

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Atorvastatín/Ezetimib Teva 10 mg/10 mg
Atorvastatín/Ezetimib Teva 20 mg/10 mg
Atorvastatín/Ezetimib Teva 40 mg/10 mg
Atorvastatín/Ezetimib Teva 80 mg/10 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Atorvastatín/Ezetimib Teva 10 mg/10 mg

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg atorvastatínu (vo forme trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu) a 10 mg ezetimibu.

Atorvastatín/Ezetimib Teva 20 mg/10 mg

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg atorvastatínu (vo forme trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu) 10 mg ezetimibu.

Atorvastatín/Ezetimib Teva 40 mg/10 mg

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg atorvastatínu (vo forme trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu) a 10 mg ezetimibu.

Atorvastatín/Ezetimib Teva 80 mg/10 mg

Každá filmom obalená tableta obsahuje 80 mg atorvastatínu (vo forme trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu) a 10 mg ezetimibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta Atorvastatínu/Ezetimibu Teva 10 mg/10 mg obsahuje 2,74 mg laktózy.
Každá filmom obalená tableta Atorvastatínu/Ezetimibu Teva 20 mg/10 mg obsahuje 3,76 mg laktózy.
Každá filmom obalená tableta Atorvastatínu/Ezetimibu Teva 40 mg/10 mg obsahuje 5,81 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Atorvastatín/Ezetimib Teva 10 mg/10 mg

Biele okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom približne 8,1 mm.

Atorvastatín/Ezetimib Teva 20 mg/10 mg

Biele oválne bikonvexné filmom obalené tablety s rozmermi približne 11,6 x 7,1 mm.

Atorvastatín/Ezetimib Teva 40 mg/10 mg

Biele bikonvexné filmom obalené tablety v tvare kapsuly s rozmermi približne 16,1 x 6,1 mm.

Atorvastatín/Ezetimib Teva 80 mg/10 mg

Žlté podlhovasté bikonvexné filmom obalené tablety s rozmermi približne 19,1 x 7,6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypercholesterolémia

Atorvastatín/Ezetimib Teva je indikovaný ako prídavná liečba k diéte u dospelých s primárnou (heterozygotnou a homozygotnou familiárnou a non-familiárnou) hypercholesterolémiou alebo zmiešanou hyperlipidémiou, ktoré už boli kontrolované atorvastatínom a ezetimibom podávanými súbežne v rovnakých dávkach, ale ako samostatné lieky.

Prevenia kardiovaskulárnych príhod

Atorvastatín/Ezetimib Teva je indikovaný ako prídavná liečba u dospelých pacientov s koronárnou chorobou srdca (KCHS) a akútnym koronárnym syndrómom (AKS) v anamnéze, ktorí dostávajú atorvastatín a ezetimib súbežne v rovnakej dávke.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Atorvastatínu/Ezetimibu Teva je 1 tableta denne.

Maximálna odporúčaná dávka Atorvastatínu/Ezetimibu Teva je 80 mg/10 mg denne.

Pacient má držať primeranú diétu na zníženie lipidov a v tejto diéte má pokračovať aj počas liečby Atorvastatínom/Ezetimibom Teva.

Atorvastatín/Ezetimib Teva nie je vhodný na začatie liečby. Začatie liečby alebo úprava dávky, ak je to potrebné, sa má vykonať iba s jednozložkovými liekmi a po nastavení vhodných dávok je možný prechod na fixnú kombináciu vhodnej sily.

Staršie osoby

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Atorvastatínu/Ezetimibu Teva u detí a dospievajúcich neboli stanovené (pozri časť 5.1). Nie sú dostupné žiadne údaje.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Atorvastatín/Ezetimib Teva sa neodporúča u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre ≥ 7 , pozri časti 4.4. a 5.2). U pacientov s aktívnym ochorením pečene je Atorvastatín/Ezetimib Teva kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Súbežné podávanie s adsorbentmi žlčových kyselín

Atorvastatín/Ezetimib Teva sa má podávať buď ≥ 2 hodiny pred alebo ≥ 4 hodiny po podaní adsorbentu žlčových kyselín.

Súbežné podávanie s inými liekmi

U pacientov dostávajúcich lieky proti vírusu hepatitídy C obsahujúce elbasvir/grazoprevir alebo letermovir na prevenciu proti infekcii spôsobenej cytomegalovírusom súbežne s atorvastatínom nemá dávka atorvastatínu presiahnuť 20 mg/deň (pozri časti 4.4 a 4.5).

Užívanie Atorvastatínu/Ezetimibu Teva sa neodporúča u pacientov dostávajúcich letermovir súbežne s cyklosporínom (pozri časti 4.4 a 4.5).

Spôsob podávania

Atorvastatín/Ezetimib Teva je určený na perorálne podávanie. Tableta sa má prehltnúť s dostatočným množstvom tekutiny (napr. jedným pohárom vody).

Atorvastatín/Ezetimib Teva sa môže podávať vo forme jednorazovej dávky kedykoľvek v priebehu dňa (ale vhodnejšie vždy v rovnakom čase) s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Liečba Atorvastatínom/Ezetimibom Teva je kontraindikovaná počas gravidity a dojčenia a u žien vo fertílno m veku, ktoré nepoužívajú vhodné antikoncepčné opatrenia (pozri časť 4.6).

Atorvastatín/Ezetimib Teva je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene alebo neobjasnenými pretrvávajúcimi zvýšeniami sérových transamináz presahujúcimi 3-násobok hornej hranice normálu (HHN) a u pacientov liečených na hepatitídu C antivirotikami glekaprevirom/pibrentasvirom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Myopatia/rabdomyolýza

Pri použití ezetimibu po jeho uvedení na trh boli hlásené prípady myopatie a rabdomyolýzy. Väčšina pacientov, u ktorých vznikla rabdomyolýza, dostávala statín súbežne s ezetimibom. Rabdomyolýza však bola hlásená veľmi zriedkavo pri monoterapii ezetimibom a veľmi zriedkavo pri pridaní ezetimibu k iným látkam, o ktorých je známe, že sú spojené so zvýšeným rizikom rabdomyolýzy. Atorvastatín, tak ako iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy, môže v zriedkavých prípadoch ovplyvniť kostrové svalstvo a spôsobiť myalgiu, myozitídu a myopatiu, ktorá môže prerásť do rabdomyolýzy, čo je potenciálne život ohrozujúci stav charakteristický významne zvýšenými hladinami kreatínfosfokinázy (creatine phosphokinase, CPK) (> 10-násobok HHN), myoglobinémiou a myoglobínúriou, čo môže viesť k zlyhaniu obličiek. Počas alebo po liečbe statínmi, vrátane atorvastatínu, sa vyskytli veľmi zriedkavé prípady imunitne sprostredkovanej nekrotizujúcej myopatie (ISNM). ISNM je klinicky charakterizovaná proximálnou svalovou slabosťou a zvýšenou hladinou kreatínkinázy v sére, ktorá pretrváva aj napriek prerušeniu liečby statínmi.

