10 mg

^b p<0,001 vs. ezetimib/atorvastatin 10 mg/20 mg

⁸ p<0,05 vs. ezetimib/atorvastatin 10 mg/20 mg

Tabulka 5 nezahrnuje údaje srovnávající účinky ezetimibu/atorvastatinu 10 mg/10 mg nebo 10 mg/20 mg s dávkami vyššími než atorvastatin v dávce 40 mg nebo rosuvastatin v dávce 20 mg.

V placebem kontrolované studii s názvem „Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol-Lowering“ (MIRACL) byli pacienti s akutním koronárním syndromem (non-Q infarkt myokardu nebo nestabilní angina pectoris) randomizováni do skupiny léčené buď atorvastatinem v dávce 80 mg/den (n = 1 538) nebo placebem (n = 1 548). Léčba byla zahájena během akutní fáze po přijetí do nemocnice a trvala 16 týdnů. Atorvastatin v dávce 80 mg/den poskytl 16% (p = 0,048) snížení rizika kombinovaného primárního kritéria hodnocení: úmrtí z jakýchkoli příčin, nefatální infarkt myokardu, resuscitovaná srdeční zástava nebo angina pectoris s prokázanou srdeční ischemií vyžadující hospitalizaci. K tomu došlo zejména díky 26% snížení opakovaných hospitalizací kvůli angině pectoris s prokázanou srdeční ischemií (p = 0,018).

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera obsahuje atorvastatin. V placebem kontrolované studii nazvané „Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm“ (ASCOT-LLA) byly účinky atorvastatinu v dávce 10 mg na fatální a nefatální ischemickou chorobu srdeční hodnoceny u 10 305 hypertenzních pacientů ve věku 40 až 80 let s hladinami celkového cholesterolu ≤ 6,5 mmol/l a nejméně třemi kardiovaskulárními rizikovými faktory. Pacienti byli sledováni po medián doby 3,3 roku. Atorvastatin v dávce 10 mg významně (p < 0,001) snižoval relativní riziko: fatální ischemické choroby srdeční plus nefatálního infarktu myokardu o 36 % (absolutní snížení rizika = 1,1 %); celkových kardiovaskulárních příhod a revaskularizačních procedur o 20 % (absolutní snížení rizika = 1,9 %) a celkových koronárních příhod o 29 % (absolutní snížení rizika = 1,4 %).

V placebem kontrolované studii nazvané „Collaborative Atorvastatin Diabetes Study“ (CARDS) byly účinky atorvastatinu v dávce 10 mg na cílové parametry kardiovaskulární choroby hodnoceny u 2 838 pacientů ve věku 40 až 75 let s diabetem typu 2, jedním nebo více kardiovaskulárními rizikovými faktory, LDL ≤ 4,1 mmol/l a triglyceridy ≤ 6,8 mmol/l. Pacienti byli sledováni po medián doby 3,9 roku. Atorvastatin v dávce 10 mg významně (p < 0,05) snižoval: výskyt velkých kardiovaskulárních příhod o 37 % (absolutní snížení rizika = 3,2 %); riziko cévní mozkové příhody o 48 % (absolutní snížení rizika = 1,3 %) a riziko srdeční ischemie o 42 % (absolutní snížení rizika = 1,9 %).

Prevence kardiovaskulárních příhod

Do multicentrické randomizované dvojité zaslepené a aktivním komparátorem kontrolované studie léčby kombinací ezetimib/simvastatin bylo zařazeno 18 144 pacientů během 10 dnů po hospitalizaci kvůli akutnímu koronárnímu syndromu (AKS; buď infarktu myokardu, nebo nestabilní angině pectoris). 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) a sledováni po medián doby sledování 6,0 roku.

