

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cornusan 10 mg/20 mg
Cornusan 10 mg/40 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Cornusan 10 mg/20 mg: Každá tableta obsahuje 10 mg ezetimibu a 20 mg simvastatínu.
Cornusan 10 mg/40 mg: Každá tableta obsahuje 10 mg ezetimibu a 40 mg simvastatínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Cornusan 10 mg/20 mg: Každá 10 mg/20 mg tableta obsahuje 113,3 mg monohydrátu laktózy
Cornusan 10 mg/40 mg: Každá 10 mg/40 mg tableta obsahuje 236,5 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Cornusan 10 mg/20 mg: Svetlohnedé, škvrité, okrúhle, bikonvexné tablety s priemerom 8 mm, na jednej strane hladké a na druhej strane označené „512“.

Cornusan 10 mg/40 mg: Svetlohnedé, škvrité, okrúhle, bikonvexné tablety s priemerom 10 mm, na jednej strane hladké a na druhej strane označené „513“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Prevenia kardiovaskulárnych príhod

Cornusan je indikovaný na zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod (pozri časť 5.1) u pacientov s koronárnou chorobou srdca (KCHS) a akútnym koronárnym syndrómom (AKS) v anamnéze, v minulosti liečených alebo neliečených statínom.

Hypercholesterolémia

Cornusan je indikovaný ako podporná liečba k diéte u pacientov s primárnou (heterozygotnou familiárnou a non-familiárnou) hypercholesterolémiou alebo zmiešanou hyperlipidémiou, kde je vhodné použitie kombinovaného lieku:

- u pacientov, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní samotným statínom,
- u pacientov, ktorí už sú liečení statínom a ezetimibom.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia (HoFH)

Cornusan je indikovaný ako podporná liečba k diéte u pacientov s HoFH. Pacienti môžu podstupovať aj iné podporné liečby (napr. aferézu lipoproteínov s nízkou hustotou [LDL]).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Hypercholesterolémia

Pacient má držať primeranú diétu na zníženie lipidov a počas liečby Cornusanom má v tejto diéte pokračovať.

Liek sa podáva perorálne. Rozsah dávkovania Cornusanu je 10 mg/20 mg/deň až 10 mg/40 mg/deň podávaných večer. Ak nie je možné dosiahnuť optimálnu dávku ezetimibu/simvastatínu Cornusanom, môžu sa v klinickej praxi použiť iné liekové formy a sily ezetimibu/simvastatínu dostupné na trhu. Zvyčajná dávka je 10 mg/20 mg/deň alebo 10 mg/40 mg/deň podávaná jednorazovo večer. Dávka 10 mg/80 mg sa odporúča len u pacientov so závažnou hypercholesterolémiou a s vysokým rizikom kardiovaskulárnych komplikácií, ktorí nedosiahli liečebné ciele pri nižších dávkach a ak sa očakáva, že prínosy prevážia možné riziká (pozri časti 4.4 a 5.1). Na začiatku liečby alebo pri úprave dávky treba u pacienta brať do úvahy hladinu cholesterolu lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL-C), riziko vzniku koronárnej choroby srdca a odpoveď na súčasnú liečbu na zníženie cholesterolu.

Dávka Cornusanu sa má stanoviť individuálne na základe známej účinnosti jednotlivých kombinácií síl Cornusanu (pozri časť 5.1, tabuľka 2) a odpovede na súčasnú liečbu na zníženie hladiny cholesterolu. Ak sú potrebné úpravy dávkovania, majú sa vykonať v intervaloch nie kratších ako 4 týždne. Cornusan sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla. Tableta sa nemá deliť.

Pacienti s koronárnou chorobou srdca a príhodou AKS v anamnéze

V štúdií zníženia rizika kardiovaskulárnych príhod (IMPROVE-IT) bola začiatočná dávka 10 mg/40 mg podávaná raz denne večer. Dávka 10 mg/80 mg sa odporúča len ak sa očakáva, že prínosy prevážia nad možnými rizikami.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

Pre pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou je odporúčaná začiatočná dávka Cornusanu 10 mg/40 mg/deň podávaná večer. Dávka 10/80 mg sa odporúča len ak sa očakáva, že prínosy prevážia nad možnými rizikami (pozri vyššie; časti 4.3 a 4.4). Cornusan sa môže u týchto pacientov použiť ako podporná liečba k iným liečbam na zníženie hladiny lipidov (napr. LDL aferéze), alebo ak takéto liečby nie sú k dispozícii.

U pacientov užívajúcich lomitapid súbežne s Cornusanom nesmie dávka Cornusanu prekročiť 10 mg/40 mg/deň (pozri časti 4.3, 4.4. a 4.5).

Súbežné podávanie s inými liekmi

Cornusan sa má podať aspoň 2 hodiny pred alebo najmenej 4 hodiny po podaní adsorbentu žlčových kyselín.

U pacientov, ktorí súbežne s Cornusanom užívajú amiodarón, amlodipín, verapamil, diltiazem alebo lieky obsahujúce elbasvir alebo grazoprevir nemá dávka Cornusanu prekročiť 10 mg/20 mg/deň (pozri časti 4.4 a 4.5).

U pacientov, ktorí súbežne s Cornusanom užívajú niacín v dávkach znižujúcich lipidy (≥ 1 g/deň), nemá dávka Cornusanu prekročiť 10 mg/20 mg/deň (pozri časti 4.4 a 4.5).

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Liečba sa musí začať pod dohľadom odborného lekára.

Dospievajúci nad 10 rokov (v puberte: chlapci v II. Tannerovom štádiu a vyššom a dievčatá minimálne 1 rok po menarché): Klinická skúsenosť u pediatrických a dospievajúcich pacientov (vo

veku 10 až 17 rokov) je obmedzená. Odporúčaná zvyčajná začiatková dávka je 10 mg/10 mg raz denne večer. Odporúčané rozmedzie dávkovania je 10 mg/10 mg až maximálne 10 mg/40 mg/deň (pozri časti 4.4 a 5.2).

Deti do 10 rokov: Cornusan sa neodporúča používať u detí mladších ako 10 rokov kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti (pozri časť 5.2). Skúsenosť u detí pred pubertou je obmedzená.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 až 6) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U pacientov so stredne ťažkou (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre > 9) sa liečba Cornusanom neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie ≥ 60 ml/min/1,73 m²) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U pacientov s chronickým ochorením obličiek a odhadovanou rýchlosťou glomerulárnej filtrácie < 60 ml/min/1,73 m² sa odporúča dávka Cornusanu 10 mg/20 mg raz denne večer (pozri časti 4.4, 5.1 a 5.2). Vyššie dávky sa musia podávať s opatnosťou.

Spôsob podávania

Cornusan sa podáva perorálne. Cornusan sa môže podávať ako jednorazová dávka večer.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita a dojčenie (pozri časť 4.6).
- Aktívne ochorenie pečene alebo neobjasnené pretrvávajúce zvýšenia sérových transamináz.
- Súbežné podávanie silných inhibítorov CYP3A4 (liečivá zvyšujúce AUC približne 5-násobne alebo viac) (napr. itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycín, klaritromycín, telitromycín, inhibítory HIV proteázy (napr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodón a lieky obsahujúce kobicistát) (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Súbežné podávanie gemfibrozilu, cyklosporínu alebo danazolu (pozri časti 4.4 a 4.5).

Súbežné podávanie lomitapidu s Cornusanom v dávke vyššej ako 10 mg/40 mg u pacientov s HoFH (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Myopatia/rabdomyolýza

Pri skúsenostiach s ezetimibom po jeho uvedení na trh boli hlásené prípady myopatie a rabdomyolýzy. Väčšina pacientov, u ktorých vznikla rabdomyolýza, užívala súbežne s ezetimibom statín. Avšak, rabdomyolýza bola hlásená veľmi zriedkavo pri monoterapii ezetimibom a veľmi zriedkavo pri pridaní ezetimibu k iným liečivám, o ktorých je známe, že sú spojené so zvýšeným rizikom rabdomyolýzy.

Cornusan obsahuje simvastatín. Simvastatín, tak ako iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy, spôsobuje niekedy myopatiu prejavujúcu sa svalovou bolesťou, citlivosťou alebo slabosťou so zvýšením hladiny kreatínkinázy (CK) na viac ako 10-násobok hornej hranice normy (HHN). Myopatia môže mať niekedy formu rabdomyolýzy so sekundárnym akútnym renálnym zlyhaním v dôsledku myoglobínúrie alebo bez neho, a veľmi zriedkavo sa vyskytli úmrtia. Riziko myopatie sa zvyšuje s vysokým stupňom aktivity inhibítorov HMG-CoA-reduktázy v plazme (t.j. zvýšené hladiny simvastatínu a kyseliny simvastatínovej v plazme), ktoré môžu byť čiastočne spôsobené interakciou liekov, ktoré zasahujú do metabolizmu simvastatínu a/alebo transportných dráh (pozri časť 4.5).

Tak ako pri ostatných inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy, riziko myopatie/rabdomyolýzy závisí od dávky simvastatínu. Z databázy klinického skúšania, v ktorom bolo simvastatínom liečených 41 413

pacientov a z toho 24 747 pacientov (približne 60 %) bolo zaradených do štúdií s mediánom sledovania počas minimálne 4 rokov, vyplýva, že incidencia myopatie bola približne 0,03 % pri dávke 20 mg/deň, 0,08 % pri dávke 40 mg/deň a 0,61 % pri dávke 80 mg/deň. V týchto skúšaní boli pacienti starostlivo sledovaní a z ich liečby boli vylúčené niektoré interagujúce lieky.

V klinickom skúšaní, v ktorom boli pacienti s infarktomyokardu v anamnéze liečení simvastatínom 80 mg/deň (medián sledovania 6,7 rokov), bola incidencia myopatie približne 1,0 % v porovnaní s 0,02 % u pacientov s dávkou 20 mg/deň. Približne polovica týchto prípadov myopatie sa vyskytla počas prvého roka liečby. Incidencia myopatie počas každého nasledujúceho roka liečby bola približne 0,1 %. (Pozri časti 4.8 a 5.1)

Riziko myopatie je väčšie u pacientov užívajúcich ezetimib/simvastatín 10 mg/80 mg v porovnaní s ostatnými liečbami, ktorých základom je statín s podobnou účinnosťou na zníženie hladiny LDL-C. Preto sa má dávka ezetimibu/simvastatínu 10 mg/80 mg použiť len u pacientov so závažnou hypercholesterolémiou a s vysokým rizikom vzniku kardiovaskulárnych komplikácií, ktorí nedosiahli svoje liečebné ciele pri nižších dávkach, a ak sa očakáva, že prínosy prevážia nad možnými rizikami. U pacientov užívajúcich ezetimib/simvastatín 10 mg/80 mg, u ktorých je potrebné použiť liečivo spôsobujúce interakciu, sa má použiť nižšia dávka Cornusanu alebo alternatívny režim, ktorého základom je statín s menším potenciálom pre liekové interakcie (pozri nižšie „Opatrenia na zníženie rizika myopatie zapríčinené liekovými interakciami“ a časti 4.2, 4.3 a 4.5).

V skúšaní IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) bolo 18 144 pacientov s koronárnou chorobou srdca a príhodou AKS v anamnéze randomizovaných na užívanie ezetimibu/simvastatínu v dávke 10 mg/40 mg denne (n = 9 067) alebo simvastatínu 40 mg denne (n = 9 077). Počas mediánu sledovania 6,0 rokov bola incidencia myopatie pri ezetimibe/simvastatíne 0,2 % a pri simvastatíne 0,1 %, pričom myopatia bola definovaná ako nevysvetliteľná svalová slabosť alebo bolesť s hladinou CK v sére $\geq 10 \times$ HHN alebo 2 konšekutívne pozorovania hladiny CK ≥ 5 a $< 10 \times$ HHN. Incidencia rabdomyolýzy bola pri simvastatíne/ezetimibe 0,1 % a pri simvastatíne 0,2 %, pričom rabdomyolýza bola definovaná ako nevysvetliteľná svalová slabosť alebo bolesť s hladinou CK v sére $\geq 10 \times$ HHN s dôkazom poškodenia obličiek, $\geq 5 \times$ HHN a $< 10 \times$ HHN počas 2 konšekutívnych udalostí s dôkazom poškodenia obličiek alebo hladinou CK $\geq 10 000$ IU/l bez dôkazu poškodenia obličiek (Pozri časť 4.8).

V klinickom skúšaní, v ktorom bolo viac ako 9 000 pacientov s chronickým ochorením obličiek randomizovaných na užívanie ezetimibu/simvastatínu v dávke 10 mg/20 mg denne (n = 4 650) alebo placebo (n = 4 620) (medián sledovania 4,9 rokov), bola incidencia myopatie 0,2 % pri ezetimibe/simvastatíne a 0,1 % pri placebe (Pozri časť 4.8).

V klinickom skúšaní, v ktorom boli pacienti s vysokým rizikom kardiovaskulárneho ochorenia liečení simvastatínom 40 mg/deň (medián sledovania 3,9 rokov), bola incidencia myopatie približne 0,05 % u pacientov, ktorí neboli čínskeho pôvodu (n = 7 367) v porovnaní s 0,24 % u pacientov čínskeho pôvodu (n = 5 468). Keďže jediná ázijská populácia hodnotená v tomto klinickom skúšaní bola čínska, pri predpisovaní Cornusanu ázijským pacientom je potrebná opatrnosť a má sa použiť najnižšia potrebná dávka.

Myasténia gravis

V niekoľkých prípadoch bolo hlásené, že statíny vyvolávajú *de novo* alebo zhoršujú už existujúcu myasténiu gravis alebo očné myasténiu (pozri časť 4.8). Cornusan sa má v prípade zhoršenia príznakov vysadiť. Boli hlásené rekurencie po (opätovnom) podaní rovnakého alebo iného statínu.

Znížená funkcia transportných proteínov

Znížená funkcia pečeneých transportných proteínov OATP môže zvýšiť systémovú expozíciu kyseliny simvastatínovej a zvýšiť riziko myopatie a rabdomyolýzy. Znížená funkcia sa môže vyskytnúť v dôsledku inhibície interagujúcimi liečivami (napr. cyklosporín) alebo u pacientov, ktorí sú nositeľmi genotypu SLCO1B1 c.521T > C.