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

Pred liečbou

Atorvastatín/Ezetimib Teva sa má predpisovať s opatrnosťou u pacientov s predispozičnými faktormi pre vznik rabdomyolýzy. Hladina CPK sa má merať pred začiatkom liečby v nasledujúcich prípadoch:

- porucha funkcie obličiek,
- hypotyreóza,
- dedičné muskulárne poruchy v osobnej alebo rodinnej anamnéze,
- muskulárna toxicita pri statíne alebo fibráte v anamnéze,
- ochorenie pečene v anamnéze a/alebo konzumácia nadmerného množstva alkoholu,
- u starších osôb (vek > 70 rokov) sa potreba takéhoto opatrenia má zväžiť na základe prítomnosti ostatných predispozičných faktorov pre rabdomyolýzu,
- situácie, kedy môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických hladín, ako sú napr. interakcie (pozri časť 4.5) a osobitné skupiny pacientov vrátane genetických podskupín pacientov (pozri časť 5.2).

V takýchto situáciách treba zväžiť riziko liečby vo vzťahu k možnému prínosu a odporúča sa klinické sledovanie.

Ak sú východiskové hladiny CPK významne zvýšené (> 5-násobok HHN), nemá sa začínať s liečbou.

Meranie kreatínfosfokinázy

Kreatínfosfokináza (CPK) sa nemá merať po namáhavom cvičení alebo ak je prítomná akákoľvek alternatívna možná príčina zvýšenia CPK, pretože to sťažuje interpretáciu hodnoty. Ak sú východiskové hladiny CPK významne zvýšené (> 5-násobok HHN), hladiny sa majú znovu zmerať po 5 až 7 dňoch, aby sa výsledky potvrdili.

Monitorovanie počas liečby

- Pacientov je potrebné požiadať, aby okamžite hlásili bolesť, kŕče alebo slabosť svalov, najmä ak sú sprevádzané celkovým pocitom choroby alebo horúčkou alebo ak svalové prejavy a príznaky pretrvávajú aj po ukončení liečby Atorvastatínom/Ezetimibom Teva.
- Ak sa počas liečby Atorvastatínom/Ezetimibom Teva vyskytnú u pacienta takéto príznaky, je potrebné odmerať jeho hladiny CPK. Ak sa zistí, že sú tieto hladiny významne zvýšené (> 5-násobok HHN), liečba sa má prerušiť.
- Ak sú svalové príznaky závažné a spôsobujú každodenné neprijemnosti, a to aj v prípade, ak sú hladiny CPK \leq 5-násobok HHN, má sa zvážiť ukončenie liečby.
- Ak príznaky pominú a hladiny CPK sa vrátia do normálu, potom je možné zvažovať opätovné začatie liečby Atorvastatínom/Ezetimibom Teva alebo začatie liečby iným liekom obsahujúcim statín v najnižšej dávke a pri dôkladnom sledovaní.
- Ak sa objaví klinicky významné zvýšenie hladín CPK (> 10-násobok HHN) alebo ak sa diagnostikuje rabdomyolýza alebo existuje podozrenie na jej prítomnosť, liečba Atorvastatínom/Ezetimibom Teva sa má ukončiť.

Súbežná liečba s inými liekmi

Keďže je atorvastatín zložkou Atorvastatínu/Ezetimibu Teva, riziko rabdomyolýzy je zvýšené, ak sa atorvastatín podáva súbežne s určitými liekmi, ktoré môžu zvyšovať plazmatickú koncentráciu atorvastatínu, ako sú silné inhibítory CYP3A4 alebo transportné proteíny (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, letermovir a niektoré inhibítory HIV proteázy vrátane ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, tipranaviru/ritonaviru a pod.). Riziko myopatie sa môže zvýšiť aj pri súbežnom užívaní s gemfibrozilom a inými derivátmi kyseliny fibrovej, antivirotikami na liečbu hepatitídy C (HCV) (napr. boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erytromycínom, niacínom alebo ezetimibom. Ak je to možné, namiesto týchto liekov sa majú zvážiť alternatívne (neinteragujúce) liečby.

V prípadoch, kedy je súbežné podávanie týchto liečiv s Atorvastatínom/Ezetimibom Teva nevyhnutné, sa má starostlivo zvážiť prínos a riziko súbežnej liečby. Keď pacienti dostávajú lieky, ktoré zvyšujú plazmatickú koncentráciu atorvastatínu, odporúča sa nižšia maximálna dávka Atorvastatínu/Ezetimibu Teva. Okrem toho sa v prípade silných inhibítorov CYP3A4 má zvážiť nižšia úvodná dávka Atorvastatínu/Ezetimibu Teva a odporúča sa náležité klinické sledovanie týchto pacientov (pozri časť 4.5).

Atorvastatín/Ezetimib Teva sa nesmie podávať súbežne so systémovou liekovou formou kyseliny fusidovej alebo počas 7 dní po ukončení liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, u ktorých je použitie systémovej liekovej formy kyseliny fusidovej považované za nevyhnutné, má byť počas liečby kyselinou fusidovou liečba statínom prerušená. U pacientov užívajúcich kombináciu kyseliny fusidovej a statínu 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 sedem dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej.

Vo výnimočných prípadoch, kedy je potrebná dlhodobá liečba systémovou formou kyseliny fusidovej, napr. pri liečbe ťažkých infekcií, má byť súbežné podávanie Atorvastatínu/Ezetimibu Teva a kyseliny fusidovej posúdené individuálne pod starostlivým lekárskeym dohľadom.

Pečeňové enzýmy

V kontrolovaných skúšaníach u pacientov súbežne dostávajúcich ezetimib a statín sa pozorovali následné zvýšenia transamináz (≥ 3 -násobok hornej hranice normálu [HHN]) (pozri časť 4.8).

Pred začiatkom liečby a pravidelne potom sa majú vykonávať vyšetrenia funkcie pečene. Pacientom, u ktorých sa objavia akékoľvek prejavy alebo príznaky poukazujúce na poškodenie pečene, sa majú vykonať vyšetrenia funkcie pečene. Pacientov, u ktorých sa objavia zvýšené hladiny transamináz, je potrebné sledovať dotedy, kým sa abnormalita (abnormality) neupraví (neupraví) na pôvodný stav. Ak zvýšenie transamináz väčšie ako 3-násobok HHN pretrváva, odporúča sa zníženie dávky alebo vysadenie Atorvastatínu/Ezetimibu Teva.

Atorvastatín/Ezetimib Teva sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí konzumujú nadmerné množstvá alkoholu a/alebo majú ochorenie pečene v anamnéze.

Insuficiencia pečene

Vzhľadom na neznáme účinky zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou insuficienciou pečene sa podávanie Atorvastatínu/Ezetimibu Teva u nich neodporúča (pozri časť 5.2).

Fibráty

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného s fibrátmi neboli stanovené. Súbežná liečba Atorvastatínu/Ezetimibu Teva a fibrátov sa preto neodporúča (pozri časť 4.5).

Cyklosporín

Ak sa začína podávať Atorvastatín/Ezetimib Teva počas liečby cyklosporínom, je potrebná opatrnosť. U pacientov dostávajúcich Atorvastatín/Ezetimib Teva a cyklosporín sa majú sledovať koncentrácie cyklosporínu (pozri časť 4.5).

Antikoagulancia

Ak sa Atorvastatín/Ezetimib Teva pridáva k warfarínu, k inému kumarínovému antikoagulanciu alebo k fluindiónu, má sa primerane monitorovať medzinárodný normalizovaný pomer (International Normalised Ratio, INR) (pozri časť 4.5).