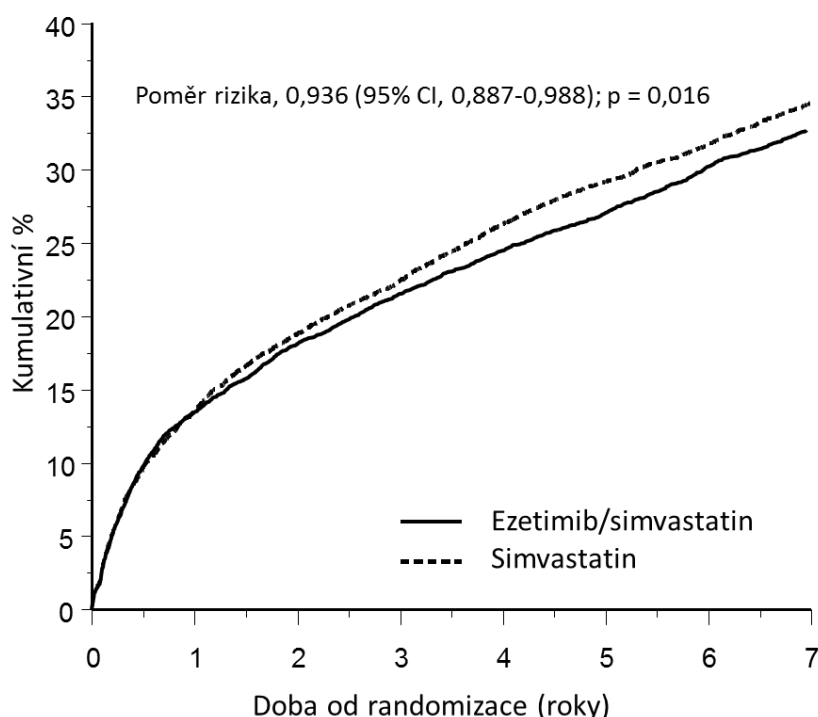
Průměrný věk pacientů byl 63,6 roku, 76 % tvořili muži, 84 % byli běloši a 27 % pacientů mělo diabetes mellitus. Průměrná hodnota LDL-C při příhodě, která byla kvalifikující pro zařazení do studie, byla 2,1 mmol/l (80 mg/dl) u pacientů, kteří dostávali hypolipidemickou léčbu (n = 6 390), a 2,6 mmol/l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

Primárním cílovým ukazatelem byl složený ukazatel zahrnující úmrtí z kardiovaskulárních příčin, velké koronární příhody (definované jako nefatální infarkt myokardu, popsaná 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 rostoucí přínos ve formě snížení výskytu primárního cílového ukazatele 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 ukazatel se vyskytl u 2 572 z 9 067 pacientů ze skupiny s ezetimibem/simvastatinem (pravděpodobnost 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 (pravděpodobnost výskytu za 7 let byla dle KM metody 34,67 %). (Viz graf 1 a tabulka 6.) Předpokládá se, že podobný rostoucí přínos 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 výskytu hemoragické cévní mozkové příhody ve skupině s ezetimibem a simvastatinem ve srovnání se skupinou se samotným simvastatinem. Riziko hemoragické cévní mozkové příhody pro ezetimib souběžně podávaný se statiny s vyšší účinností nebylo hodnoceno v dlouhodobých studiích.

Léčebný účinek kombinace ezetimib/simvastatin 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.

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



Subjekty s KV rizikem							
Ezetimib/simvastatin	9 067	7 371	6 801	6 375	5 839	4 284	3 301
Simvastatin	9 077	7 455	6 799	6 327	5 729	4 206	3 284
							1 857

Tabulka 6
Velké kardiovaskulární příhody podle skupin u všech pacientů randomizovaných v IMPROVE-IT

Výsledek	Ezetimib/simvastatin in 10/40 mg^a (n = 9 067)		Simvastatin 40 mg^b (n = 9 077)		Poměr rizika (95% CI)	p- hodn ota
	n	K-M % ^c	n	K-M % ^c		
Primární složený cílový ukazatel 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 ukazatele a vybrané cílové ukazatele 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

^a 6 % pacientů bylo titrováno na ezetimib/simvastatin 10 mg/80 mg

^b 27 % pacientů bylo titrováno na simvastatin 80 mg

^c Kaplan-Meierův odhad pro 7 let

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH)

U pacientů s klinickou a/nebo genotypovou diagnózou HoFH byla provedena dvojitě zaslepená, randomizovaná 12týdenní studie.

Údaje byly analyzovány z podskupiny pacientů (n = 36) léčených při zařazení do studie atorvastatinem v dávce 40 mg. Zvýšení dávky atorvastatinu ze 40 na 80 mg (n = 12) vedlo ke snížení LDL-C o 2 % z výchozích hodnot při podávání atorvastatinu v dávce 40 mg. Souběžně podávaný ezetimib a atorvastatin ekvivalentní kombinaci ezetimibu/atorvastatinu (10/40 a 10/80 souhrnně, n = 24) navodil snížení LDL-C o 19 % z výchozích hodnot při podávání atorvastatinu v dávce 40 mg. U těch pacientů, kteří dostávali souběžně ezetimib a atorvastatin odpovídající kombinaci ezetimibu/atorvastatinu (10/80, n = 12) bylo navozeno snížení LDL-C o 25 % z výchozích hodnot při podávání atorvastatinu v dávce 40 mg.