Pacienti, ktorí sú nositeľmi alely génu *SLCO1B1* (c.521T > C) kódujúcej menej aktívny proteín *OATP1B1*, majú zvýšenú systémovú expozíciu kyseliny simvastatínovej a zvýšené riziko myopatie. Riziko myopatie súvisiacej s vysokou dávkou simvastatínu (80 mg) je vo všeobecnosti bez genetického testovania asi 1%. Na základe výsledkov skúšania SEARCH, homozygotní nositelia alely C (tiež nazývaní CC), liečení 80 mg majú 15% riziko myopatie v priebehu 1 roka, zatiaľ čo riziko u heterozygotných nositeľov alely C (CT) je 1,5%. U pacientov, ktorí majú najčastejší genotyp (TT) je zodpovedajúce riziko 0,3% (pozri časť 5.2). Ak je to možné, má sa ako súčasť hodnotenia prínosu a rizika pred predpísaním 80 mg simvastatínu u jednotlivých pacientov zvážiť genotypizácia na prítomnosť alely C a vyhnúť sa vysokým dávkam u tých pacientov, u ktorých sa zistilo, že sú nositeľmi genotypu CC. Absencia tohto génu pri genotypizácii však nevyklučuje možnosť výskytu myopatie.

Meranie hladiny kreatínkinázy

Hladina kreatínkinázy (CK) sa nemá merať po namáhavom cvičení, alebo ak je prítomná akákoľvek možná alternatívna príčina zvýšenia hladiny CK, pretože to sťažuje interpretáciu výsledkov. Ak sú východiskové hladiny CK signifikantne zvýšené ($> 5 \times$ HHN), hladiny sa majú znovu zmerať po 5 až 7 dňoch, aby sa výsledky potvrdili.

Pred liečbou

Všetci pacienti, u ktorých sa začína s liečbou Cornusanom alebo pacienti, ktorým sa dávka Cornusanu zvyšuje, musia byť oboznámení s rizikom myopatie a upozornení, aby okamžite hlásili akúkoľvek nevysvetliteľnú svalovú bolesť, citlivosť alebo slabosť.

Opatrnosť je potrebná u pacientov s predispozičnými faktormi vzniku rabdomyolýzy. Kvôli stanoveniu základnej referenčnej hodnoty sa má hladina CK merať pred začiatkom liečby v nasledujúcich prípadoch:

- starší pacienti (vek nad 65 rokov),
- ženské pohlavie,
- porucha funkcie obličiek,
- neliečená hypotyreóza,
- dedičné muskulárne poruchy v osobnej alebo rodinnej anamnéze,
- muskulárna toxicita pri statíne alebo fibráte v anamnéze,
- závislosť od alkoholu.

V takýchto situáciách je potrebné zvážiť riziko liečby vo vzťahu k možnému prínosu a odporúča sa klinické sledovanie. Ak mal pacient v minulosti poruchu svalstva pri liečbe fibrátom alebo statínom, liečba akýmkoľvek liekom obsahujúcim statín (ako napr. Cornusan) sa má začať jedine s opatrnosťou. Ak sú východiskové hladiny CK významne zvýšené (> 5 -násobok HHN), liečba sa nesmie začať.

Počas liečby

Ak sa počas liečby Cornusanom vyskytne u pacienta svalová bolesť, slabosť alebo kŕče, je potrebné zmerať jeho hladiny CK. Ak sú namerané hladiny aj bez namáhavého cvičenia významne zvýšené (> 5 -násobok HHN), liečba sa má ukončiť. Ak sú svalové príznaky závažné a spôsobujú každodenné nepríjemnosti, a to aj v prípade, ak sú hladiny CK < 5 -násobok HHN, môže sa zvážiť prerušenie liečby. Ak je podozrenie na myopatiu z akéhokoľvek iného dôvodu, liečba sa má prerušiť.

Počas liečby alebo po liečbe niektorými statínmi boli hlásené veľmi zriedkavé prípady nekrotizujúcej myopatie sprostredkovanej imunitným systémom (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM). IMNM je klinicky charakterizovaná pretrvávajúcou slabosťou proximálnych svalov a zvýšenou sérovou hladinou kreatínkinázy, ktoré pretrvávajú napriek ukončeniu liečby statínmi.

Ak príznaky pominú a hladiny CK sa vrátia do normálu, je možné uvažovať o opätovnom začatí liečby Cornusanom alebo o začatí liečby iným liekom obsahujúcim statín v najnižšej dávke a pri dôkladnom sledovaní.

U pacientov nastavených na dávku 80 mg simvastatínu sa pozorovala vyššia miera myopatie (pozri časť 5.1). Odporúčajú sa pravidelné merania hladiny CK, keďže môžu pomôcť identifikovať subklinické prípady myopatie. Neexistuje však záruka, že takýmto sledovaním sa predíde myopatii.

Liečba Cornusanom sa má dočasne prerušiť niekoľko dní pred plánovanou väčšou operáciou, a ak dôjde k akémukoľvek vážnemu stavu vyžadujúcemu lekársku alebo chirurgickú starostlivosť.

Opatrenia na zníženie rizika myopatie zapríčinennej liekovými interakciami (pozri tiež časť 4.5)

Riziko myopatie a rabdomyolýzy je signifikantne zvýšené pri súbežnom užívaní ezetimibu/simvastatínu so silnými inhibítormi CYP3A4 (ako napr. itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycín, klaritromycín, telitromycín, inhibítory HIV proteázy (napr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodón a lieky obsahujúce kobicistát), ako aj cyklosporínom, danazolom a gemfibrozilom. Použitie týchto liekov je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Vzhľadom na to, že zložkou Cornusanu je simvastatín, riziko myopatie a rabdomyolýzy sa zvyšuje tiež pri súbežnom užívaní iných fibrátov, niacínu v dávkach znižujúcich lipidy (≥ 1 g/deň) alebo pri súbežnom užívaní amiodarónu, amlodipínu, verapamilu alebo diltiazemu s určitými dávkami ezetimibu/simvastatínu (pozri časti 4.2 a 4.5). Riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy sa môže zvýšiť pri súbežnom podávaní kyseliny fusidovej s ezetimibom/simvastatínom. U pacientov s HoFH sa môže toto riziko zvýšiť súbežným užitím lomitapidu s ezetimibom/simvastatínom (pozri časť 4.5).

Čo sa týka inhibítorov CYP3A4, je preto užívanie ezetimibu/simvastatínu súbežne s itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, inhibítormi HIV proteázy (napr. nelfinavir), boceprevirom, telaprevirom, erytromycínom, klaritromycínom, telitromycínom, nefazodónom a liekmi obsahujúcimi kobicistát kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5). Ak sa liečbe so silnými inhibítormi CYP3A4 (liečivá zvyšujúce AUC približne 5-násobne alebo viac) nie je možné vyhnúť, počas trvania tejto liečby musí byť liečba Cornusanom pozastavená (a má sa zvážiť použitie alternatívneho statínu). Okrem toho je potrebná zvýšená opatrnosť pri kombinovaní Cornusanu s niektorými inými menej silnými inhibítormi CYP3A4: flukonazolom, verapamilom, diltiazemom (pozri časti 4.2 a 4.5). Súbežnej konzumácii grapefruitového džúsu a Cornusanu sa treba vyhnúť.

Simvastatín sa nesmie podávať súbežne s kyselinou fusidovou v liekových formách na systémové použitie alebo počas 7 dní po ukončení liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, u ktorých je použitie systémovej kyseliny fusidovej považované za nevyhnutné, sa má počas liečby kyselinou fusidovou liečba statínom prerušiť. U pacientov súbežne užívajúcich kyselinu fusidovú a statíny boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych prípadov) (pozri časť 4.5). Pacient má byť poučený, aby vyhľadal lekársku pomoc hneď, ako sa u neho vyskytnú príznaky svalovej slabosti, bolesti alebo citlivosti.

Liečba statínom môže byť obnovená 7 dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej.

Vo výnimočných prípadoch, ak je potrebné dlhodobé podávanie kyseliny fusidovej systémovo, napr. pri liečbe ťažkých infekcií, sa má súbežné podávanie Cornusanu a kyseliny fusidovej posúdiť individuálne pod starostlivým lekárske dohľadom.

Kombinovanému užívaniu Cornusanu v dávkach vyšších ako 10 mg/20 mg denne s kyselinou nikotínovou v dávkach znižujúcich lipidy (≥ 1 g/deň) sa treba vyhnúť, pokiaľ možný klinický prínos nepreváži zvýšené riziko myopatie (pozri časti 4.2 a 4.5).

Súbežné podávanie inhibítorov HMG-CoA-reduktázy a niacínu (kyseliny nikotínovej) v dávkach upravujúcich lipidy (≥ 1 g/deň), bolo spojené so zriedkavými prípadmi myopatie/rabdomyolýzy, pričom jedno aj druhé liečivo môže spôsobiť myopatiu, ak sa podáva samostatne.

V klinickom skúšaní (medián sledovania 3,9 rokov) zahŕňajúcom pacientov s vysokým rizikom kardiovaskulárneho ochorenia, ktorí mali dostatočne kontrolované hladiny LDL-C simvastatínom 40 mg/deň s ezetimibom 10 mg alebo bez neho, nemalo pridanie niacínu (kyseliny nikotínovej) v dávkach upravujúcich lipidy (≥ 1 g/deň) žiadny dodatočný prínos na kardiovaskulárny výsledok.

Preto, lekári zvažujúci kombinovanú liečbu simvastatínom a niacínom (kyselinou nikotínovou) v dávkach upravujúcich lipidy (≥ 1 g/deň) alebo liekmi obsahujúcimi niacín majú starostlivo zvážiť potenciálne prínosy a riziká a majú u pacientov starostlivo sledovať akékoľvek prejavy a príznaky svalovej bolesti, citlivosti alebo slabosti, obzvlášť počas prvých mesiacov liečby a pri zvýšení dávky jedného z liekov.

V tomto skúšaní bola navyše incidencia myopatie približne 0,24 % u čínskych pacientov užívajúcich simvastatín 40 mg alebo ezetimib/simvastatín 10 mg/40 mg v porovnaní s 1,24 % u čínskych pacientov užívajúcich simvastatín 40 mg alebo ezetimib/simvastatín 10 mg/40 mg súběžne s kyselinou nikotínovou/laropiprantom 2 000 mg/40 mg s riadeným uvoľňovaním. Keďže jediná ázijská populácia hodnotená v tomto klinickom skúšaní bola čínska, z dôvodu, že incidencia myopatie je vyššia u čínskych pacientov v porovnaní s pacientmi, ktorí nie sú čínskeho pôvodu, sa súběžné podávanie Cornusanu s niacínom (kyselinou nikotínovou) v dávkach upravujúcich lipidy (≥ 1 g/deň) neodporúča u ázijských pacientov.

Acipimox je štrukturálne podobný niacínu. Hoci acipimox nebol skúmaný, riziko toxických účinkov na svalstvo môže byť podobné niacínu.

Kombinovanému užívaniu ezetimibu a simvastatínu v dávkach vyšších ako 10 mg/20 mg denne s amiodarónom, amlodipínom, verapamilom alebo diltiazemom sa treba vyhnúť. U pacientov s HoFH sa treba vyhnúť kombinovanému užívaniu ezetimibu/simvastatínu v dávkach vyšších ako 10 mg/40 mg denne s lomitapidom (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.5).

U pacientov užívajúcich iné lieky, ktoré sa označujú ako lieky so stredne silným inhibičným účinkom na CYP3A4 v terapeutických dávkach, súběžne s ezetimibom/simvastatínom, najmä s vyššími dávkami ezetimibu/simvastatínu, sa môže vyskytovať zvýšené riziko myopatie. Pri súběžnom podaní Cornusanu so stredne silným inhibítorom CYP3A4 (liečivá zvyšujúce AUC približne 2-5-násobne) môže byť potrebná úprava dávky. Pre určité stredne silné inhibítory CYP3A4, napr. diltiazem, sa odporúča maximálna dávka Cornusanu 10 mg/20 mg (pozri časť 4.2).

Simvastatín je substrátom efluxného transportéra proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP). Súběžné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi BCRP (napr. elbasvir a grazoprevir) môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám simvastatínu a k zvýšenému riziku myopatie; preto sa má zvážiť úprava dávky simvastatínu v závislosti od predpísanej dávky. Súběžné podávanie elbasviru a grazopreviru so simvastatínom sa neskúmalo, avšak **dávka Cornusanu nemá u pacientov súběžne užívajúcich lieky obsahujúce elbasvir alebo grazoprevir presiahnuť 10 mg/20 mg denne** (pozri časť 4.5).

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu/simvastatínu podávaného s fibrátmi sa neštudovala. Existuje zvýšené riziko myopatie, keď sa simvastatín užíva súběžne s fibrátmi (zvlášť s gemfibrozilom). Preto je súběžné užívanie Cornusanu s gemfibrozilom kontraindikované (pozri časť 4.3) a súběžné užívanie s inými fibrátmi sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Daptomycín

Boli hlásené prípady myopatie a/alebo rabdomyolýzy pri súběžnom podávaní inhibítorov HMG-CoA-reduktázy (napr. simvastatín a ezetimib/simvastatín) spolu s daptomycínom. Pri predpisovaní inhibítorov HMG-CoA-reduktázy s daptomycínom je potrebná opatrnosť, pretože každé z týchto liečiv môže spôsobiť myopatiu a/alebo rabdomyolýzu, keď sa podáva samostatne. U pacientov, ktorí užívajú daptomycín, sa má zvážiť dočasné prerušenie liečby Cornusanom, pokiaľ prínos súběžného podávania neprevyšuje riziko. Ďalšie informácie o tejto potenciálnej interakcii s inhibítormi HMG-CoA-reduktázy (napr. simvastatín a ezetimib/simvastatín) a ďalšie pokyny týkajúce sa monitorovania nájdete v písomnej informácii pre daptomycín (pozri časť 4.5).

Pečeňové enzýmy

V kontrolovaných skúšaníach súběžného podávania ezetimibu a simvastatínu sa u pacientov pozorovali konšekutívne zvýšenia transamináz (≥ 3 -násobok HHN) (pozri časť 4.8).

V skúšaní IMPROVE-IT bolo 18 144 pacientov s koronárnou chorobou srdca a príhodou AKS v anamnéze randomizovaných na užívanie ezetimibu/simvastatínu v dávke 10 mg/40 mg denne (n = 9 067) alebo simvastatínu 40 mg denne (n = 9 077). Počas mediánu sledovania 6,0 rokov bola incidencia konšekutívnych zvýšení transamináz (> 3-násobok HHN) pri simvastatíne/ezetimibe 2,5 % a pri simvastatíne 2,3 % (pozri časť 4.8).