Predchádzanie cievnej mozgovej príhody pomocou výrazného zníženia hladín cholesterolu (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL*)

V post-hoc analýze podtypov cievnej mozgovej príhody u pacientov bez koronárnej choroby srdca (KCHS), ktorí mali v nedávnej minulosti cievnu mozgovú príhodu alebo prechodný ischemický záchvat (transient ischemic attack, TIA), sa u pacientov, ktorým sa začalo podávať 80 mg atorvastatínu v porovnaní s placebom, objavil vyšší výskyt hemoragickej cievnej mozgovej príhody. Zvýšené riziko sa zaznamenalo najmä u pacientov s hemoragickou cievnu mozgovou príhodou v anamnéze alebo s lakunárnym infarktom pri vstupe do skúšania. U pacientov s hemoragickou cievnu mozgovou príhodou alebo lakunárnym infarktom v anamnéze je pomer rizík a prínosov 80 mg atorvastatínu nejasný a pred začatím liečby sa má starostlivo zvážiť možné riziko hemoragickej cievnej mozgovej príhody (pozri časť 5.1).

Intersticiálne ochorenie pľúc

Pri užívaní niektorých statínov, hlavne pri dlhodobej liečbe, boli hlásené výnimočné prípady výskytu intersticiálneho ochorenia pľúc (pozri časť 4.8). Medzi prejavy patrí dyspnoe, neproduktívny kašeľ a zhoršenie celkového zdravotného stavu (únava, chudnutie a horúčka). Ak je podozrenie, že sa u pacienta objavilo intersticiálne ochorenie pľúc, liečbu statínmi je nutné prerušiť.

Diabetes mellitus

Niektoré dôkazy naznačujú, že statíny ako skupina zvyšujú glukózu v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu môžu vyvolať úroveň hyperglykémie, pri ktorej je potrebná štandardná diabetická liečba.

Toto riziko je však vyvážené znížením vaskulárneho rizika statínmi, a preto nemá byť dôvodom na ukončenie liečby statínmi. U rizikových pacientov (glykémia nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšená hladina triglyceridov, hypertenzia) je potrebné sledovať klinický stav aj biochemické parametre v súlade s národnými odporúčaniami.

Atorvastatín/Ezetimib Teva obsahuje laktózu

10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg a 10 mg/40 mg filmom obalené tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Atorvastatín/Ezetimib Teva obsahuje sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

K potenciálnym interakciám s inhibítormi HMG-CoA-reduktázy môžu prispievať viaceré mechanizmy. Lieky alebo rastlinné prípravky, ktoré inhibujú určité enzýmy (napr. CYP3A4) a/alebo cesty transportných proteínov (napr. OATP1B), môžu zvyšovať koncentrácie atorvastatínu v plazme a môžu viesť k zvýšenému riziku myopatie/rabdomyolýzy.

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

Farmakodynamické interakcie

Pri súbežnom podávaní ezetimibu s atorvastatínom neboli pozorované žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie.

Účinky iných liekov na Atorvastatín/Ezetimib Teva

Ezetimib

Antacidá: Súbežné podávanie antacid znížilo mieru absorpcie ezetimibu, ale nemalo žiadny vplyv na biologickú dostupnosť ezetimibu. Toto zníženie miery absorpcie sa nepovažuje za klinicky významné.

Kolestyramín: Súbežné podávanie kolestyramínu znížilo priemernú plochu pod krivkou (AUC) celkového ezetimibu (ezetimib + glukuronid ezetimibu) približne o 55 %. Prírastok zníženia cholesterolu lipoproteínu s nízkou hustotou (LDL-C) v dôsledku pridania ezetimibu ku kolestyramínu môže byť touto interakciou zmenšený (pozri časť 4.2).

Cyklosporín: V štúdiu, ktorej sa zúčastnilo osem pacientov po transplantácii obličky s klírensom kreatinínu > 50 ml/min na stabilnej dávke cyklosporínu, mala jednorazová 10 mg dávka 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, v ktorej pacienti dostávali samotný ezetimib (n = 17). V inej štúdiu pacient po transplantácii obličky so závažnou renálnou insuficienciou, ktorý dostával cyklosporín a viacero iných liekov, preukázal 12-násobne väčšiu expozíciu celkovému ezetimibu v porovnaní so súbežnými kontrolnými pacientmi, ktorí dostávali ezetimib samotný. V dvojdobovej skríženej štúdiu u dvanástich zdravých osôb viedlo denné podávanie ezetimibu 20 mg počas 8 dní spolu s jednorazovou 100 mg dávkou cyklosporínu na 7. deň k priemernému nárastu AUC cyklosporínu o 15 % (rozsah: 10 % pokles až 51 % nárast) v porovnaní s jednorazovou 100 mg dávkou samotného cyklosporínu. Kontrolovaná štúdia účinku súbežného podávania ezetimibu na expozíciu cyklosporínu u pacientov po transplantácii obličky sa nevykonala. Keď sa začína podávať Atorvastatín/Ezetimib Teva počas liečby cyklosporínom, je potrebná

opatrnosť. U pacientov dostávajúcich Atorvastatín/Ezetimib Teva a cyklosporín sa majú sledovať koncentrácie cyklosporínu (pozri časť 4.4).

Fibráty: Súbežné podávanie fenofibrátu zvýšilo koncentrácie celkového ezetimibu približne o 1,5-násobok a gemfibrozilu o približne 1,7-násobok. Hoci sa tieto zvýšenia nepovažujú za klinicky významné, súbežné podávanie Atorvastatínu/Ezetimibu Teva s fibrátmi sa neodporúča.

Atorvastatín

Atorvastatín je metabolizovaný cytochrómom P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátom pečeňových transportérov, inhibítorov polypeptidov transportujúcich organické anióny 1B1 (OATP1B1) a 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatínu sú substrátmi OATP1B1. Atorvastatín je tiež identifikovaný ako substrát proteínu rezistentného voči viacerým liečivám 1 (MDR1) a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP), čo môže obmedziť intestinálnu absorpciu a biliárny klírens atorvastatínu (pozri časť 5.2).

Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi CYP3A4 alebo transportných proteínov, môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií atorvastatínu a zvýšenému riziku myopatie. Riziko sa môže zvýšiť aj pri súbežnom podávaní atorvastatínu s inými liekmi, ktoré majú potenciál vyvolať myopatiu, ako sú deriváty kyseliny fibrovej a ezetimib (pozri časti 4.3 a 4.4.).

Inhibítory CYP3A4:

Preukázalo sa, že silné inhibítory CYP3A4 vedú k výrazne zvýšeným koncentráciám atorvastatínu (pozri tabuľku 1 a osobitné informácie nižšie). Ak je to možné, má sa predísť súbežnému podávaniu silných inhibítorov CYP3A4 (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, niektoré antivirotiká používané pri liečbe HCV (napr. elbasvir/grazoprevir) a inhibítory HIV proteázy zahŕňajúce ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir a pod.). V prípadoch, kedy sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu týchto liekov s atorvastatínom, sa majú zvážiť nižšie úvodné a maximálne dávky atorvastatínu a odporúča sa náležité klinické sledovanie pacienta (pozri tabuľku 1).