Po dokončení této 12týdenní studie byli vhodní pacienti (n = 35), kteří dostávali při zařazení atorvastatin v dávce 40 mg, zařazení do skupiny, které se podával ezetimib a atorvastatin ekvivalentní kombinaci ezetimibu/atorvastatinu 10 mg/40 mg po dobu až dalších 24 měsíců. Po nejméně 4 týdnech léčby mohla být dávka atorvastatinu zdvojnásobena na maximální dávku 80 mg. Po uplynutí 24 měsíců ezetimib/atorvastatin (10 mg/40 mg a 10 mg/80 mg souhrnně) navodil snížení LDL-C, které bylo konzistentní se snížením pozorovaným ve 12týdenní studii.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera

Bylo prokázáno, že přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera je bioekvivalentní souběžnému podávání odpovídajících dávek ezetimibu a atorvastatinu v tabletách.

Absorpce

Přípravek Ezetimibe/Atorvastatin Althera

Účinky vysoce tučné stravy na farmakokinetiku ezetimibu a atorvastatinu, pokud se podávají jako tablety kombinace ezetimibu/atorvastatinu, jsou srovnatelné s účinky hlášenými pro jednotlivé tablety.

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 souběžná 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

Průměrná 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 zjištěitelné koncentrace radioaktivity.

Atorvastatin

Atorvastatin se eliminuje hlavně žlučí po jaterní a/nebo extrahepatální metabolizaci. Zdá se však, že léčivý přípravek nepodstupuje významný enterohepatální oběh. Průměrná 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 přispěvku aktivních metabolitů.

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 proteinu MDR1 a proteinu BCRP což může omezit vstřebávání atorvastatinu ve střevech a jeho biliární clearance.

Pediatrická populace

Ezetimib

Farmakokinetika ezetimibu je u dětí (≥ 6 let) a dospělých podobná. Farmakokinetické údaje pro pediatrickou populaci ve věku < 6 let nejsou k dispozici. Zkušenosti z klinické praxe s pediatrickými a dospívajícími pacienty zahrnují pacienty s HoFH nebo sitosterolemií.

Atorvastatin

V otevřené 8týdenní studii byli pediatrickí 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 žvýkáci, 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 koncentrací 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 průměrná hodnota AUC celkového ezetimibu u pacientů s mírnou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Pugh 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 (skóre dle Childa a Pugh 7 až 9) se průměrná 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 (skóre dle Childa a Pugh >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 (skóre dle Childa a Pugh 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 ($n = 8$; průměrná hodnota $\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) se ve srovnání se zdravými jedinci ($n = 9$) průměrná 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/atorvastatin

Ve tříměsíčních studiích souběžného podávání ezetimibu a atorvastatinu potkanům a psům byly pozorované toxické účinky takové, jaké se obvykle spojují se statiny. Statinové histopatologické nálezy byly omezeny na játra. Některé z toxických účinků byly výraznější než toxické účinky pozorované při podávání samotných statinů. To se přisuzuje farmakokinetickým a/nebo farmakodynamickým interakcím při souběžném podávání.

Souběžné podávání ezetimibu a atorvastatinu březím potkanům naznačilo, že ve skupině s vysokou dávkou ezetimibu/atorvastatinu (1 000/108,6 mg/kg) došlo k na testované látce závislému zvýšení změn skeletu nazývaných „snížená osifikace sterneber“. To může souviset s pozorovaným poklesem tělesných hmotností plodů. U březích králíků byla pozorována nízká incidence deformit skeletu (spojená sternebra, spojené kaudální obratle a asymetrické změny sterneber).

V řadě *in vivo* a *in vitro* stanovení ezetimib podávaný samostatně nebo s atorvastatinem nevykazoval žádný genotoxický potenciál.

Ezetimib

Studie chronické toxicity ezetimibu u zvířat neprokázaly žádný cílový orgán pro toxické účinky. U psů, jimž byl po dobu čtyř týdnů podáván ezetimib ($\geq 0,03 \text{ mg/kg/den}$), se koncentrace cholesterolu ve žlučnickové 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 kancerogenity 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 myši (vedoucí 6 až 11násobku AUC_{0-24h} dosahovaných u lidí při nejvyšší doporučené dávce) vykazaly 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.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy
Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy
Hypromelóza
Natrium-lauryl-sulfát
Magnesium-stearát
Červený oxid železitý (E172)
Uhlíčan vápenatý
Hyprolóza
Polysorbát 80
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva tablety

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 4000
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

oPA/Al/PVC//Al blistry obsahující 30, 90 nebo 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Althera Laboratories Limited
D1 Swords Enterprise Park
Feltrim Road
Swords
Co. Dublin K67 T868
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Ezetimibe/Atorvastatin Althera 10 mg/10 mg potahované tablety: 31/205/23-C
Ezetimibe/Atorvastatin Althera 10 mg/20 mg potahované tablety: 31/206/23-C
Ezetimibe/Atorvastatin Althera 10 mg/40 mg potahované tablety: 31/207/23-C
Ezetimibe/Atorvastatin Althera 10 mg/80 mg potahované tablety: 31/208/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 6. 2026
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 6. 2026