V kontrolovanej klinickej štúdií, v ktorej bolo viac ako 9 000 pacientov s chronickým ochorením obličiek randomizovaných na užívanie ezetimibu/simvastatínu v dávke 10 mg/20 mg denne (n = 4 650) alebo placebo (n = 4 620) (medián sledovaného obdobia 4,9 rokov), bola incidencia konšekutívnych zvýšení transamináz (> 3-násobok HHN) 0,7 % pri ezetimibe/simvastatíne a 0,6 % pri placebe (pozri časť 4.8).

Funkčné vyšetrenia pečene sa odporúča vykonať pred začiatkom liečby Cornusanom a potom, ak je to klinicky indikované. Pacientom, u ktorých bola vytitrovaná dávka 10 mg/80 mg, sa má vykonať dodatočné vyšetrenie pred titráciou, 3 mesiace po vytitrovaní dávky 10 mg/80 mg a potom periodicky (napr. polročne) počas prvého roku liečby. Osobitnú pozornosť treba venovať pacientom, u ktorých došlo k zvýšeniu hladín sérových transamináz. U týchto pacientov sa majú vyšetrenia čo najskôr zopakovať a potom robiť častejšie. Ak hladiny transamináz prejavujú náznaky progresie, najmä ak vystúpia na 3-násobok HHN a na tejto úrovni pretrvávajú, liek je nutné vysadiť. Je potrebné vziať do úvahy, že ALT sa môže vyplavovať zo svaly, preto zvyšovanie hladiny ALT s CK môže poukazovať na myopatiu (pozri vyššie *Myopatia/rabdomyolýza*).

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov užívajúcich statíny vrátane simvastatínu zaznamenané zriedkavé hlásenia fatálneho a nefatálneho zlyhania pečene. Ak sa počas liečby Cornusanom vyskytne závažné poškodenie pečene s klinickými symptómami a/alebo hyperbilirubinémia alebo žltacka, liečbu ihneď prerušte. Ak sa nezistí iná etiológia, liečbu Cornusanom znova nezačínajte.

Cornusan sa má používať s opatnosťou u pacientov, ktorí konzumujú nadmerné množstvá alkoholu.

Porucha funkcie pečene

V dôsledku neznámych účinkov zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene, sa im podávanie Cornusanu neodporúča (pozri časť 5.2).

Diabetes mellitus

Niektoré dôkazy naznačujú, že skupinovým účinkom statínov je zvyšovanie hladiny glukózy v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu môžu vyvolať takú úroveň hyperglykémie, pri ktorej je potrebná štandardná liečba diabetu. Nad týmto rizikom však prevažuje zníženie vaskulárneho rizika statínmi, a preto nemá byť dôvodom na ukončenie liečby statínmi. Rizikových pacientov (glykémia nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia) je potrebné klinicky a biochemicky monitorovať v súlade s národnými odporúčaniami.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť ezetimibu podávaného súbežne so simvastatínom pacientom vo veku 10 až 17 rokov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou sa hodnotili v kontrolovanom klinickom skúšaní u dospievajúcich chlapcov (II. Tannerovo štádium alebo vyššie) a u dievčat minimálne 1 rok po menarché.

V tejto limitovanej kontrolovanej štúdií sa vo všeobecnosti nezaznamenal žiadny detegovateľný účinok na rast alebo sexuálne dozrievanie u dospievajúcich chlapcov alebo dievčat alebo akýkoľvek účinok na dĺžku menštruačného cyklu u dievčat. Účinky ezetimibu na rast a sexuálne dozrievanie počas liečebného obdobia > 33 týždňov sa však neštudovali (pozri časti 4.2 a 4.8).

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného súbežne so simvastatínom v dávkach nad 40 mg denne sa u pediatrických pacientov vo veku 10 až 17 rokov neštudovali.

Ezetimib sa neštudoval u pacientov mladších ako 10 rokov alebo u dievčat pred menarché (pozri časti 4.2 a 4.8).

Dlhodobá účinnosť liečby ezetimibom na zníženie morbidity a mortality v dospelosti sa u pacientov mladších ako 17 rokov neštudovala.

Fibráty

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného s fibrátmi neboli stanovené (pozri vyššie a časti 4.3 a 4.5).

Antikoagulancia

Ak je Cornusan pridaný k warfarínu, k inému kumarínovému antikoagulanciu alebo k fluindiónu, je potrebné náležite sledovať medzinárodný normalizovaný pomer (International Normalised Ratio, INR) (pozri časť 4.5).

Intersticiálne ochorenie pľúc

Pri užívaní niektorých statínov vrátane simvastatínu, hlavne pri dlhodobej liečbe, boli hlásené prípady intersticiálneho ochorenia pľúc (pozri časť 4.8). Prejavy môžu zahŕňať dyspnoe, neproduktívny kašeľ a zhoršenie celkového zdravotného stavu (únava, chudnutie a horúčka). Ak je podozrenie, že sa u pacienta objavilo intersticiálne ochorenie pľúc, liečba Cornusanom sa má prerušiť.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu (ako monohydrát). Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

K potenciálnym interakciám s inhibítormi HMG-CoA-reduktázy môžu prispievať viaceré mechanizmy. Lieky alebo rastlinné lieky, ktoré inhibujú určité enzýmy (napr. CYP3A4) a/alebo transportné dráhy (napr. OATP1B), môžu zvyšovať koncentrácie simvastatínu a kyseliny simvastatínovej v plazme a môžu viesť k zvýšenému riziku myopatie/rabdomyolýzy.

Pre ďalšie informácie ohľadom možných interakcií so simvastatínom a/alebo možnom vplyve na zmeny enzýmov alebo transportných proteínov a možných úpravách dávky a liečebných režimov si pozrite informácie o predpisovaní všetkých súbežne užívaných liekov.

Farmakodynamické interakcie

Interakcie s liekmi znižujúcimi lipidy, ktoré môžu spôsobiť myopatiu, ak sa podávajú samostatne

Počas súbežného podávania simvastatínu s fibrátmi je zvýšené riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy. Okrem toho existuje farmakokinetická interakcia simvastatínu s gemfibrozilom, ktorá vedie k zvýšeným plazmatickým hladinám simvastatínu (pozri nižšie „Farmakokinetické interakcie“ a časti 4.3 a 4.4). So simvastatínom podávaným súbežne s kyselinou nikotínovou v dávkach upravujúcich lipidy (≥ 1 g/deň) boli spojené zriedkavé prípady myopatie/rabdomyolýzy (pozri časť 4.4).

Fibráty môžu zvýšiť vylučovanie cholesterolu do žlče, čo vedie k cholelitiáze. V predklinickej štúdiu na psoch ezetimib zvýšil hladinu cholesterolu v žľčníkovej žlči (pozri časť 5.3). Hoci význam tohto predklinického zistenia pre ľudí nie je známy, súbežné podávanie Cornusanu s fibrátmi sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické interakcie

Preskripčné odporúčania pre interagujúce liečivá sú zosumarizované v tabuľke uvedenej nižšie (ďalšie detaily sú uvedené v texte, pozri tiež časti 4.2, 4.3 a 4.4).

Liekové interakcie spojené so zvýšeným rizikom myopatie/rabdomyolýzy

Interagujúce liečivá	Preskripčné odporúčania
Silné inhibítory CYP3A4, napr. Itrakonazol Ketokonazol Posakonazol Vorikonazol Erytromycín Klaritromycín Telitromycín Inhibítory HIV proteázy (napr. nelfinavir) Boceprevir Telaprevir Nefazodón Kobicistát Cyklosporín Danazol Gemfibrozil	Kontraindikované s Cornusanom.
Ostatné fibráty Kyselina fusidová	Neodporúčajú sa s Cornusanom.
Niacín (kyselina nikotínová) (≥ 1 g/deň)	Neodporúča sa s Cornusanom u pacientov s ázijským pôvodom.
Amiodarón Amlodipín Verapamil Diltiazem Niacín (≥ 1 g/deň) Elbasvir Grazoprevir	Neprekročiť dávku 10 mg/20 mg Cornusanu denne.
Lomitapid	U pacientov s HoFH neprekročiť 10 mg/40 mg ezetimibu/simvastatínu denne.
Daptomycín	U pacientov, ktorí užívajú daptomycín, sa má zvážiť dočasné pozastavenie liečby Cornusanom, pokiaľ prínosy súbežného podávania neprevyšujú riziko (pozri časť 4.4).
Tikagrelor	Dávky ezetimibu/simvastatínu vyššie ako 10/40 mg denne sa neodporúčajú.
Grapefruitový džús	Vyhnúť sa grapefruitovému džúsu, keď sa užíva Cornusan.

Účinky iných liekov na ezetimib/simvastatínEzetimib/simvastatínNiacín

V štúdiu 15 zdravých dospelých spôsobilo súbežné podávanie ezetimibu/simvastatínu (10 mg/20 mg denne počas 7 dní) malé zvýšenie v priemerných AUC niacínu (22 %) a kyseliny nikotínovej (19 %) podávaných ako NIAPAN tablety s predĺženým uvoľňovaním (1 000 mg počas 2 dní a 2 000 mg počas 5 dní po raňajkách s nízkym obsahom tuku). V tej istej štúdiu súbežne podávaný NIAPAN mierne zvýšil priemerné AUC ezetimibu (9 %), celkového ezetimibu (26 %), simvastatínu (20 %) a kyseliny simvastatínovej (35 %). (Pozri časti 4.2 a 4.4)

Štúdie liekových interakcií s vyššími dávkami simvastatínu sa neskúmali.

Ezetimib

Antacidá

Súbežné podávanie antacid znížilo rýchlosť absorpcie ezetimibu, ale nemalo žiadny vplyv na biologickú dostupnosť ezetimibu. Toto zníženie rýchlosti absorpcie sa nepovažuje za klinicky významné.

Kolestyramín

Súbežné podávanie kolestyramínu znížilo priemernú plochu pod koncentračnou krivkou (AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + ezetimib-glukuronid) približne o 55 %. Postupné zníženie LDL-C v dôsledku pridania ezetimibu/simvastatínu ku kolestyramínu sa môže touto interakciou spomaliť (pozri časť 4.2).

Cyklosporín

V štúdií, ktorej sa zúčastnilo osem pacientov po transplantácii obličky s klírensom kreatinínu > 50 ml/min na stabilnej dávke cyklosporínu, mala jednorazová dávka 10 mg ezetimibu za následok 3,4-násobné (rozsah 2,3- až 7,9-násobné) zvýšenie priemernej hodnoty AUC celkového ezetimibu v porovnaní so zdravou kontrolnou populáciou z inej štúdie, ktorá dostávala iba ezetimib (n = 17). V inej štúdií pacient po transplantácii obličky s ťažkou poruchou funkcie obličiek, ktorý dostával cyklosporín a viacero iných liekov, preukázal 12-násobne väčšiu expozíciu celkovému ezetimibu v porovnaní so súbežnou kontrolnou skupinou pacientov, ktorí dostávali iba ezetimib. V crossover štúdií v 2 obdobiach u dvanástich zdravých osôb viedlo denné podávanie ezetimibu 20 mg počas 8 dní spolu s jednorazovou dávkou 100 mg cyklosporínu na 7. deň k priemernému nárastu AUC cyklosporínu o 15 % (rozsah 10 % pokles až 51 % nárast) v porovnaní s jednorazovou dávkou 100 mg samotného cyklosporínu. Kontrolovaná štúdia účinku súbežného podávania ezetimibu na expozíciu cyklosporínu u pacientov po transplantácii obličky sa nevykonala. Súbežné podávanie Cornusanu s cyklosporínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Fibráty

Súbežné podávanie fenofibrátu alebo gemfibrozilu zvýšilo koncentrácie celkového ezetimibu približne 1,5- a 1,7-násobne v uvedenom poradí. Hoci sa tieto zvýšenia nepovažujú za klinicky významné, súbežné podávanie Cornusanu s gemfibrozilom je kontraindikované a s ostatnými fibrátmi sa neodporúča (pozri časti 4.3 a 4.4).

Simvastatín

Simvastatín je substrátom cytochrómu P450 3A4. Silné inhibítory cytochrómu P450 3A4 zvyšujú riziko myopatie a rabdomyolýzy tým, že zvyšujú plazmatickú koncentráciu inhibítorov HMG-CoA-reduktázy počas liečby simvastatínom. K týmto inhibítormi patrí itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol, erytromycín, klaritromycín, telitromycín, inhibítory HIV proteázy (napr. nelfinavir), boceprevir, telaprevir, nefazodón a lieky obsahujúce kobicistát. Súbežné podávanie itrakonazolu viedlo k viac ako 10-násobnému zvýšeniu expozície kyseline simvastatínovej (aktívny beta-hydroxykyselinový metabolit). Telitromycín spôsobil 11-násobné zvýšenie expozície kyseline simvastatínovej.

Kombinácia s itrakonazolom, ketokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom, inhibítormi HIV proteázy (napr. nelfinavir), boceprevirom, telaprevirom, erytromycínom, klaritromycínom, telitromycínom, nefazodónom a liekmi obsahujúcimi kobicistát ako aj s gemfibrozilom, cyklosporínom a danazolom je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Ak sa liečbe so silnými inhibítormi CYP3A4 (liečivá zvyšujúce AUC približne 5-násobne alebo viac) nie je možné vyhnúť, počas trvania tejto liečby musí byť liečba Cornusanom pozastavená (a má sa zvážiť použitie alternatívneho statínu). Opatrnosť je potrebná pri kombinovaní Cornusanu s niektorými inými menej silnými inhibítormi CYP3A4: flukonazolom, verapamilom alebo diltiazemom (pozri časti 4.2 a 4.4).

Tikagrelor

Pri súbežnom podávaní simvastatínu a tikagreloru sa C_{max} simvastatínu zvýšilo o 81 % a AUC o 56 %, C_{max} kyseliny simvastatínovej sa zvýšilo o 64 % a AUC o 52 %, v niektorých jednotlivých prípadoch boli zvýšenia 2- až 3-násobné. Súbežné podávanie tikagreloru so simvastatínom v dávkach vyšších ako 40 mg denne môže spôsobiť nežiaduce reakcie simvastatínu a potenciálny prínos tejto kombinácie

je potrebné zvážiť. Simvastatín nemal žiadny vplyv na hladiny tikagreloru v plazme. Súbežné použitie tikagreloru so simvastatínom v dávkach vyšších ako 40 mg sa neodporúča.