Stredne silné inhibítory CYP3A4 (napr. erytromycín, diltiazem, verapamil a flukonazol) môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie atorvastatínu (pozri tabuľku 1). Pri užívaní erytromycínu v kombinácii so statínmi sa pozorovalo zvýšené riziko myopatie. Interakčné štúdie hodnotiace účinky amiodarónu alebo verapamilu na atorvastatín neboli vykonané. O amiodaróne a verapamile je známe, že inhibujú aktivitu CYP3A4 a súbežné podávanie s Atorvastatínom/Ezetimibom Teva môže viesť k zvýšenej expozícii atorvastatínu. Pri súbežnom užívaní so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 sa má preto zvážiť nižšia maximálna dávka Atorvastatínu/Ezetimibu Teva a odporúča sa náležité klinické sledovanie pacienta. Na začiatku užívania inhibítora alebo po úpravách dávky inhibítora sa odporúča náležité klinické sledovanie.

Inhibítory proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP)

Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi BCRP (napr. elbasvir a grazoprevir), môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám atorvastatínu a k zvýšenému riziku myopatie; preto sa má zvážiť úprava dávky atorvastatínu v závislosti od predpísanej dávky. Súbežné podávanie elbasviru a grazopreviru s atorvastatínom zvyšuje plazmatickú koncentráciu atorvastatínu o 1,9-násobok (pozri tabuľku 1); dávka Atorvastatínu/Ezetimibu Teva preto u pacientov súbežne užívajúcich lieky obsahujúce elbasvir alebo grazoprevir nemá presiahnuť dávku 10/20 mg denne (pozri časti 4.2 a 4.4).

Induktory cytochrómu P450 3A4: Súbežné podávanie atorvastatínu s induktormi cytochrómu P450 3A4 (napr. efavirenz, rifampicín, ľubovník bodkovaný) môže viesť ku kolísavým zníženiam plazmatických koncentrácií atorvastatínu. Z dôvodu duálneho mechanizmu interakcie rifampicínu (indukcia cytochrómu P450 3A4 a inhibícia transportéru spätného vychytávania v pečeni OATP1B1) sa odporúča súbežné podávanie atorvastatínu s rifampicínom v rovnakom čase, pretože oneskorené podanie atorvastatínu po podaní rifampicínu bolo spojené s významným znížením plazmatických koncentrácií atorvastatínu. Účinok rifampicínu na koncentrácie atorvastatínu v hepatocytoch však nie

je známy a ak nie je možné predísť súbežnému podávaniu, u pacientov sa má starostlivo sledovať účinnosť.

Inhibitory transportérov:

Inhibitory transportných proteínov môžu zvýšiť systémovú expozíciu atorvastatínu. Cyklosporín a letermovir sú inhibitory transportérov zapojené do dispozície atorvastatínu, t.j. OATP1B1/1B3, P-gp a BCRP, čo vedie k zvýšenej systémovej expozícii atorvastatínu (pozri tabuľku 1). Účinok inhibície transportérov spätného vychytávania v pečeni na koncentrácie atorvastatínu v hepatocytoch nie je známy. Ak nie je možné predísť súbežnému podávaniu, odporúča sa zníženie dávky Atorvastatínu/Ezetimibu Teva a klinické sledovanie účinnosti (pozri tabuľku 1).

U pacientov dostávajúcich letermovir súbežne s cyklosporínom sa užívanie atorvastatínu neodporúča (pozri časť 4.4).

Gemfibrozil/deriváty kyseliny fibrovej: Užívanie samotných fibrátov je ojedinele spojené s udalosťami súvisiacimi so svalmi vrátane rabdomyolýzy. Riziko týchto udalostí sa môže zvýšiť pri súbežnom užívaní derivátov kyseliny fibrovej a atorvastatínu. Súbežné podávanie Atorvastatínu/Ezetimibu Teva s fibrátmi sa neodporúča.

Ezetimib: Užívanie samotného ezetimibu je spojené s udalosťami súvisiacimi so svalmi vrátane rabdomyolýzy. Riziko týchto udalostí sa preto môže zvýšiť pri súbežnom užívaní ezetimibu a atorvastatínu. Odporúča sa náležité klinické sledovanie týchto pacientov.

Kolestipol: Pri súbežnom podávaní kolestipolu s atorvastatínom boli plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov znížené (relatívna koncentrácia atorvastatínu: 0,74). Ak sa však atorvastatín a kolestipol podávali súbežne, účinky na hladinu lipidov boli väčšie ako pri podávaní každého z liečiv osamote.

Kyselina fusidová: Pri súbežnom podávaní systémovej liekovej formy kyseliny fusidovej so statínmi môže byť zvýšené riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy. Mechanizmus tejto interakcie (či je farmakodynamický alebo farmakokinetický, alebo oboje) ešte nie je známy. U pacientov užívajúcich túto kombináciu boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych prípadov). Ak je liečba systémovej kyselinou fusidovou nevyhnutná, liečba atorvastatínom sa má prerušiť počas trvania liečby kyselinou fusidovou (pozri časť 4.4).

Kolchicín: Hoci sa interakčné štúdie s atorvastatínom a kolchicínom nevykonali, pri súbežnom podávaní atorvastatínu a kolchicínu boli hlásené prípady myopatie a pri predpisovaní atorvastatínu s kolchicínom sa má postupovať s opatrnosťou.

Boceprevir: Pri podávaní s boceprevirom bola expozícia atorvastatínu zvýšená. Ak sa vyžaduje súbežné podávanie s Atorvastatínom/Ezetimibom Teva, má sa zvážiť začiatok podávania s najnižšou možnou dávkou Atorvastatínu/Ezetimibu Teva so vzostupnou úpravou dávky na požadovaný klinický účinok pri sledovaní bezpečnosti, bez prekročenia dennej dávky 10/20 mg. U pacientov, ktorí v súčasnosti užívajú Atorvastatín/Ezetimib Teva, nesmie počas súbežného podávania s boceprevirom dávka Atorvastatínu/Ezetimibu Teva prekročiť dennú dávku 10/20 mg.

Účinky Atorvastatínu/Ezetimibu Teva 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.

V klinických interakčných štúdiách ezetimib nemal počas súbežného podávania žiadny vplyv na farmakokinetiku dapsonu, dextrometorfánu, digoxínu, perorálnych kontraceptív (etinylestradiol

a levonorgestrel), glipizidu, tolbutamidu alebo midazolamu. Cimetidín súbežne podávaný s ezetimibom nemal žiadny vplyv na biologickú dostupnosť ezetimibu.

Antikoagulancia: V štúdiu, ktorej 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 medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) u pacientov, ktorým bol ezetimib pridaný k warfarínu alebo k fluindiónu. Ak sa Atorvastatín/Ezetimib Teva pridáva k warfarínu, k inému kumarínovému antikoagulantu alebo k fluindiónu, má sa primerane monitorovať INR (pozri časť 4.4).

Atorvastatín

Digoxín: Pri súbežnom podávaní viacnásobných dávok digoxínu a 10 mg atorvastatínu sa koncentrácie digoxínu v rovnovážnom stave mierne zvýšili. Pacienti, ktorí užívajú digoxín, musia byť náležite sledovaní.

Perorálne kontraceptíva: Súbežné podávanie atorvastatínu s perorálnym kontraceptívom spôsobuje zvýšenia plazmatických koncentrácií noretisterónu a etinylestradiolu.

Warfarín: V klinickom skúšaní u pacientov dostávajúcich dlhodobú liečbu warfarínom spôsobilo súbežné podávanie atorvastatínu v dávke 80 mg denne s warfarínom malé zníženie protrombínového času o približne 1,7 sekúnd počas prvých 4 dní podávania dávky, ktoré sa upravilo na normálnu hodnotu v priebehu 15 dní liečby atorvastatínom.

Hoci sa hlásili len veľmi zriedkavé prípady klinicky významných interakcií s antikoagulantami, má sa pred začiatkom liečby atorvastatínom a dostatočne často na začiatku liečby u pacientov užívajúcich kumarínové antikoagulanty stanoviť protrombínový čas, aby sa zaistilo, že nedôjde k žiadnej významnej zmene protrombínového času. Po preukázaní stabilného protrombínového času môže byť protrombínový čas monitorovaný v intervaloch obvykle odporúčaných pre pacientov liečených kumarínovými antikoagulantami. Ak sa dávka atorvastatínu zmení alebo preruší, je potrebné zopakovať rovnaký postup. U pacientov, ktorí neužívali antikoagulanty, nebola liečba atorvastatínom spojená s krvácaním alebo so zmenami v protrombínovom čase.

Tabuľka 1: Účinok súbežne podávaných liekov na farmakokinetiku atorvastatínu

Súbežne podávaný liek a dávkovací režim	Atorvastatín		
	Dávka (mg)	Zmena v AUC ^{&}	Klinické odporúčanie [#]
500 mg tipranaviru BID/200 mg ritonaviru BID, 8 dní (14. až 21. deň)	40 mg v 1. deň, 10 mg v 20. deň	9,4	V prípadoch, kedy je súbežné podávanie s atorvastatínom nevyhnutné, neprekračujte dávku 10 mg atorvastatínu denne. Odporúča sa klinické sledovanie týchto pacientov.
750 mg telapreviru každých 8 hodín, 10 dní	20 mg, SD	7,9	
5,2 mg/kg/deň cyklosporínu, stabilná dávka	10 mg OD počas 28 dní	8,7	
400 mg lopinaviru BID/100 mg ritonaviru BID, 14 dní	20 mg OD počas 4 dní	5,9	V prípadoch, kedy je súbežné podávanie s atorvastatínom nevyhnutné, sa odporúčajú nižšie udržiavacie dávky atorvastatínu. Pri dávkach atorvastatínu prekračujúcich 20 mg sa odporúča klinické sledovanie týchto pacientov.
500 mg klaritromycínu BID, 9 dní	80 mg OD počas 8 dní	4,5	
400 mg sakvinaviru BID/ritonavir (300 mg ritonaviru BID od 5. – 7. dňa,	40 mg OD počas 4 dní	3,9	V prípadoch, kedy je súbežné podávanie s atorvastatínom

zvýšené na 400 mg BID na 8. deň), 4. – 18. deň, 30 minút po podaní dávky atorvastatínu			nevyhnutné, sa odporúčajú nižšie udržiavacie dávky atorvastatínu. Pri dávkach atorvastatínu
300 mg darunaviru BID/ 100 mg ritonaviru BID, 9 dní	10 mg OD počas 4 dní	3,4	prekračujúcich 40 mg sa odporúča klinické sledovanie týchto pacientov.
200 mg itrakonazolu OD, 4 dni	40 mg SD	3,3	
700 mg fosamprenaviru BID/100 mg ritonaviru BID, 14 dní	10 mg OD počas 4 dní	2,5	
1 400 mg fosamprenaviru BID, 14 dní	10 mg OD počas 4 dní	2,3	
480 mg letermoviru OD, 10 dní	20 mg SD	3.29	Dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg počas súbežného podávania s liekmi obsahujúcimi letermovir.
1 250 mg nelfinaviru BID, 14 dní	10 mg OD počas 28 dní	1,74	Žiadne osobitné odporúčanie.
50 mg elbasviru OD/200 mg grazopreviru OD, 13 dní	10 mg SD	1,95	Dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg počas súbežného podávania s liekmi obsahujúcimi elbasvir alebo grazoprevir.
400 mg glekapreviru OD/ 120 mg pibrentasviru OD, 7 dní	10 mg OD počas 7 dní	8,3	Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi glekaprevir alebo pibrentasvir je kontraindikované (pozri časť 4.3).
240 ml grapefruitového džúsu OD *	40 mg SD	1,37	Súbežná konzumácia veľkého množstva grapefruitového džúsu a atorvastatínu sa neodporúča.
240 mg diltiazemu OD, 28 dní	40 mg SD	1,51	Po začatí podávania dávky alebo po úpravách dávky diltiazemu sa odporúča náležité klinické sledovanie týchto pacientov.
500 mg erytromycínu QID, 7 dní	10 mg SD	1,33	Odporúča sa nižšia maximálna dávka a klinické sledovanie týchto pacientov.
10 mg amlodipínu, jednorazová dávka	80 mg SD	1,18	Žiadne osobitné odporúčanie.
300 mg cimetidínu QID, 2 týždne	10 mg OD počas 2 týždňov	1,00	Žiadne osobitné odporúčanie.
10 g kolestipolu BID, 24 týždňov	40 mg OD počas 24 týždňov	0,74**	Žiadne osobitné odporúčanie.
30 ml suspenzie antacida obsahujúceho hydroxid horečnatý a hydroxid hlinitý QID, 17 dní	10 mg OD počas 15 dní	0,66	Žiadne osobitné odporúčanie.
600 mg efavirenzu OD, 14 dní	10 mg počas 3 dní	0,59	Žiadne osobitné odporúčanie.
600 mg rifampicínu OD, 7 dní (podávaných súbežne)	40 mg SD	1,12	Ak nie je možné predísť súbežnému podávaniu, odporúča sa súbežné podanie atorvastatínu
600 mg rifampicínu OD, 5 dní (podávaných oddelene)	40 mg SD	0,20	s rifampicínom s klinickým sledovaním.
600 mg gemfibrozilu BID, 7 dní	40 mg SD	1,35	Odporúča sa nižšia úvodná dávka a klinické sledovanie týchto

			pacientov.
160 mg fenofibrátu OD, 7 dní	40 mg SD	1,03	Odporúča sa nižšia úvodná dávka a klinické sledovanie týchto pacientov.
800 mg bocepreviru TID, 7 dní	40 mg SD	2,3	Odporúča sa nižšia úvodná dávka a klinické sledovanie týchto pacientov. Dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg počas súbežného podávania s boceprevirom.

& Predstavuje pomer liečby (súbežné podávanie liečiva plus atorvastatín verzus atorvastatín samotný).

Klinický význam pozri v častiach 4.4 a 4.5.

* Obsahuje jednu alebo viacero zložiek, ktoré inhibujú CYP3A4, a môže zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4. Príjem jedného 240 ml pohára grapefruitového džúsu tiež viedol k zníženiu AUC o 20,4 % aktívneho ortohydroxy metabolitu. Veľké množstvo grapefruitového džúsu (viac ako 1,2 l denne počas 5 dní) zvýšilo AUC atorvastatínu 2,5-násobne a AUC aktívnych (atorvastatín a metabolity) inhibítorov HMG-CoA-reduktázy 1,3-krát.