Flukonazol

V súvislosti so súbežným podaním simvastatínu a flukonazolu boli hlásené zriedkavé prípady rabdomyolýzy (pozri časť 4.4).

Cyklosporín

Riziko myopatie/rabdomyolýzy je zvýšené pri súbežnom podávaní cyklosporínu s ezetimibom/simvastatínom; preto je užívanie s cyklosporínom kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4). Hoci mechanizmus nie je celkom objasnený, ukázalo sa, že cyklosporín zvyšuje AUC inhibitorov HMG-CoA-reduktázy. Zvýšenie AUC kyseliny simvastatínovej je pravdepodobne sčasti následkom inhibície CYP3A4 a/alebo OATP1B1.

Danazol

Riziko myopatie a rabdomyolýzy je zvýšené pri súbežnom podávaní danazolu s ezetimibom/simvastatínom; preto je užívanie s danazolom kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.4).

Gemfibrozil

Gemfibrozil zvyšuje AUC kyseliny simvastatínovej 1,9-násobne, pravdepodobne v dôsledku inhibície glukuronidácie a/alebo OATP1B1 (pozri časti 4.3 a 4.4). Súbežné podávanie s gemfibrozilom je kontraindikované.

Kyselina fusidová

Pri súbežnom podávaní kyseliny fusidovej systémovo so statínmi môže byť zvýšené riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy. Mechanizmus tejto interakcie (či je farmakodynamický alebo farmakokinetický, alebo oboje) nie je ešte známy. U pacientov užívajúcich túto kombináciu boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych prípadov). Súbežné podávanie tejto kombinácie môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám oboch liečiv.

Ak je systémová liečba kyselinou fusidovou nevyhnutná, liečba Cornusanom sa má prerušiť po dobu liečby kyselinou fusidovou. **Pozri tiež časť 4.4.**

Amiodarón

Pri súbežnom podávaní amiodarónu so simvastatínom je zvýšené riziko myopatie a rabdomyolýzy (pozri časť 4.4). V klinickom skúšaní bola myopatia hlásená u 6 % pacientov, ktorí dostávali 80 mg simvastatínu a amiodarón. U pacientov dostávajúcich súbežnú liečbu amiodarónom nemá preto dávka Cornusanu prekročiť 10 mg/20 mg denne.

Blokátory kalciového kanála

- *Verapamil*: Súbežným užívaním verapamilu so simvastatínom 40 mg alebo 80 mg sa zvyšuje riziko myopatie a rabdomyolýzy (pozri časť 4.4). Vo farmakokinetickej štúdií viedlo súbežné podávanie simvastatínu s verapamilom k 2,3-násobnému zvýšeniu v expozícii kyseliny simvastatínovej, pravdepodobne čiastočne v dôsledku inhibície CYP3A4. Preto u pacientov, ktorí dostávajú súbežnú liečbu verapamilom nemá dávka Cornusanu prekročiť 10 mg/20 mg denne.
- *Diltiazem*: Súbežným užívaním diltiazemu so simvastatínom 80 mg sa zvyšuje riziko myopatie a rabdomyolýzy (pozri časť 4.4). Vo farmakokinetickej štúdií spôsobilo súbežné podávanie diltiazemu so simvastatínom 2,7-násobné zvýšenie expozície kyseliny simvastatínovej, pravdepodobne v dôsledku inhibície CYP3A4. Preto u pacientov, ktorí dostávajú súbežnú liečbu diltiazemom nemá dávka Cornusanu prekročiť 10 mg/20 mg denne.
- *Amlodipín*: Pacienti na amlodipíne liečení súbežne simvastatínom majú zvýšené riziko myopatie. Vo farmakokinetickej štúdií spôsobilo súbežné podávanie amlodipínu 1,6-násobné zvýšenie expozície kyseliny simvastatínovej. Preto u pacientov, ktorí dostávajú súbežnú liečbu amlodipínom nemá dávka Cornusanu prekročiť 10 mg/20 mg denne.

Lomitapid

Pri súbežnom podávaní lomitapidu so simvastatínom môže byť zvýšené riziko myopatie a rabdomyolýzy (pozri časti 4.3 a 4.4). Preto u pacientov s HoFH pri súbežnej liečbe lomitapidom nesmie dávka ezetimibu/simvastatínu prekročiť 10 mg/40 mg denne.

Stredne silné inhibítory CYP3A4

Pacienti užívajúci iné lieky, ktoré sa označujú ako lieky so stredne silným inhibičným účinkom na CYP3A4, súbežne s ezetimibom/simvastatínom, najmä vyššími dávkami ezetimibu/simvastatínu, môžu mať zvýšené riziko myopatie (pozri časť 4.4).

Inhibítory transportného proteínu OATP1B1

Kyselina simvastatínová je substrátom transportného proteínu OATP1B1. Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi transportného proteínu OATP1B1 môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám kyseliny simvastatínovej a k zvýšenému riziku myopatie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Inhibítory proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP)

Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi BCRP, vrátane liekov obsahujúcich elbasvir alebo grazoprevir, môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám simvastatínu a k zvýšenému riziku myopatie (pozri časti 4.2 a 4.4).

Grapefruitový džús

Grapefruitový džús inhibuje cytochróm P450 3A4. Súbežné požitie veľkého množstva (viac ako 1 liter denne) grapefruitového džúsu a simvastatínu viedlo k 7-násobnému zvýšeniu expozície kyseline simvastatínovej. Požitie 240 ml grapefruitového džúsu ráno a podanie simvastatínu večer viedlo tiež k 1,9-násobnému zvýšeniu. Preto sa treba konzumácii grapefruitového džúsu počas liečby Cornusanom vyhnúť.

Kolchicín

Pri súbežnom podaní kolchicínu a simvastatínu sa vyskytli hlásenia myopatie a rabdomyolýzy u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Odporúča sa, aby boli pacienti užívajúci takúto kombináciu pozorne klinicky sledovaní.

Rifampicín

Pretože rifampicín je silný induktor CYP3A4, u pacientov podstupujúcich dlhodobú liečbu rifampicínom (napr. liečba tuberkulózy) môže dôjsť k strate účinnosti simvastatínu. Vo farmakokinetickej štúdiu u zdravých dobrovoľníkov bola plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie (AUC) pre kyselinu simvastatínovú pri súbežnom podávaní s rifampicínom znížená o 93 %.

Niacín

Pri súbežnom podaní simvastatínu a niacínu v dávkach upravujúcich lipidy (≥ 1 g/deň) boli pozorované prípady myopatie a rabdomyolýzy (pozri časť 4.4).

Daptomycín

Riziko myopatie a/alebo rabdomyolýzy sa môže zvýšiť súbežným podávaním inhibítorov HMG-CoA-reduktázy (napr. simvastatínu a ezetimibu/simvastatínu) a daptomycínu (pozri časť 4.4).

Účinky ezetimibu/simvastatínu na farmakokinetiku iných liekov

Ezetimib

V predklinických štúdiách sa zistilo, že ezetimib neindukuje enzýmy cytochrómu P450, ktoré metabolizujú liečivá. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie medzi ezetimibom a liečivami, o ktorých je známe, že sú metabolizované cytochrómami P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 a 3A4 alebo N-acetyltransferázou.

Antikoagulanciá

V skúšaní, ktorého sa zúčastnilo dvanásť zdravých dospelých mužov, nemalo súbežné podávanie ezetimibu (10 mg jedenkrát denne) významný účinok na biologickú dostupnosť warfarínu

a protrombínový čas. Po uvedení lieku na trh sa však vyskytli hlásenia o zvýšení INR u pacientov, ktorým bol ezetimib pridaný k warfarínu alebo k fluindiónu. Ak sa Cornusan pridáva k warfarínu, k inému kumarínovému antikoagulantu alebo k fluindiónu, má sa primerane monitorovať INR (pozri časť 4.4).

Simvastatín

Simvastatín nemá inhibičný účinok na cytochróm P450 3A4. Preto sa neočakáva, že simvastatín ovplyvní plazmatické koncentrácie liečiv metabolizovaných cytochrómom P450 3A4.

Perorálne antikoagulanciá

V 2 klinických štúdiách, jednej u zdravých dobrovoľníkov a druhej u pacientov s hypercholesterolémiou, simvastatín 20 – 40 mg/deň mierne potencoval účinok kumarínových antikoagulancií: protrombínový čas vyjadrený INR sa zvýšil z východiskovej hodnoty 1,7 na 1,8 v štúdiu u dobrovoľníkov a z 2,6 na 3,4 v štúdiu u pacientov. Boli hlásené veľmi zriedkavé prípady zvýšenia INR. U pacientov užívajúcich kumarínové antikoagulanciá sa má protrombínový čas stanoviť pred začiatkom liečby Cornusanom, a potom dostatočne často na začiatku liečby, aby bolo isté, že nedochádza k významnej zmene protrombínového času. Po preukázaní stabilného protrombínového času môže byť protrombínový čas monitorovaný v intervaloch obvykle odporúčaných pre pacientov liečených kumarínovými antikoagulanciami. Ak sa dávkovanie Cornusanu zmení alebo preruší, je potrebné zopakovať rovnaký postup. U pacientov, ktorí neužívali antikoagulanciá, nebola liečba simvastatínom spojená s krvácaním alebo so zmenami v protrombínovom čase.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Ateroskleróza je chronický proces a bežné prerušenie užívania liekov znižujúcich lipidy počas gravidity by malo mať len malý vplyv na dlhodobé riziko spojené s primárnou hypercholesterolémiou.

Cornusan

Cornusan je kontraindikovaný počas gravidity. K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o použití ezetimibu/simvastatínu počas gravidity. Štúdie kombinovanej liečby na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Simvastatín

Bezpečnosť simvastatínu u gravidných žien nebola stanovená. U gravidných žien sa neuskutočnili žiadne kontrolované klinické skúšania so simvastatínom. Zriedkavo boli hlásené kongenitálne anomálie po intrauterinnej expozícii inhibítorom HMG-CoA-reduktázy. V analýze približne 200 prospektívne sledovaných gravidít exponovaných počas prvého trimestra simvastatínu alebo inému blízko príbuznému inhibítoru HMG-CoA-reduktázy bola však incidencia kongenitálnych anomálií porovnateľná s incidenciou v bežnej populácii. Tento počet gravidít bol štatisticky dostatočný na vylúčenie 2,5-násobného alebo väčšieho nárastu kongenitálnych anomálií nad incidenciu v celkovej populácii.

Hoci nie je dokázané, že sa incidencia kongenitálnych anomálií u potomkov pacientok užívajúcich simvastatín alebo iný blízko príbuzný inhibítor HMG-CoA-reduktázy líši od incidencie pozorovanej v bežnej populácii, liečba nastávajúcich matiek simvastatínom môže u plodu znížiť hladiny mevalonátu, ktorý je prekursorom biosyntézy cholesterolu. Z tohto dôvodu sa Cornusan nesmie používať u žien, ktoré sú tehotné, pokúšajú sa otehotnieť alebo predpokladajú, že sú tehotné. Liečba Cornusanom sa musí prerušiť počas trvania gravidity alebo kým sa nepotvrdí, že žena nie je tehotná (pozri časť 4.3.).

Ezetimib

K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o použití ezetimibu počas gravidity.

Dojčenie

Cornusan je počas dojčenia kontraindikovaný. Štúdie na potkanoch preukázali, že ezetimib sa vylučuje do materského mlieka. Nie je známe, či sa liečivá z Cornusanu vylučujú do ľudského materského mlieka. (Pozri časť 4.3.)

FertilitaEzetimib

K dispozícii nie sú žiadne údaje z klinického skúšania účinkov ezetimibu na fertilitu u ľudí. Ezetimib nemal žiadny účinok na fertilitu samcov alebo samíc potkana (pozri časť 5.3).

Simvastatín

K dispozícii nie sú žiadne údaje z klinického skúšania účinkov simvastatínu na fertilitu u ľudí. Simvastatín nemal žiadny účinok na fertilitu samcov a samíc potkana (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov však treba brať do úvahy, že bol hlásený závrat.

4.8 Nežiaduce účinky

Súbežné podávanie ezetimibu a simvastatínu bolo hodnotené z hľadiska bezpečnosti u približne 12 000 pacientov v klinických skúšaníach.

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli pozorované v klinických štúdiách s ezetimibom/simvastatínom u pacientov liečených ezetimibom/simvastatínom (n = 2 404) a s vyššou incidenciou ako pri placebe (n = 1 340), u pacientov liečených ezetimibom/simvastatínom (n = 9 595) a s vyššou incidenciou ako pri samostatne podávaných statínoch (n = 8 883) v klinických štúdiách s ezetimibom alebo simvastatínom a/alebo hlásené po uvedení lieku na trh pri užívaní ezetimibu/simvastatínu alebo ezetimibu alebo simvastatínu. Tieto reakcie sú uvedené v tabuľke 1 podľa triedy orgánových systémov a frekvencie.