** Pomer založený na jednej vzorke odobratej 8 – 16 hodín po dávke.

OD = jedenkrát denne; SD = jednorazová dávka; BID = dvakrát denne; TID = trikrát denne; QID = štyrikrát denne.

Tabuľka 2: Účinok atorvastatínu na farmakokinetiku súbežne podávaných liekov

Atorvastatín a dávkovací režim	Súbežne podávaný liek		
	Liek/dávka (mg)	Zmena v AUC ^{&}	Klinické odporúčanie
80 mg OD počas 10 dní	0,25 mg digoxínu OD, 20 dní	1,15	Pacienti, ktorí užívajú digoxín, musia byť náležite sledovaní.
40 mg OD počas 22 dní	Perorálne kontraceptívum OD, 2 mesiace - 1 mg noretisterónu - 35 µg etinylestradiolu	1,28 1,19	Žiadne osobitné odporúčanie.
80 mg OD počas 15 dní	* 600 mg fenazónu, SD	1,03	Žiadne osobitné odporúčanie.
10 mg, SD	500 mg tipranaviru BID/ 200 mg ritonaviru BID, 7 dní	1,08	Žiadne osobitné odporúčanie.
10 mg OD počas 4 dní	1 400 mg fosamprenaviru BID, 14 dní	0,73	Žiadne osobitné odporúčanie.
10 mg OD počas 4 dní	700 mg fosamprenaviru BID/100 mg ritonaviru BID, 14 dní	0,99	Žiadne osobitné odporúčanie.

& Predstavuje pomer liečby (súbežné podávanie liečiva plus atorvastatín verzus atorvastatín samotný).

* Pri súbežnom podávaní viacnásobných dávok atorvastatínu a fenazónu sa preukázal malý alebo žiadny detegovateľný účinok v klírense fenazónu.

OD = jedenkrát denne; SD = jednorazová dávka; BID = dvakrát denne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú počas liečby používať náležité antikoncepčné opatrenia (pozri časť 4.3).

Gravidita

Atorvastatín/Ezetimib Teva je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o použití Atorvastatínu/Ezetimibu Teva počas gravidity.

Atorvastatín

Bezpečnosť u gravidných žien nebola stanovená. Žiadne kontrolované klinické skúšania s atorvastatínom sa u gravidných žien neuskutočnili. Zriedkavo boli hlásené kongenitálne anomálie po intrauterinnej expozícii inhibítorom HMG-CoA-reduktázy. Skúšania na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Liečba matky atorvastatínom môže znižovať fetálne hladiny mevalonátu, ktorý je prekursorom biosyntézy cholesterolu. 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.

Ezetimib

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o použití ezetimibu počas gravidity. Štúdie na zvieratách s použitím ezetimibu v monoterapii nepreukázali žiadne priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryofetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Atorvastatín/Ezetimib Teva je počas dojčenia kontraindikovaný.

Atorvastatín

Nie je známe, či sa atorvastatín alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. U potkanov sú plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov podobné ako v mlieku (pozri časť 5.3).

Ezetimib

Štúdie na potkanoch preukázali, že ezetimib sa vylučuje do materského mlieka. Nie je známe, či sa ezetimib vylučuje do ľudského materského mlieka.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o účinku Atorvastatínu/Ezetimibu Teva na plodnosť ľudí.

V štúdiách na zvieratách nemal atorvastatín alebo ezetimib žiadny účinok na fertilitu samcov alebo samičiek (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Atorvastatín/Ezetimib Teva má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov sa však má vziať do úvahy, že bol hlásený závrat.

4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie sú definované ako: 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 ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia		
		atorvastatín	ezetimib	ezetimib + statín
Infekcie a nákazy	nazofaryngitída	časté	-	-
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombocytopénia	zriedkavé	neznáme*	-
Poruchy imunitného	alergické reakcie	časté	-	-

systému	anafylaktické reakcie	veľmi zriedkavé	-	-
	precitlivosť vrátane vyrážky, žihľavky, anafylaxie a angioedému	-	neznáme*	-
Poruchy metabolizmu a výživy	hyperglykémia	časté	-	-
	hypoglykémia, prírastok hmotnosti, anorexia	menej časté	-	-
	znížená chuť do jedla	-	menej časté	-
Psychické poruchy	nočné mory, insomnie	menej časté	-	-
	depresia	-	neznáme*	-
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	časté	-	časté
	závraty	menej časté	neznáme*	-
	hypoestézia, dysgeúzia, amnézia	menej časté	-	-
	parestézia	menej časté	neznáme*	menej časté
	periférna neuropatia	zriedkavé	-	-
	myasténia gravis	neznáme	-	-
Poruchy oka	rozmazané videnie	menej časté	-	-
	porucha zraku	zriedkavé	-	-
	očná myasténia	neznáme	-	-
Poruchy ucha a labyrintu	tinnitus	menej časté	-	-
	strata sluchu	veľmi zriedkavé	-	-
Poruchy ciev	návaly horúčavy, hypertenzia	-	menej časté	-
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	faryngolaryngeálna bolesť, epistaxa	časté	-	-
	kašeľ	-	menej časté	-
	dyspnoe	-	neznáme*	-
Poruchy gastrointestinálneho traktu	flatulencia, hnačka	časté	časté	-
	zápcha	časté	neznáme*	-
	nevoľnosť, dyspepsia	časté	menej časté	-
	vracanie, eruktácia	menej časté	-	-
	pankreatitída	menej časté	neznáme*	-
	abdominálna bolesť	menej časté	časté	-
	gastroezofageálna refluxná choroba	-	menej časté	-
	sucho v ústach, gastritída	-	-	menej časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	hepatitída	menej časté	neznáme*	-
	cholestáza	zriedkavé	-	-
	zlyhanie pečene	veľmi zriedkavé	-	-
	cholelitiáza, cholecystitída	-	neznáme*	-
Poruchy kože a podkožného tkaniva	urtikária, kožná vyrážka, pruritus	menej časté	-	menej časté
	alopécia	menej časté	-	-
	angioneurotický edém, bulózna dermatitída vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy	zriedkavé	-	-
	multiformný erytém	zriedkavé	neznáme*	-
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy	artralgia, svalové spazmy	časté	menej časté	-
	opuch kĺbov	časté	-	-

a spojivového tkaniva	bolesť v končatinách, bolesť chrbta	časté	-	menej časté
	únava svalov	menej časté	-	-
	svalová slabosť	menej časté	-	menej časté
	bolesť krku	menej časté	menej časté	-
	myalgia	časté	neznáme*	časté
	myozitída, tendinopatia (niekedy komplikovaná ruptúrou)	zriedkavé	-	-
	nekrotizujúca myopatia sprostredkovaná imunitným systémom	neznáme	-	-
	myopatia/rabdomyolýza/ruptúra svalov	zriedkavé	neznáme*	-
syndróm podobný lupusu	veľmi zriedkavé	-	-	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	gynekomastia	veľmi zriedkavé	-	-
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	periférny edém	menej časté	-	menej časté
	asténia	menej časté	neznáme*	menej časté
	bolesť hrudníka	menej časté	menej časté	-
	únava	menej časté	časté	-
	celkový pocit choroby, pyrexia	menej časté	-	-
	bolesť	-	menej časté	-
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	abnormálne výsledky funkcie pečene, zvýšenie kreatínkinázy v krvi	časté	-	-
	pozitívny výsledok na prítomnosť leukocytov v moči	menej časté	-	-
	zvýšenie ALT a/alebo AST	-	menej časté	časté
	zvýšenie kreatínfosfokinázy (CPK) v krvi, zvýšenie gamaglutamyltransferázy, abnormálne výsledky funkcie pečene	-	menej časté	-