Frekvencie nežiaducich udalostí sú zoradené nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) zahŕňajúce jednotlivé hlásenia a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	
neznáme	trombocytopenia; anémia
Poruchy imunitného systému	
veľmi zriedkavé	anafylaxia
neznáme	precitlivosť
Poruchy metabolizmu a výživy	
neznáme	zníženie chuti do jedla
Psychické poruchy	
menej časté	porucha spánku; insomnia
neznáme	depresia
Poruchy nervového systému	
menej časté	závrat; bolesť hlavy; parestézia
neznáme	periférna neuropatia; porucha pamäti; myasténia gravis
Poruchy oka	
zriedkavé	rozmazané videnie; zhoršenie zraku
neznáme	očná myasténia

Poruchy ciev	
neznáme	nával tepla; hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
neznáme	kašeľ; dyspnoe; intersticiálne ochorenie pľúc (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
menej časté	bolesť brucha; abdominálny diskomfort; bolesť v hornej časti brucha; dyspepsia; nadúvanie; nevoľnosť; vracanie; abdominálna distenzia; hnačka; sucho v ústach; gastroezofágová refluxná choroba
neznáme	zápcha; pankreatitída; gastritída
Poruchy pečene a žlčových ciest	
neznáme	hepatitída/zltačka; fatálne a nefatálne hepatálne zlyhanie; cholelitiáza; cholecystitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
menej časté	pruritus; vyrážka; urtikária
veľmi zriedkavé	lichenoidné liekové vyrážky
neznáme	alopécia; multiformný erytém; angioedém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
časté	myalgia
menej časté	artralgia; svalové spazmy; svalová slabosť; muskuloskeletárny diskomfort; bolesť krku; bolesť v končatine; bolesť chrbta; muskuloskeletárna bolesť
veľmi zriedkavé	pretrhnutie svalu
neznáme	svalové kŕče; myopatia* (vrátane myozitídy); rabdomyolýza s akútnym renálnym zlyhaním alebo bez neho (pozri časť 4.4); tendinopatia, niekedy komplikovaná ruptúrou; nekrotizujúca myopatia sprostredkovaná imunitným systémom (IMNM)**
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
veľmi zriedkavé	gynekomastia
neznáme	erektilná dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
menej časté	asténia; bolesť na hrudi; únava; malátnosť, periférny edém
neznáme	bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
časté	zvýšenie ALT a/alebo AST; zvýšenie CK v krvi
menej časté	zvýšenie bilirubínu v krvi; zvýšenie kyseliny močovej v krvi; zvýšenie gamaglutamyltransferázy; zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru (international normalized ratio); prítomnosť bielkoviny v moči; zníženie hmotnosti
neznáme	zvýšenie hladiny alkalickej fosfatázy; abnormálne výsledky funkčných vyšetrení pečene

* V klinickom skúšaní sa u pacientov liečených simvastatínom 80 mg/deň v porovnaní s pacientmi liečenými 20 mg/deň vyskytovala myopatia často (1,0 % oproti 0,02 %, v uvedenom poradí) (pozri časti 4.4 a 4.5).

**Veľmi zriedkavo sa počas liečby alebo po liečbe niektorými statínmi hlásila nekrotizujúca myopatia sprostredkovaná imunitným systémom (IMNM), autoimunitná myopatia. IMNM je klinicky

charakterizovaná: pretrvávajúcou slabosťou proximálneho svalstva a zvýšenou hladinou kreatínkinázy v sére, ktoré pretrvávajú napriek prerušeniu liečby statínmi; biopsiou svalu, ktorá preukazuje nekrotizujúcu myopatiu bez výrazného zápalu; zlepšením vplyvom imunosupresívnych liekov (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

V štúdií zahŕňajúcej dospelých pacientov (vo veku 10 až 17 rokov) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (n = 248) sa zvýšenia ALT a/alebo AST (≥ 3 -násobok HHN, konsekutívne) pozorovali u 3 % pacientov (4 pacienti) v skupine s ezetimibom/simvastatínom v porovnaní s 2 % (2 pacienti) v skupine so simvastatínom v monoterapii; pre zvýšenie CK (≥ 10 -násobok HHN) boli hodnoty v skupine s ezetimibom/simvastatínom 2 % (2 pacienti) a v skupine so simvastatínom v monoterapii 0 %. Neboli hlásené žiadne prípady myopatie.

Toto skúšanie nebolo vhodné na porovnanie zriedkavých nežiaducich liekových reakcií.

Pacienti s koronárnou chorobou srdca a príhodou AKS v anamnéze

V štúdií IMPROVE-IT (pozri časť 5.1) zahŕňajúcej 18 144 pacientov liečených ezetimibom/simvastatínom v dávke 10 mg/40 mg (n = 9 067, z ktorých 6 % bolo vytitrovaných na ezetimib/simvastatín 10 mg/80 mg) alebo simvastatínom 40 mg (n = 9 077, z ktorých 27 % bolo vytitrovaných na simvastatín 80 mg), boli bezpečnostné profily počas mediánu sledovaného obdobia 6,0 rokov podobné. Miery prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich účinkov boli 10,6 % u pacientov liečených ezetimibom/simvastatínom a 10,1 % u pacientov liečených simvastatínom. Incidencia myopatie bola u pacientov liečených ezetimibom/simvastatínom 0,2 % a u pacientov liečených simvastatínom 0,1 %, pričom myopatia bola definovaná ako nevysvetliteľná svalová slabosť alebo bolesť s hladinou CK v sére $\geq 10 \times$ HHN alebo 2 konsekutívne pozorovania hladiny CK ≥ 5 a $< 10 \times$ HHN. Incidencia rabdomyolýzy bola pri ezetimibe/simvastatíne 0,1 % a pri simvastatíne 0,2 %, pričom rabdomyolýza bola definovaná ako nevysvetliteľná svalová slabosť alebo bolesť s hladinou CK v sére $\geq 10 \times$ HHN s dôkazom poškodenia obličiek, $\geq 5 \times$ HHN a $< 10 \times$ HHN počas 2 konsekutívnych udalostí s dôkazom poškodenia obličiek alebo hladinou CK $\geq 10 000$ IU/l bez dôkazu poškodenia obličiek. Incidencia konsekutívnych zvýšení transamináz ($\geq 3 \times$ HHN) bola 2,5 % pri ezetimibe/simvastatíne a 2,3 % pri simvastatíne (pozri časť 4.4). Nežiaduce účinky súvisiace so žľazami boli hlásené u 3,1 % pacientov s ezetimibom/simvastatínom oproti 3,5 % pacientov so simvastatínom. Incidencia hospitalizácií z dôvodu cholecystektómie bola v oboch liečebných skupinách 1,5 %. Rakovina (definovaná ako akákoľvek nová malignita) bola počas skúšania diagnostikovaná u 9,4 % pacientov s ezetimibom/simvastatínom oproti 9,5 % pacientov so simvastatínom.

Pacienti s chronickým ochorením obličiek

V štúdií Study of Heart and Renal Protection (SHARP) (pozri časť 5.1) zahŕňajúcej viac ako 9 000 pacientov liečených ezetimibom/simvastatínom v dávke 10 mg/20 mg denne (n = 4 650) alebo placebo (n = 4 620) boli bezpečnostné profily počas mediánu sledovaného obdobia 4,9 rokov porovnateľné. V tomto skúšaní sa zaznamenávali len závažné nežiaduce udalosti a prerušenia liečby z dôvodu akýchkoľvek nežiaducich udalostí. Miery prerušenia liečby z dôvodu nežiaducich udalostí boli porovnateľné (10,4 % u pacientov liečených ezetimibom/simvastatínom, 9,8 % u pacientov, ktorí dostávali placebo). Incidencia myopatie/rabdomyolýzy bola u pacientov liečených ezetimibom/simvastatínom 0,2 % a u pacientov, ktorí dostávali placebo 0,1 %. Konsekutívne zvýšenia transamináz (> 3 -násobok HHN) sa objavili u 0,7 % pacientov liečených ezetimibom/simvastatínom v porovnaní s 0,6 % pacientov, ktorí dostávali placebo. (Pozri časť 4.4). V tomto skúšaní sa neobjavili žiadne štatisticky významné zvýšenia incidencie vopred stanovených nežiaducich udalostí vrátane rakoviny (9,4 % pri ezetimibe/simvastatíne, 9,5 % pri placebe), hepatitídy, cholecystektómie alebo komplikácií žlčových kameňov alebo pankreatitídy.

Výsledky laboratórnych vyšetrení

V skúšaniach súbežného podávania bola incidencia klinicky významných zvýšení hladín sérových transamináz (ALT a/alebo AST ≥ 3 -násobok HHN, konsekutívne) 1,7 % u pacientov liečených ezetimibom/simvastatínom. Tieto zvýšenia boli vo všeobecnosti asymptomatické, neboli spojené

s cholestázou a vrátili sa na východiskovú hodnotu po prerušení liečby alebo pri jej pokračovaní (pozri časť 4.4).

Klinicky významné zvýšenia CK (≥ 10 -násobok HHN) sa pozorovali u 0,2 % pacientov liečených ezetimibom/simvastatínom.

Skúsenosti po uvedení lieku na trh

Zriedkavo bol hlásený zrejmy hypersenzitívny syndróm, ktorý zahŕňal niektoré z nasledujúcich prejavov: angioedém, syndróm podobný lupusu, reumatickú polymyalgiu, dermatomyozitídu, vaskulitídu, trombocytopéniu, eozinofíliu, zvýšenú sedimentáciu erytrocytov, artritídu a artralgiu, urtikáriu, fotosenzitívnu reakciu, pyrexiu, začervenanie, dyspnoe a celkový pocit choroby.

Pri statínoch vrátane simvastatínu bolo hlásené zvýšenie HbA1c a sérových hladín glukózy nalačno.

Po uvedení lieku na trh boli v súvislosti s použitím statínov vrátane simvastatínu zaznamenané zriedkavé hlásenia poškodenia kognitívnych funkcií (napr. strata pamäti, zábudlivosť, amnézia, poruchy pamäti, zmätenosť). Hlásenia nie sú vo všeobecnosti závažné a po prerušení liečby statínmi sú reverzibilné s variabilným časom vzniku (1 deň až roky) a vymiznutia symptómov (medián 3 týždne).

Nasledujúce ďalšie nežiaduce udalosti boli hlásené v súvislosti s niektorými statínmi:

- poruchy spánku, vrátane nočných môr,
- sexuálna dysfunkcia,
- diabetes mellitus: frekvencia bude závisieť od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glykémia nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia v anamnéze).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie **na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Ezetimib/simvastatín

V prípade predávkovania treba vykonať symptomatické a podporné opatrenia. Súbežné podávanie ezetimibu (1 000 mg/kg) a simvastatínu (1 000 mg/kg) bolo dobre tolerované v štúdiách akútnej perorálnej toxicity na myšiach a potkanoch. U týchto zvierat sa nepozorovali žiadne klinické náznaky toxicity. Odhadovaná perorálna LD₅₀ pre oba druhy bola ezetimib ≥ 1 000 mg/kg/simvastatín ≥ 1 000 mg/kg.

Ezetimib

V klinických štúdiách bolo podávanie ezetimibu 50 mg/deň 15 zdravým osobám až po dobu 14 dní alebo 40 mg/deň 18 pacientom s primárnou hypercholesterolémiou až po dobu 56 dní vo všeobecnosti dobre tolerované. Bolo hlásených niekoľko prípadov predávkovania; väčšina nebola spojená s nežiaducimi účinkami. Hlásené nežiaduce účinky neboli závažné. U zvierat sa nepozorovala žiadna toxicita po jednorazových perorálnych dávkach 5 000 mg/kg ezetimibu u potkanov a myší a 3 000 mg/kg u psov.

Simvastatín

Bolo hlásených niekoľko prípadov predávkovania; maximálna užitá dávka bola 3,6 g. Všetci pacienti sa zotavili bez následkov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypolipidemiká, inhibítory HMG-CoA-reduktázy v kombinácii s inými hypolipidemikami, ATC kód: C10BA02

Ezetimib/simvastatín je liek znižujúci lipidy, ktorý selektívne inhibuje črevnú absorpciu cholesterolu a príbuzných rastlinných sterolov a inhibuje endogénnu syntézu cholesterolu.

Mechanizmus účinku

Ezetimib/simvastatín

Plazmatický cholesterol pochádza z črevnej absorpcie a endogénnej syntézy. Cornusan obsahuje ezetimib a simvastatín, 2 liečivá znižujúce lipidy s komplementárnymi mechanizmami účinku. Ezetimib/simvastatín znižuje zvýšený celkový cholesterol (celkový-C), LDL-C, apolipoproteín B (Apo B), triacylglyceroly (TG) a cholesterol bez lipoproteínov s vysokou hustotou (non-HDL-C) a zvyšuje cholesterol lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL-C) duálnou inhibíciou absorpcie a syntézy cholesterolu.

Ezetimib

Ezetimib inhibuje črevnú absorpciu cholesterolu. Ezetimib je perorálne aktívny a má mechanizmus účinku, ktorý sa líši od iných skupín liečiv znižujúcich cholesterol (napr. statíny, adsorbenty žlčových kyselín [živice], deriváty kyseliny fibrovej a rastlinné stanoly). Molekulovým cieľom ezetimibu je sterolový transportér Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ktorý je zodpovedný za intestinálne vychytávanie cholesterolu a fytoosterolov.

Ezetimib sa lokalizuje na kefkovitý lem tenkého čreva a inhibuje absorpciu cholesterolu, čo vedie k zníženému dodaniu črevného cholesterolu do pečene; statíny znižujú syntézu cholesterolu v pečeni a spoločne tieto odlišné mechanizmy zabezpečujú komplementárnu redukciu cholesterolu.

V 2-týždňovej klinickej štúdiu u 18 pacientov s hypercholesterolémiou ezetimib inhiboval črevnú absorpciu cholesterolu o 54 % v porovnaní s placebom.

Na určenie selektivity ezetimibu na inhibíciu absorpcie cholesterolu sa vykonala séria predklinických štúdií. Ezetimib inhiboval absorpciu [¹⁴C]-cholesterolu bez účinku na absorpciu triacylglycerolov, mastných kyselín, žlčových kyselín, progesterónu, etinylestradiolu alebo v tukoch rozpustných vitamínov A a D.

Simvastatín

Po perorálnom užití je simvastatín, ktorý je inaktívny laktón, hydrolyzovaný v pečeni na príslušnú aktívnu formu, β-hydroxykyselinu, ktorá má silnú inhibičnú aktivitu na HMG-CoA-reduktázu (3-hydroxy-3-metylglutaryl CoA-reduktázu). Tento enzým katalyzuje premenu HMG-CoA na mevalonát, začiatkový a rýchlosť limitujúci krok v biosyntéze cholesterolu.

Zistilo sa, že simvastatín znižuje normálne, aj zvýšené koncentrácie LDL-C. LDL je tvorený z lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (VLDL) a je katabolizovaný prevažne prostredníctvom LDL receptorov s vysokou afinitou. Mechanizmus LDL-znižujúceho účinku simvastatínu môže zahŕňať zníženie koncentrácie VLDL-cholesterolu (VLDL-C) aj indukciu LDL receptoru, čo vedie k zníženej tvorbe a zvýšenému katabolizmu LDL-C. Počas liečby simvastatínom výrazne klesá aj hladina apolipoproteínu B. Okrem toho simvastatín mierne zvyšuje HDL-C a znižuje plazmatické koncentrácie TG. Výsledkom týchto zmien je zníženie pomerov celkového cholesterolu k HDL-C a LDL-C k HDL-C.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V kontrolovaných klinických štúdiách ezetimib/simvastatín signifikantne znížil celkový cholesterol, LDL-C, Apo B, TG a non-HDL-C a zvýšil HDL-C u pacientov s hypercholesterolémiou.

Prevenia kardiovaskulárnych príhod

Preukázalo sa, že ezetimib/simvastatín znižuje veľké vaskulárne príhody u pacientov s koronárnou chorobou srdca a príhodou AKS v anamnéze.

IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) bolo multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené skúšanie s aktívnym komparátorom, zahŕňajúce 18 144 pacientov zaradených v priebehu 10 dní od hospitalizácie z dôvodu akútneho koronárneho syndrómu (AKS, buď akútny infarkt myokardu [IM] alebo nestabilná angína pectoris [NAP]). Pacienti mali v čase AKS LDL-C ≤ 125 mg/dl ($\leq 3,2$ mmol/l), ak neužívali liečbu na zníženie tukov alebo ≤ 100 mg/dl ($\leq 2,6$ mmol/l), ak užívali liečbu na zníženie tukov. Všetci pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na užívanie ezetimibu/simvastatínu v dávke 10 mg/40 mg (n = 9 067) alebo simvastatínu 40 mg (n = 9 077) a boli sledovaní počas mediánu 6,0 rokov.

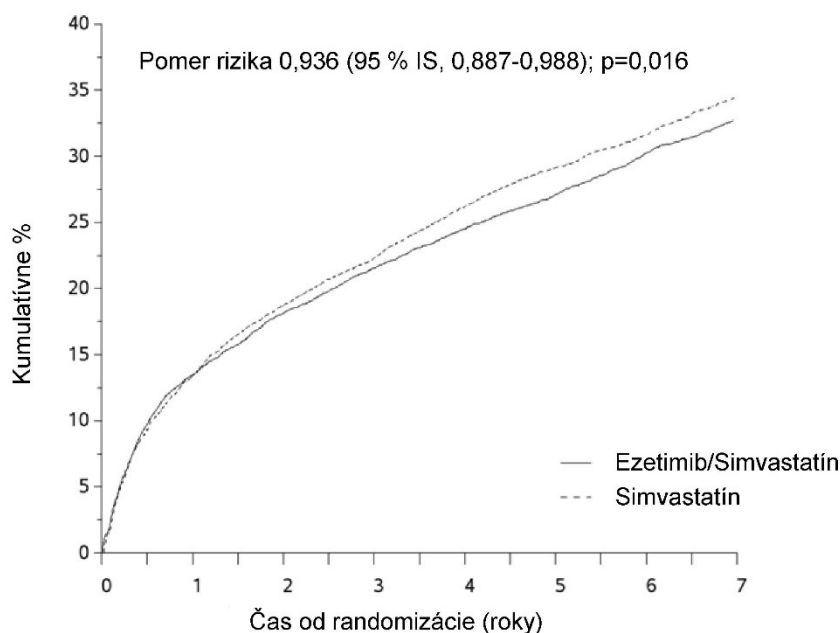
Priemerný vek pacientov bol 63,6 rokov; 76 % bolo mužov, 84 % pacientov bielej rasy a 27 % diabetikov. Priemerná hodnota LDL-C v čase príhody spĺňajúcej podmienky na zaradenie do štúdie bola 80 mg/dl (2,1 mmol/l) u pacientov užívajúcich liečbu na zníženie tukov (n = 6 390) a 101 mg/dl (2,6 mmol/l) u pacientov, ktorí v minulosti neužívali liečbu na zníženie tukov (n = 11 594). Pred hospitalizáciou z dôvodu príhody AKS spĺňajúcej podmienky na zaradenie do štúdie bolo 34 % pacientov na liečbe statínom. U pacientov pokračujúcich v liečbe bola po 1 roku priemerná LDL-C 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) v skupine s ezetimibom/simvastatínom a 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) v skupine so simvastatínom v monoterapii. Hodnoty lipidov sa vo všeobecnosti určovali pre pacientov, ktorí pokračovali v skúšanej liečbe.

Primárny cieľový ukazovateľ bol zložený ukazovateľ zahŕňajúci úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, veľkú koronárnu príhodu (MCE [major coronary events], definovanú ako nefatálny infarkt myokardu, dokumentovaná nestabilná angína pectoris vyžadujúca hospitalizáciu alebo akýkoľvek koronárny revaskularizačný výkon, ktorý sa uskutočnil aspoň 30 dní po randomizovanom priradení liečby) a nefatálnej cievnnej mozgovej príhody. Štúdia preukázala, že liečba ezetimibom/simvastatínom poskytla dodatočný prínos pri znižovaní primárneho cieľového ukazovateľa zloženého z kardiovaskulárneho úmrtia, MCE a nefatálnej cievnnej mozgovej príhody v porovnaní so samotným simvastatínom (zníženie relatívneho rizika 6,4 %, p = 0,016). Primárny cieľový ukazovateľ sa vyskytol u 2 572 z 9 067 pacientov (pravdepodobnosť výskytu za 7 rokov podľa Kaplanovej-Meierovej metódy [KM] bola 32,72 %) v skupine užívajúcej ezetimib/simvastatín a u 2 742 z 9 077 pacientov (pravdepodobnosť výskytu za 7 rokov bola podľa KM metódy 34,67 %) v skupine užívajúcej samotný simvastatín. (Pozri obrázok 1 a tabuľku 2). Celková úmrtnosť sa v tejto vysoko rizikovej skupine nezmenila (pozri tabuľku 2).

Pre všetky typy cievnnej mozgovej príhody sa pozoroval celkový prínos, avšak v skupine užívajúcej ezetimib/simvastatínom sa pozoroval nesignifikančný nárast hemoragickej cievnnej mozgovej príhody v porovnaní so skupinou so samotným simvastatínom (pozri tabuľku 2). Riziko hemoragickej cievnnej mozgovej príhody pri podávaní ezetimibu súbežne s účinnejšími statínmi sa v dlhodobých štúdiách nehodnotilo.

Účinok liečby ezetimibom/simvastatínom bol vo všeobecnosti zhodný s celkovými výsledkami medzi mnohými podskupinami zahŕňajúcimi pohlavie, vek, rasu, diabetes mellitus v anamnéze, východiskové hladiny lipidov, predchádzajúcu liečbu statínom, predchádzajúcu cievnou mozgovou príhodou a hypertenziu.

Obrázok 1: Účinok ezetimibu/simvastatínu na primárny zložený cieľový ukazovateľ úmrtia z kardiovaskulárnych príčin, veľkej koronárnej príhody alebo nefatálnej cievnej mozgovej príhody



Osoby s rizikom	0	1	2	3	4	5	6	7
Ezetimib/Simvastatín	9 067	7 371	6 801	6 375	5 839	4 284	3 301	1 906
Simvastatín	9 077	7 455	6 799	6 327	5 729	4 206	3 284	1 857

Tabuľka 2
Veľké kardiovaskulárne príhody podľa liečebnej skupiny u všetkých randomizovaných pacientov v štúdiu IMPROVE-IT

<u>Výsledok</u>	ezetimib/simvastatín 10 mg/40 mg ^a (N = 9 067)		simvastatín 40 mg ^b (N = 9 077)		Pomer rizika (95 % IS)	Hodnota p
	n	K-M (%) ^c	n	K-M (%) ^c		
Primárny zložený cieľový ukazovateľ účinnosti (KV úmrtie, veľké koronárne príhody a nefatálna cievna mozgová príhoda)	2 572	32,72	2 742	34,67	0,936 (0,887 – 0,988)	0,016
Sekundárny zložený cieľový ukazovateľ účinnosti Úmrtie z dôvodu KCHS, nefatálny IM, urgentná koronárna revaskularizácia po 30 dňoch	1 322	17,52	1 448	18,88	0,912 (0,847 – 0,983)	0,016
MCE, nefatálna cievna mozgová príhoda, úmrtie (všetky príčiny)	3 089	38,65	3 246	40,25	0,948 (0,903 – 0,996)	0,035
KV úmrtie, nefatálny IM, nestabilná angína pectoris vyžadujúca hospitalizáciu, akákoľvek revaskularizácia, nefatálna cievna mozgová príhoda	2 716	34,49	2 869	36,20	0,945 (0,897 – 0,996)	0,035

Výsledok	ezetimib/simvastatín 10 mg/40 mg ^a (N = 9 067)		simvastatín 40 mg ^b (N = 9 077)		Pomer rizika (95 % IS)	Hodnota p
	n	K-M (%) ^c	n	K-M (%) ^c		
	Zložky primárneho zloženého cieľového ukazovateľa a vybrané cieľové ukazovatele účinnosti (prvý výskyt špecifikovanej príhody v akomkoľvek čase)					
Kardiovaskulárne úmrtie	537	6,89	538	6,84	1,000 (0,887 – 1,127)	0,997
Veľká koronárna príhoda:						
Nefatálny IM	945	12,77	1 083	14,41	0,871 (0,798 – 0,950)	0,002
Nestabilná angína pectoris vyžadujúca hospitalizáciu	156	2,06	148	1,92	1,059 (0,846 – 1,326)	0,618
Koronárna revaskularizácia po 30 dňoch	1 690	21,84	1 793	23,36	0,947 (0,886 – 1,012)	0,107
Nefatálna cievna mozgová príhoda	245	3,49	305	4,24	0,802 (0,678 – 0,949)	0,010
IM (fatálny a nefatálny)	977	13,13	1 118	14,82	0,872 (0,800 – 0,950)	0,002
Cievna mozgová príhoda (fatálna a nefatálna)	296	4,16	345	4,77	0,857 (0,734 – 1,001)	0,052
Nehemoragická cievna mozgová príhoda ^d	242	3,48	305	4,23	0,793 (0,670 – 0,939)	0,007
Hemoragická cievna mozgová príhoda	59	0,77	43	0,59	1,377 (0,930 – 2,040)	0,110
Úmrtie z akejkoľvek príčiny	1 215	15,36	1 231	15,28	0,989 (0,914 – 1,070)	0,782

^a 6 % bolo vytitrovaných na ezetimib/simvastatín 10/80 mg.

^b 27 % bolo vytitrovaných na simvastatín 80 mg.

^c Kaplanov-Meierov odhad na 7 rokov.

^d Zahŕňa ischemickú cievnu mozgovú príhodu alebo cievnu mozgovú príhodu neurčeného typu.

Primárna hypercholesterolémia

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, 8-týždňovej štúdií bolo 240 pacientov s hypercholesterolémiou, ktorí už dostávali monoterapiu simvastatínom a podľa National Cholesterol Education Program (NCEP) nedosiahli cieľový LDL-C (2,6 až 4,1 mmol/l [100 až 160 mg/dl] v závislosti od vstupných hodnôt), randomizovaných tak, aby k prebiehajúcej liečbe simvastatínom dostávali buď ezetimib 10 mg alebo placebo. Medzi pacientmi liečenými simvastatínom, ktorí pri vstupe do štúdie nemali cieľovú hladinu LDL-C (~80%), signifikantne viac pacientov randomizovaných na ezetimib podávaný súbežne so simvastatínom dosiahlo cieľovú hladinu LDL-C na konci štúdie v porovnaní s pacientmi randomizovanými na placebo podávané súbežne so simvastatínom, 76 % a 21,5 % v uvedenom poradí.

Príslušné zníženia LDL-C pri ezetimibe alebo placebe podávaných súbežne so simvastatínom boli tiež signifikantne rozdielne (27 % alebo 3 %, v uvedenom poradí). Okrem toho ezetimib podávaný súbežne so simvastatínom signifikantne znížil celkový-C, Apo B a TG v porovnaní s placebom podávaným súbežne so simvastatínom.

V multicentrickom, dvojito zaslepenom, 24-týždňovom skúšaní bolo 214 pacientov s diabetom mellitus typu 2 liečených tiazolidindiónmi (rosiglitazón alebo pioglitazón) minimálne 3 mesiace a simvastatínom 20 mg minimálne 6 týždňov s priemerným LDL-C 2,4 mmol/l (93 mg/dl) randomizovaných tak, aby dostávali buď simvastatín 40 mg alebo súbežne podávané účinné zložky ekvivalentné ezetimibu/simvastatínu 10 mg/20 mg. Ezetimib/simvastatín 10 mg/20 mg bol signifikantne účinnejší ako zdvojnásobenie dávky simvastatínu na 40 mg v ďalšom znižovaní LDL-C (-21 % oproti 0 %), celkového-C (-14 % oproti -1 %), Apo B (-14 % oproti -2 %) a non-HDL-C (-

20 % oproti -2 %) nad zníženia pozorované pri simvastatíne 20 mg. Výsledné hodnoty HDL-C a TG medzi týmito 2 terapeutickými skupinami sa signifikantne nelíšili. Výsledky neboli ovplyvnené typom tiazolidíndiónovej liečby.

Účinnosť jednotlivých dávkových síl ezetimibu/simvastatínu (10 mg/10 mg až 10 mg/80 mg/deň) bola preukázaná v multicentrickom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom 12-týždňovom skúšaní, ktoré zahŕňalo všetky dostupné dávky ezetimibu/simvastatínu a všetky relevantné dávky simvastatínu. Pri porovnaní pacientov dostávajúcich všetky dávky ezetimibu/simvastatínu s pacientmi dostávajúcimi všetky dávky simvastatínu sa zistilo, že ezetimib/simvastatín signifikantne znížil celkový-C, LDL-C a TG (pozri tabuľku 3) ako aj Apo B (-42 % oproti -29 %), non-HDL-C (-49 % oproti -34 %) a C-reaktívny proteín (-33 % oproti -9 %). Účinky ezetimibu/simvastatínu na HDL-C boli podobné ako účinky pozorované pri simvastatíne. Ďalšia analýza ukázala, že ezetimib/simvastatín signifikantne zvýšil HDL-C v porovnaní s placebom.

Tabuľka 3
Odpoď na ezetimib/simvastatín u pacientov s primárnou hypercholesterolémiou
(Priemerná^a % zmena oproti východiskovej hodnote bez liečby^b)

Liečba (denná dávka)	N	Celkový-C	LDL-C	HDL-C	TG ^a
Združené údaje (ezetimib/simvastatín všetky dávky) ^c	353	-38	-53	+8	-28
Združené údaje (simvastatín všetky dávky) ^c	349	-26	-38	+8	-15
ezetimib 10 mg	92	-14	-20	+7	-13
placebo	93	+2	+3	+2	-2
ezetimib/simvastatín v dávke					
10 mg/10 mg	87	-32	-46	+9	-21
10 mg/20 mg	86	-37	-51	+8	-31
10 mg/40 mg	89	-39	-55	+9	-32
10 mg/80 mg	91	-43	-61	+6	-28
simvastatín v dávke					
10 mg	81	-21	-31	+5	-4
20 mg	90	-24	-35	+6	-14
40 mg	91	-29	-42	+8	-19
80 mg	87	-32	-46	+11	-26

^a Pre triacylglyceroly medián % zmeny oproti východiskovej hodnote

^b Východisková hodnota – bez liečby hypolipidomikom

^c Súhrnné dávky ezetimibu/simvastatínu (10/10 – 10/80) signifikantne znížili celkový-C, LDL-C a TG v porovnaní so simvastatínom a signifikantne zvýšili HDL-C v porovnaní s placebom.