* Postmarketingové skúsenosti (so statínom alebo bez statínu)

Nasledujúce nežiaduce udalosti boli hlásené v súvislosti s niektorými statínmi:

- sexuálna dysfunkcia,
- depresia,
- výnimočné prípady výskytu intersticiálnej choroby pľúc najmä pri dlhodobej liečbe (pozri časť 4.4),
- diabetes mellitus: frekvencia bude závisieť od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glykémia nalačno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšené triglyceridy, 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

V prípade predávkovania treba vykonať symptomatické a podporné opatrenia. Majú sa vykonať vyšetrenia funkcie pečene a sledovať sérové hladiny CPK.

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 udalosťami. Hlásené nežiaduce udalosti neboli závažné. U zvierat sa nepozorovala žiadna toxicita po jednorazových perorálnych dávkach 5 000 mg/kg ezetimibu u potkanov a myši a 3 000 mg/kg u psov.

Atorvastatín

Z dôvodu značnej väzby atorvastatínu na plazmatické bielkoviny sa nepredpokladá, že hemodialýza významne zvýši klírens atorvastatínu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hypolipidemiká, inhibítory HMG-CoA-reduktázy v kombinácii s inými hypolipidemikami, ATC kód: C10BA05

Mechanizmus účinku

Vysoká hladina cholesterolu v krvi pochádza z črevnej absorpcie a endogénnej biosyntézy cholesterolu. Atorvastatín/Ezetimib Teva obsahuje ezetimib a atorvastatín, dve látky znižujúce lipidy s komplementárnymi mechanizmami účinku.

Ezetimib

Ezetimib patrí do novej skupiny zlúčenín znižujúcich lipidy, ktoré selektívne inhibujú črevnú absorpciu cholesterolu a príbuzných rastlinných sterolov. Ezetimib je perorálne aktívny a má mechanizmus účinku, ktorý sa líši od iných skupín látok znižujúcich cholesterol (napr. statíny, adsorbenty žľových 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 fytosterolov.

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

V dvojtzáďňovej klinickej štúdií 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 triglyceridov, mastných kyselín, žľových kyselín, progesterónu, etinylestradiolu alebo v tukoch rozpustných vitamínov A a D.

Atorvastatín

Naproti tomu, atorvastatín je selektívny kompetitívny inhibítor biosyntézy cholesterolu v pečeni. Inhibuje HMG-CoA-reduktázu, enzým limitujúci rýchlosť zodpovedný za premenu 3-hydroxy-3-metylglutarylkoenzýmu A na mevalonát, čo je prekursor sterolov vrátane cholesterolu. V pečeni sú triglyceridy a cholesterol zabudované do lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (VLDL), takzvaných transportných proteínov. Tieto transportné proteíny sa uvoľňujú do plazmy na dodávanie cholesterolu do periférnych tkanív. Lipoproteíny s nízkou hustotou (LDL) sa tvoria z VLDL a sú primárne katabolizované cez receptor s vysokou afinitou k LDL (LDL receptor).

Atorvastatín znižuje plazmatické koncentrácie cholesterolu a sérové koncentrácie lipoproteínov inhibíciou biosyntézy cholesterolu v pečeni a zvyšuje počet LDL receptorov pečene na povrchu bunky, čím sa urýchľuje absorpcia a katabolizmus LDL.

Atorvastatín znižuje tvorbu LDL a počet LDL častíc. Atorvastatín zapríčiňuje výrazné a trvalé zvýšenie aktivity LDL receptorov spojené s prospešnými zmenami kvality cirkulujúcich LDL častíc. Atorvastatín účinne znižuje hladiny LDL-C u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, čo je populácia, ktorá obvykle nereaguje na liečivá znižujúce lipidy.

V štúdiu sledujúcej odpoveď na liečbu v závislosti od dávky bolo dokázané, že atorvastatín znižuje koncentrácie celkového cholesterolu (30 – 46 %), LDL-C (41 – 61 %), apolipoproteínu B (34 – 50 %) a triglyceridov (14 – 33 %), pričom súčasne vyvolal vo variabilnej miere zvýšenie HDL-C a apolipoproteínu A1. Tieto výsledky sú zhodné u pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, non-familiárnymi formami hypercholesterolémie a zmiešanými hyperlipidémiami vrátane pacientov s diabetom mellitus nezávislým od inzulínu.

Kombinovaný liek znižuje celkový cholesterol (celkový C), LDL-C, apolipoproteín B (Apo B), triglyceridy (TG) a lipoproteínový cholesterol s nízkou hustotou (non-HDL-C) a zvyšuje lipoproteínový cholesterol s vysokou hustotou (HDL-C) prostredníctvom duálnej inhibície absorpcie a syntézy cholesterolu.

Klinická účinnosť

Primárna hypercholesterolémia

V multicentrickej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu bolo celkovo 148 mužov a žien s primárnou hypercholesterolémiou a koronárnou chorobou srdca (KCHS) počas 6 týždňov randomizovaných buď na užívanie ezetimibu (EZE) 10 mg a atorvastatínu (ATV) 10 mg (EZE + ATV; n=72) alebo placebo/atorvastatínu 10 mg (ATV; n = 76). Primárny parameter účinnosti bola priemerná percentuálna zmena cholesterolu lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL-C) na konci štúdie v porovnaní s východiskovou hodnotou. Počas 6 týždňov sa pri EZE + ATV dosiahla signifikantne väčšia upravená priemerná zmena z východiskovej hodnoty LDL-C v porovnaní s monoterapiou ATV (-50,5 % vs. -36,5 %; $p < 0,0001$), rovnajúca sa dodatočnému 14,1 % zníženiu (95 % IS -17,90, -10,19) LDL-C. Signifikantne vyšší podiel pacientov užívajúcich EZE + ATV dosiahol novú cieľovú hodnotu LDL-C < 2 mmol/l (62 % vs. 12 % so samotným ATV; $p < 0,0001$) odporúčanú Joint British Societies (JBS 2) a minimálny liečebný štandard podľa JBS 2 < 3 mmol/l (93 % vs. 79 % so samotným ATV). Pacienti užívajúci EZE+ATV mali 12-krát vyššiu pravdepodobnosť dosiahnuť cieľovú hodnotu LDL-C (pomer pravdepodobnosti 12,1; 95 % IS 5,8, 25,1; $p < 0,0001$) v porovnaní s pacientami užívajúcimi ATV v monoterapii.