V podobne usporiadanej štúdií sa výsledky pre všetky lipidové parametre vo všeobecnosti zhodovali. V združenej analýze týchto 2 štúdií bola odpoď lipidov na ezetimib/simvastatín podobná u pacientov s hladinami TG vyššími alebo nižšími než 200 mg/dl.

V multicentrickej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej klinickej štúdií (ENHANCE) bolo 720 pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou randomizovaných na ezetimib 10 mg v kombinácii so simvastatínom 80 mg (n = 357) alebo na simvastatín 80 mg (n = 363) počas 2 rokov. Primárnym cieľom štúdie bolo preskúmať účinok kombinovanej liečby ezetimibom/simvastatínom na hrúbku vrstvy intima-média (intima-media thickness, IMT) krčnej tepny v porovnaní s monoterapiou simvastatínom. Vplyv tohto zástupného markera na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu nie je stále preukázaný.

Primárny cieľový ukazovateľ, zmena priemernej hodnoty IMT všetkých 6 segmentov krčnej tepny meraná ultrazvukom v B móde, sa medzi 2 liečebnými skupinami signifikantne nelíšil ($p = 0,29$). Počas 2-ročného trvania štúdie sa hrúbka vrstvy intima-média zväčšila o 0,0111 mm pri ezetimibe 10 mg v kombinácii so simvastatínom 80 mg (východisková priemerná hodnota karotickej IMT 0,68 mm) a o 0,0058 mm pri samotnom simvastatíne 80 mg (východisková priemerná hodnota karotickej IMT 0,69 mm).

Ezetimib 10 mg v kombinácii so simvastatínom 80 mg znížil LDL-C, celkový-C, Apo B a TG signifikantne viac ako simvastatín 80 mg. Percentuálne zvýšenie HDL-C bolo podobné pre obe liečebné skupiny. Nežiaduce reakcie hlásené pre ezetimib 10 mg v kombinácii so simvastatínom 80 mg boli zhodné s jeho známym bezpečnostným profilom.

Cornusan obsahuje simvastatín. V 2 veľkých placebom kontrolovaných klinických skúšaní, Scandinavian Simvastatin Survival Study (20 – 40 mg, N = 4 444 pacientov) a Heart Protection Study (40 mg, N = 20 536 pacientov), sa hodnotili účinky liečby simvastatínom u pacientov s vysokým rizikom koronárnych príhod v dôsledku existujúcej koronárnej choroby srdca, diabetu, ochorenia periférnych ciev, cievnej mozgovej príhody alebo iného cerebrovaskulárneho ochorenia v anamnéze. Dokázalo sa, že simvastatín znižuje: riziko celkovej mortality znížením úmrtí v dôsledku KCHS, riziko nefatálneho infarktu myokardu a cievnej mozgovej príhody a potrebu koronárnych a nekoronárnych revaskularizačných výkonov.

Štúdia účinnosti ďalších znížení cholesterolu a homocysteínu (The Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH)) hodnotila účinok liečby simvastatínom 80 mg oproti 20 mg (medián sledovania 6,7 rokov) na veľké vaskulárne príhody (MVE, definované ako fatálna KCHS, nefatálny IM, výkon koronárnej revaskularizácie, nefatálna alebo fatálna cievna mozgová príhoda, alebo výkon periférnej revaskularizácie) u 12 064 pacientov s infarktomyokardu v anamnéze. V incidencii veľkých vaskulárnych príhod nebol medzi 2 skupinami signifikantný rozdiel; simvastatín 20 mg ($n = 1 553$; 25,7 %) oproti simvastatínu 80 mg ($n = 1 477$; 24,5 %), RR 0,94, 95 % IS: 0,88 - 1,01. Absolútny rozdiel v LDL-C medzi 2 skupinami počas trvania štúdie bol $0,35 \pm 0,01$ mmol/l. Bezpečnostné profily boli medzi dvoma liečebnými skupinami podobné, okrem toho, že incidencia myopatie bola u pacientov liečených simvastatínom 80 mg približne 1,0 % v porovnaní s 0,02 % u pacientov s 20 mg. Približne polovica z týchto prípadov myopatie sa vyskytla počas prvého roku liečby. Incidencia myopatie počas každého nasledujúceho roku liečby bola približne 0,1 %.

Pediatrická populácia

V multicentrickej, dvojito zaslepenej, kontrolovanej štúdií bolo 142 chlapcov (II. Tannerovo štádium a vyššie) a 106 dievčat jeden rok po menarche vo veku 10 až 17 rokov (priemerný vek 14,2 rokov) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (HeFH) s východiskovými hladinami LDL-C v rozmedzí 4,1 a 10,4 mmol/l randomizovaných buď do skupiny s ezetimibom 10 mg súběžne podávaným so simvastatínom (10, 20 alebo 40 mg) alebo do skupiny so samotným simvastatínom (10, 20 alebo 40 mg) počas 6 týždňov, do skupiny s ezetimibom súběžne podávaným so simvastatínom 40 mg alebo do skupiny so samotným simvastatínom 40 mg počas nasledujúcich 27 týždňov a následne počas 20 týždňov odslepeného súběžného podávania ezetimibu a simvastatínu (10 mg, 20 mg alebo 40 mg).

Ezetimib súběžne podávaný so simvastatínom (všetky sily) v 6. týždni signifikantne znížil hladinu celkového cholesterolu (38 % oproti 26 %), LDL-C (49 % oproti 34 %), Apo B (39 % oproti 27 %) a non-HDL-C (47 % oproti 33 %) v porovnaní so samotným simvastatínom (všetky sily). Výsledky pre TG a HDL-C boli pre 2 liečebné skupiny podobné (-17 % oproti -12 % pre TG a +7 % oproti +6 % pre HDL-C). V 33. týždni boli výsledky zhodné s výsledkami v 6. týždni a signifikantne viac pacientov užívajúcich ezetimib a 40 mg simvastatínu (62 %) dosiahlo ideálne cieľové hodnoty podľa NCEP AAP ($< 2,8$ mmol/l [110 mg/dl]) pre LDL-C v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali 40 mg simvastatínu (25 %). V 53. týždni, na konci odslepeného predĺženia, boli účinky na parametre lipidov zachované.

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu súběžne podávaného so simvastatínom v dávkach nad 40 mg denne neboli študované u pediatrických pacientov vo veku 10 až 17 rokov. Dlhodobá účinnosť liečby

ezetimibom na morbiditu a mortalitu v dospelosti nebola u pacientov mladších ako 17 rokov študovaná.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s ezetimibom/simvastatínom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe hypercholesterolémie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia (HoFH)

Dvojito zaslepená, randomizovaná, 12-týždňová štúdia sa uskutočnila u pacientov s klinickou a/alebo genotypovou diagnózou HoFH. Analyzovali sa údaje podskupiny pacientov ($n = 14$), ktorí dostávali pri vstupe do štúdie simvastatín 40 mg. Zvýšenie dávky simvastatínu zo 40 na 80 mg ($n = 5$) viedlo k zníženiu LDL-C o 13 % oproti východiskovej hodnote pri užívaní simvastatínu 40 mg. Súbežné podanie ezetimibu a simvastatínu ekvivalentné ezetimibu/simvastatínu (10 mg/40 mg a 10 mg/80 mg v kombinácii, $n = 9$) viedlo k zníženiu LDL-C o 23 % oproti východiskovej hodnote pri užívaní simvastatínu 40 mg. U pacientov, ktorým bol podávaný súbežne ezetimib a simvastatín ekvivalentný s ezetimibom/simvastatínom (10 mg/80 mg, $n = 5$) došlo k redukcii LDL-C o 29 % oproti východiskovej hodnote pri užívaní simvastatínu 40 mg.

Prevenia veľkých vaskulárnych príhod pri chronickom ochorení obličiek (CKD)

Štúdia Study of Heart and Renal Protection (SHARP) bola mnohonárodná, randomizovaná, placebom kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia vykonaná u 9 438 pacientov s chronickým ochorením obličiek, z ktorých jedna tretina podstupovala pri zaradení do štúdie dialýzu. Celkovo bolo 4 650 pacientov randomizovaných na užívanie ezetimibu/simvastatínu 10 mg/20 mg a 4 620 na placebo a pacienti sa sledovali počas mediánu 4,9 rokov. Priemerný vek pacientov bol 62 rokov a 63 % boli muži, 72 % boli belosi, 23 % boli diabetici a u tých pacientov, ktorí nepodstupovali dialýzu, bola priemerná odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) 26,5 ml/min/1,73 m². Neboli udané žiadne vstupné kritéria pre hladiny lipidov. Priemerná východisková hladina LDL-C bola 108 mg/dl. V porovnaní s placebom sa po 1 roku znížila hladina LDL-C samotným simvastatínom 20 mg o 26 % a ezetimibom/simvastatínom 10/20 mg o 38 % aj u pacientov, ktorí už viac neužívali skúšaný liek.

Primárnym porovnaním, ktoré bolo špecifikované protokolom štúdie SHARP, bola analýza podľa liečebného zámeru (*intention to treat*) „veľkých vaskulárnych príhod“ (MVE, definované ako nefatálny infarkt myokardu alebo kardiálne úmrtie, cievná mozgová príhoda alebo akýkoľvek revaskularizačný výkon) len u tých pacientov, ktorí boli na začiatku randomizovaní do skupiny s ezetimibom/simvastatínom ($n = 4 193$) alebo do skupiny s placebom ($n = 4 191$). Sekundárne analýzy zahŕňali rovnaký súbor analyzovaný v celej kohorte randomizovanej (na začiatku štúdie alebo v 1. roku) na ezetimib/simvastatín ($n = 4 650$) alebo na placebo ($n = 4 620$), ako aj zložky tohto súboru.

Analýza primárneho cieľového ukazovateľa preukázala, že ezetimib/simvastatín signifikantne znížil riziko veľkých vaskulárnych príhod (749 pacientov s príhodami v skupine s placebom oproti 693 v skupine s ezetimibom/simvastatínom) s relatívnym znížením rizika o 16 % ($p = 0,001$).

Tento dizajn štúdie však neumožnil sledovať separátny podiel samotného ezetimibu na účinnosti vedúcej k signifikantnému zníženiu rizika veľkých vaskulárnych príhod u pacientov s CKD.

Jednotlivé zložky MVE u všetkých randomizovaných pacientov sú uvedené v tabuľke 4. Ezetimib/simvastatín signifikantne znížil riziko cievnej mozgovej príhody a akejkolvek revaskularizácie, s nesignifikantnými číselnými rozdielmi v prospech ezetimibu/simvastatínu pri nefatálnom infarkte myokardu a kardiálnom úmrtí.

Tabuľka 4
Veľké vaskulárne príhody podľa liečebnej skupiny u všetkých randomizovaných pacientov v štúdiu SHARP^a

Výsledok	ezetimib/ simvastatín 10 mg/20 mg (N = 4 650)	Placebo (N = 4 620)	Pomer rizika (95 % IS)	Hodnota p
Veľké vaskulárne príhody	701 (15,1 %)	814 (17,6 %)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Nefatálny infarkt myokardu	134 (2,9 %)	159 (3,4 %)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Kardiálne úmrtie	253 (5,4 %)	272 (5,9 %)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Akákoľvek cievna mozgová príhoda	171 (3,7 %)	210 (4,5 %)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Nehemoragická cievna mozgová príhoda	131 (2,8 %)	174 (3,8 %)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Hemoragická cievna mozgová príhoda	45 (1,0 %)	37 (0,8 %)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Akákoľvek revaskularizácia	284 (6,1 %)	352 (7,6 %)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Veľké aterosklerotické príhody (MAE) ^b	526 (11,3 %)	619 (13,4 %)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a Analýza podľa liečebného zámeru u všetkých pacientov v štúdiu SHARP randomizovaných na ezetimib/simvastatín alebo placebo buď na začiatku alebo po 1. roku.

^b MAE; definované ako súbor nefatálneho infarktu myokardu, koronárneho úmrtia, nehemoragickej cievnej mozgovej príhody alebo akejkoľvek revaskularizácie.

Absolútne zníženie LDL cholesterolu dosiahnuté pri ezetimibe/simvastatíne medzi pacientmi s nižšou východiskovou hladinou LDL-C (< 2,5 mmol/l) a pacientmi podstupujúcimi pri vstupe do štúdie dialýzu bolo nižšie ako u ostatných pacientov a zodpovedajúce zníženia rizika v týchto dvoch skupinách boli zoslabené.

Aortálna stenóza

Multicentrická, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia „Simvastatín a ezetimib v liečbe aortálnej stenózy“ (Simvastatin and Ezetimibe for the Treatment of Aortic Stenosis, SEAS) s mediánom trvania 4,4 rokov sa uskutočnila u 1 873 pacientov s asymptomatickou aortálnou stenózou (AS) zdokumentovanou pomocou Dopplerovho merania maximálnej rýchlosti prúdenia aortou v rozmedzí 2,5 až 4,0 m/s. Do štúdie boli zaradení len tí pacienti, u ktorých sa zvažilo, že nie je potrebná liečba statínmi za účelom zníženia rizika aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 a dostávali placebo alebo im bol denne súbežne podávaný ezetimib 10 mg a simvastatín 40 mg.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol súbor veľkých kardiovaskulárnych udalostí (major cardiovascular events, MCE) pozostávajúci z úmrtia z kardiovaskulárnych príčin, chirurgickej náhrady aortálnej chlopne (aortic valve replacement, AVR), kongestívneho zlyhávania srdca (congestive heart failure, CHF) v dôsledku progresie AS, nefatálneho infarktu myokardu, bypassu koronárnej artérie (coronary artery bypass grafting, CABG), perkutánnej koronárnej intervencie (percutaneous coronary intervention, PCI), hospitalizácie pre nestabilnú angínu pectoris a nehemoragickej cievnej mozgovej príhody. Sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi boli súbory podskupín kategórií udalostí primárneho cieľového ukazovateľa.

Ezetimib/simvastatín 10 mg/40 mg v porovnaní s placebom signifikantne neznížili riziko MCE. Primárny výsledok sa vyskytol u 333 pacientov (35,3 %) v skupine ezetimib/simvastatín a u 355 pacientov (38,2 %) v skupine s placebom (pomer rizika (PR)) v skupine ezetimib/simvastatín 0,96; 95% IS 0,83 - 1,12; p = 0,59). Náhrada aortálnej chlopne sa uskutočnila u 267 pacientov (28,3 %)

v skupine ezetimib/simvastatín a u 278 pacientov (29,9 %) v skupine s placebom (PR 1,00; 95% IS 0,84 - 1,18; $p = 0,97$). V skupine ezetimib/simvastatín ($n = 148$) malo menej pacientov ischemické kardiovaskulárne príhody ako v skupine s placebom ($n = 187$) (PR 0,78; 95% IS 0,63 - 0,97; $p = 0,02$) predovšetkým kvôli menšiemu počtu pacientov, ktorí podstúpili bypass koronárnej artérie.

V skupine užívajúcej ezetimib/simvastatín sa častejšie vyskytovala rakovina (105 oproti 70, $p = 0,01$). Klinický význam tohto zistenia nie je jasný, pretože vo väčšom skúšaní SHARP sa celkový počet pacientov s akýmkoľvek výskytom rakoviny (438 pri ezetimibe/simvastatíne oproti 439 v skupine s placebom) nelíšil. Okrem toho, v skúšaní IMPROVE-IT sa celkový počet pacientov s akoukoľvek novou malignitou (853 v skupine užívajúcej ezetimib/simvastatín oproti 863 v skupine so simvastatínom) signifikantne nelíšil a preto zistenia zo skúšania SEAS nie je možné potvrdiť skúšaním SHARP alebo IMPROVE-IT.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pri súbežnom podávaní ezetimibu so simvastatínom neboli pozorované žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie.

Absorpcia

Ezetimib/simvastatín

Ezetimib/simvastatín je biologický ekvivalent súbežne podávanému ezetimibu a simvastatínu.

Ezetimib

Po perorálnom podaní je ezetimib rýchlo absorbovaný a extenzívne konjugovaný na farmakologicky aktívny fenolový glukuronid (ezetimib-glukuronid). Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) ezetimib-glukuronidu sa dosiahnu za 1 až 2 hodiny a ezetimibu za 4 až 12 hodín. Absolútnu biologickú dostupnosť ezetimibu nemožno stanoviť, pretože zlúčenina je prakticky nerozpustná vo vodných médiách vhodných na injekčné podanie.

Súbežné podanie jedla (jedál s vysokým obsahom tukov alebo bez tuku) nemalo žiadny vplyv na perorálnu biologickú dostupnosť ezetimibu podávaného vo forme 10-mg tabliet.

Simvastatín

Zistilo sa, že dostupnosť aktívnej β -hydroxykyseliny v systémovej cirkulácii po perorálnej dávke simvastatínu bola menej ako 5 % dávky, čo zodpovedá rozsiahlemu metabolizmu po prvom prechode pečeňou. Hlavné metabolity simvastatínu prítomné v ľudskej plazme sú β -hydroxykyselina a 4 ďalšie aktívne metabolity.

Čo sa týka stavu nalačno, plazmatické profily aktívnych ani celkových inhibítorov neboli ovplyvnené, keď bol simvastatín podaný v štúdiu bezprostredne pred jedlom.

Distribúcia

Ezetimib

99,7 % ezetimibu a 88 až 92 % ezetimib-glukuronidu sa viaže na proteíny ľudskej plazmy.

Simvastatín

Simvastatín aj β -hydroxykyselina sa viažu na proteíny ľudskej plazmy (95 %).

Farmakokinetika jednorazových a opakovaných dávok simvastatínu ukázala, že po opakovanom podaní nedošlo ku kumulácii liečiva. Vo všetkých vyššie uvedených farmakokinetických štúdiách došlo k maximálnej plazmatickej koncentrácii inhibítorov za 1,3 až 2,4 hodín po podaní dávky.

Biotransformácia

Ezetimib

Ezetimib je metabolizovaný hlavne v tenkom čreve a v pečeni konjugáciou na glukuronid (reakcia fázy II) s následným vylučovaním do žlče. U všetkých hodnotených druhov sa pozoroval minimálny oxidačný metabolizmus (reakcia fázy I). Ezetimib a ezetimib-glukuronid sú hlavné od liečiva

odvožené zlúčeniny merateľné v plazme, pričom ezetimib tvorí približne 10 až 20 % a ezetimib-glukuronid približne 80 až 90 % celkového liečiva v plazme. Ezetimib aj ezetimib-glukuronid sú pomaly eliminované z plazmy s dôkazom významnej enterohepatálnej recirkulácie. Biologický polčas ezetimibu a ezetimib-glukuronidu je približne 22 hodín.

Simvastatín

Simvastatín je inaktívny laktón, ktorý sa *in vivo* rýchlo hydrolyzuje na príslušnú β -hydroxykyselinu, silný inhibítor HMG-CoA-reduktázy. Hydrolyza prebieha najmä v pečeni; rýchlosť hydrolyzy v ľudskej plazme je veľmi pomalá.

U človeka sa simvastatín dobre absorbuje a podlieha rozsiahlej extrakcii pri prvom prechode pečeňou. Extrakcia v pečeni závisí od prietoku krvi pečeňou. Pečeň je jeho hlavným miestom účinku s následným vylučovaním určitých množstiev liečiva do žlče. V dôsledku toho je systémová biologická dostupnosť liečiva v cirkulácii nízka.

Po intravenózne iniekcii metabolitu β -hydroxykyseliny bol jeho priemerný biologický polčas 1,9 hodiny.

Eliminácia

Ezetimib

Po perorálnom podaní [^{14}C]-ezetimibu (20 mg) ľudom tvoril celkový ezetimib približne 93 % celkového rádioaktívne značeného liečiva v plazme. Počas 10-dňového obdobia zberu sa izolovalo približne 78 % podaného rádioaktívne značeného liečiva v stolici a 11 % v moči. Po 48 hodinách neboli v plazme merateľné hladiny rádioaktívne značeného liečiva.

Simvastatín

Kyselina simvastatínová je aktívne vychytávaná do hepatocytov transportérom OATP1B1.

Simvastatín je substrátom efluxného transportéra BCRP.

Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného simvastatínu človeku bolo 13 % rádioaktívne značeného liečiva vylúčeného v moči a 60 % v stolici v priebehu 96 hodín. Množstvo izolované v stolici predstavuje podiel absorbovaného liečiva vylúčeného žľou ako aj neabsorbované liečivo. Po intravenóznom podaní metabolitu β -hydroxykyseliny bolo v priemere iba 0,3 % i. v. dávky vylúčenej v moči vo forme inhibítorov.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Absorpcia a metabolizmus ezetimibu u detí a dospievajúcich (10 až 18 rokov) sú podobné ako u dospelých. Na základe údajov o celkovom ezetimibe, medzi dospievajúcimi a dospelými nie sú žiadne farmakokinetické rozdiely. Farmakokinetické údaje pre pediatrickú populáciu vo veku do 10 rokov nie sú k dispozícii. Klinické skúsenosti u detských a dospievajúcich pacientov zahŕňajú pacientov s HoFH, HeFH alebo sitosterolémiou (pozri časť 4.2).

Starší pacienti

Plazmatické koncentrácie celkového ezetimibu sú u starších pacientov (nad 65 rokov) približne 2-násobne vyššie ako u mladých pacientov (18 až 45 rokov). Zníženie LDL-C a bezpečnostný profil sú u starších a mladších osôb liečených ezetimibom porovnateľné (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Po jednorazovej dávke 10 mg ezetimibu sa priemerná AUC celkového ezetimibu zvýšila približne 1,7-násobne u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 alebo 6) v porovnaní so zdravými osobami. V 14-dňovej štúdií opakovaných dávok (10 mg denne) u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) bola priemerná AUC celkového ezetimibu zvýšená približne 4-násobne 1. a 14. deň v porovnaní so zdravými osobami. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. Vzhľadom na neznáme účinky zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou

funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre > 9) sa u týchto pacientov ezetimib neodporúča (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Ezetimib

Po jednorazovej dávke 10 mg ezetimibu sa priemerná AUC celkového ezetimibu zvýšila približne 1,5-násobne u pacientov s ťažkým renálnym ochorením (n = 8; priemerný klírens kreatinínu (CrCl ≤ 30 ml/min) v porovnaní so zdravými osobami (n = 9) (pozri časť 4.2).

Ďalší pacient v tejto štúdií (po transplantácii obličky, ktorý dostával ďalšie lieky vrátane cyklosporínu) mal 12-násobne väčšiu expozíciu celkovému ezetimibu.

Simvastatín

V štúdií pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) boli plazmatické koncentrácie celkových inhibítorov po jednorazovej dávke príbuzného inhibítora HMG-CoA-reduktázy približne 2-násobne vyššie ako u zdravých dobrovoľníkov.

Pohlavie

Plazmatické koncentrácie celkového ezetimibu sú mierne vyššie (približne 20 %) u žien ako u mužov. Zníženie LDL-C a bezpečnostný profil sú u mužov a žien liečených ezetimibom porovnateľné.

Polymorfizmus SLCO1B1

Nositelia alely c.521T > C génu SLCO1B1 majú nižšiu aktivitu OATP1B1. Priemerná expozícia (AUC) hlavného aktívneho metabolitu, kyseliny simvastatínovej, je 120 % u heterozygotných nositeľov alely C (CT) a 221 % u homozygotných nositeľov (CC) v porovnaní s pacientmi, ktorí majú najčastejší genotyp (TT). Frekvencia výskytu alely C v európskej populácii je 18 %. U pacientov s polymorfizmom SLCO1B1 je riziko zvýšenej expozície kyseline simvastatínovej, čo môže viesť k zvýšenému riziku rabdomyolýzy (pozri časť 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ezetimib/simvastatín

V štúdiách súbežného podávania ezetimibu a simvastatínu boli pozorované toxické účinky v podstate tie isté, aké sú typicky spojené so statínmi. Niektoré z toxických účinkov boli výraznejšie ako účinky pozorované počas liečby samotnými statínmi. Toto sa pripisuje farmakokinetickým a/alebo farmakodynamickým interakciám po súbežnom podaní. V klinických štúdiách sa takéto interakcie nevyskytli. Myopatie sa objavili u potkanov až po expozícii dávkam, ktoré boli niekoľkokrát vyššie, ako je terapeutická dávka pre ľudí (približne 20-násobok hodnoty AUC pre simvastatín a 1 800-násobok hodnoty AUC pre aktívny metabolit). Nezistilo sa, že by súbežné podávanie ezetimibu ovplyvnilo myotoxický potenciál simvastatínu.

U psov, ktorým sa súbežne podával ezetimib a statíny, sa pri nízkych expozíciách (≤ 1-násobok AUC u ľudí) pozorovali niektoré účinky na pečeň. Zistil sa výrazný vzostup pečeňových enzýmov (ALT, AST) bez prítomnosti nekrózy tkaniva. U psov, ktorým sa súbežne podával ezetimib a simvastatín, sa pozorovali histopatologické pečeňové nálezy (hyperplázia žlčovodu, kumulácia pigmentu, infiltrácia mononukleárnymi bunkami a malé hepatocyty). Pri dlhšom podávaní v trvaní do 14 mesiacov tieto zmeny neprogredovali. Po prerušení podávania sa pozorovala celková úprava pečeňových nálezov. Tieto zistenia zodpovedali zisteniam opísaným pri inhibítoroch HMG-CoA-reduktázy alebo sa prisúdili veľmi nízkym hladinám cholesterolu dosiahnutým u ovplyvnených psov.

Súbežné podávanie ezetimibu a simvastatínu nebolo u potkanov teratogénne. U brezivých králikov sa pozoroval malý počet deformít skeletu (spojené kaudálne stavce, znížený počet kaudálnych stavcov).

V sérii testov *in vivo* a *in vitro* ezetimib podávaný samostatne alebo súbežne so simvastatínom nemal žiadny genotoxický potenciál.

Ezetimib

Štúdie chronickej toxicity ezetimibu na zvieratách neidentifikovali žiadne cieľové orgány pre toxické účinky. U psov liečených 4 týždne ezetimibom ($\geq 0,03$ mg/kg/deň) sa koncentrácia cholesterolu v žlčníkovej žlči zvýšila 2,5- až 3,5-násobne. V 1-ročnej štúdiu na psoch, ktorým sa podávali dávky do 300 mg/kg/deň, sa však nepozorovalo zvýšenie incidencie cholelitiázy alebo iné hepatobiliárne účinky. Významnosť týchto údajov pre ľudí nie je známa. Riziko litogenity spojené s terapeutickým užívaním ezetimibu nemožno vylúčiť.

Dlhodobé testy karcinogenicity ezetimibu boli negatívne.

Ezetimib nemal žiadny účinok na fertilitu samcov a samíc potkanov, ani sa nezistilo, že by bol teratogénny u potkanov alebo králikov a nemal vplyv ani na prenatalný a postnatalný vývin. Ezetimib prechádzal cez placentárnu bariéru u breživých potkanov a králikov, ktorým boli podané opakované dávky 1 000 mg/kg/deň.

Simvastatín

Na základe obvyklých štúdií na zvieratách týkajúcich sa farmakodynamiky, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity a karcinogenicity sa neodhalilo žiadne iné riziko pre pacienta, než aké sa dá predpokladať v súvislosti s farmakologickým mechanizmom účinku. Pri maximálne tolerovaných dávkach u potkanov aj králikov simvastatín nespôsobil žiadne fetálne malformácie a nemal žiadne účinky na fertilitu, reprodukčnú funkciu alebo neonatálny vývin.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
hypromelóza
sodná soľ kroskarmelózy
mikrokryštalická celulóza
kyselina askorbová
kyselina citrónová bezvodá
butylhydroxyanizol (E320)
propylgalát
stearát horečnatý

Pigmentová zmes

monohydrát laktózy
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/ALU/PVC-ALU blister

Veľkosť balenia:

10 mg/20 mg; 10 mg/40 mg: 30, 50, 100 a 300 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Cornusan 10 mg/20 mg: 31/0079/19-S

Cornusan 10 mg/40 mg: 31/0080/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. marca 2019

Dátum posledného predĺženia registrácie: 06. júla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2023