V metaanalýze kombinovanej liečby ezetimibom a atorvastatínom a atorvastatínom v monoterapii bolo analyzovaných 17 randomizovaných skúšaní v paralelných skupinách (11 publikácií) s 5206 pacientami. Všetky randomizované kontrolované skúšania trvali dlhšie ako 4 týždne. Všetky skúšania boli randomizované, študované v paralelných skupinách a 9 skúšaní bolo dvojito zaslepených. Do skúšaní boli zaradení pacienti s hladinou LDL-C > 70 mg/dl (s vysokým rizikom KCHS) alebo s hypercholesterolémiou. Sedemnást' štúdií sledovalo zmenu LDL-C, HDL-C a celkového C, kým 15 štúdií sledovalo zmeny TG. Boli zaradené aj 4 dávky na porovnanie: kombinovaná liečba ezetimibom (10 mg) a atorvastatínom (10 mg) (E10 + A10) oproti atorvastatínu (20 mg) v monoterapii (A20); E10 + A10 vs. A10; E10 + A20 vs. A40; E10 + A40 vs. A80. V porovnaní s monoterapiou atorvastatínom bola celková účinnosť kombinovanej liečby ezetimibom a atorvastatínom na zníženie LDL-C (MD = -15,38, 95 % IS: -16,17 až -14,60; $I^2 = 26,2$ %, $n = 17$ štúdií), celkového C (MD = -9,51, 95 % IS: -10,28 až -8,74; $I^2 = 33,7$ %, $n = 17$ štúdií) a TG (MD = -6,42, 95 % IS: -7,78 až -5,06; $I^2 = 0$ %, $n = 15$ štúdií) a zvýšenie HDL-C (MD = 0,95, 95 % IS: 0,34 až 1,57; $I^2 = 0$ %, $n = 17$ štúdií) významná. Účinnosť pri porovnaní HDL-C bola vo veľkej miere významná pre rôzne dávky. Celková účinnosť a účinnosť kombinovanej liečby v podskupine s ezetimibom a atorvastatínom na zníženie LDL-C, celkového C a TG boli signifikantne vyššie ako pri monoterapiách atorvastatínom. Celková účinnosť a účinnosť v skupine s kombinovanou liečbou E10 + A10/A20 na zvýšenie HDL-C boli významné.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Atorvastatínom/Ezetimibom Teva vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Preukázalo sa, že kombinovaný liek je bioekvivalentný so súbežne podávanými zodpovedajúcimi dávkami tabliet ezetimibu a atorvastatínu.

Absorpcia

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 injekciu.

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.

Atorvastatín

Atorvastatín sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje, maximálne plazmatické koncentrácie (C_{max}) sa dosiahnu za 1 až 2 hodiny. Rozsah absorpcie vzrastá proporcionálne s dávkou atorvastatínu. Po perorálnom podaní je biologická dostupnosť atorvastatínu vo forme filmom obalených tabliet v porovnaní s perorálnym roztokom 95 – 99 %. Absolútna biologická dostupnosť atorvastatínu je približne 12 % a systémová dostupnosť inhibičnej aktivity HMG-CoA-reduktázy je približne 30 %. Nízka systémová dostupnosť sa pripisuje pre-systémovému klírensu v sliznici gastrointestinálneho traktu a/alebo metabolizmu pri prvom prechode pečťou.

Distribúcia

Ezetimib

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

Atorvastatín

Priemerný distribučný objem atorvastatínu je približne 381 l. Približne ≥ 98 % atorvastatínu sa viaže na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Ezetimib

Ezetimib je primárne metabolizovaný v tenkom čreve a v pečeni konjugáciou na glukuronid (reakcia fázy II) s následným vylučovaním do žlče. U všetkých hodnotených druhov sa pozoroval minimálny oxidatívny metabolizmus (reakcia fázy I). Ezetimib a ezetimib-glukuronid sú hlavné, od liečiva odvodené látky detegované v plazme, pričom ezetimib tvoril 10 až 20 % a ezetimib-glukuronid 80 až 90 % celkového liečiva v plazme. Ezetimib aj ezetimib-glukuronid sú pomaly eliminované z plazmy s dôkazom významnej enterohepatálnej cirkulácie. Polčas ezetimibu a ezetimib-glukuronidu je približne 22 hodín.

Atorvastatín

Atorvastatín sa metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 na orto- a parahydroxylované deriváty a rôzne produkty beta oxidácie. Okrem iných ciest sa tieto produkty ďalej metabolizujú glukuronidáciou. Inhibícia HMG-CoA-reduktázy prostredníctvom orto- a parahydroxylovaných

metabolitov *in vitro* je ekvivalentná inhibícií atorvastatínom. Približne 70 % cirkulujúcej inhibičnej aktivity HMG-CoA-reduktázy sa pripisuje aktívnym metabolitom.

Eliminácia

Ezetimib

Po perorálnom podaní ezetimibu značeného ¹⁴C (20 mg) ľuďom tvoril celkový ezetimib približne 93 % celkovej rádioaktivity v plazme. Počas 10-dňového obdobia zberu sa izolovalo približne 78 % podanej rádioaktivity v stolici a 11 % v moči. Po 48 hodinách neboli v plazme detegovateľné hladiny rádioaktivity.

Atorvastatín

Atorvastatín je substrátom hepatických transportérov, polypeptidov transportujúcich organické anióny 1B1 (OATP1B1) a 1B3 (OATP1B3) transportéra. Metabolity atorvastatínu sú substrátmi OATP1B1. Atorvastatín je tiež identifikovaný ako substrát proteínu 1 viažuceho rezistentné proteíny (MDR1) a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP), ktorý môže obmedzovať črevnú absorpciu a biliárny klírens atorvastatínu. Atorvastatín sa primárne vylučuje žľou po metabolizácii v pečeni a/alebo mimo pečene. Nezdá sa však, že by atorvastatín prechádzal významnou enterohepatálnou recirkuláciou. Priemerný plazmatický polčas eliminácie atorvastatínu je u ľudí približne 14 hodín. Polčas inhibičnej aktivity HMG-CoA-reduktázy je približne 20 až 30 hodín pre prispievanie aktívnych metabolitov.

Pediatrická populácia

Ezetimib

Farmakokinetika ezetimibu u detí ≥ 6 rokov a dospelých je podobná. Farmakokinetické údaje pre pediatrickú populáciu vo veku < 6 rokov nie sú k dispozícii. Klinické skúsenosti u pediatrických a dospievajúcich pacientov zahŕňajú pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou alebo sitosterolémiou.

Atorvastatín

V otvorenej 8-týždňovej štúdií boli pediatrickí pacienti (vo veku 6 – 17 rokov) v Tannerovom štádiu 1 (N = 15) a v Tannerovom štádiu 2 (N = 24) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou a východiskovou hodnotou LDL-C ≥ 4 mmol/l liečení dennou dávkou 5 mg alebo 10 mg atorvastatínu vo forme žuvacích tabliet alebo 10 mg alebo 20 mg vo forme tabliet. Telesná hmotnosť bola jedinou významnou premennou v atorvastatínovom populačnom farmakokinetickom modeli. Zdanlivý klírens atorvastatínu po perorálnom podaní u pediatrických pacientov sa zdal byť podobný klírnsu u dospelých, keď sa meral alometricky podľa telesnej hmotnosti. Konzistentné poklesy LDL-C a celkového C sa pozorovali v celom rozsahu expozícií atorvastatínu a o-hydroxyatorvastatínu.

Staršie osoby

Ezetimib

Plazmatické koncentrácie celkového ezetimibu sú u starších pacientov (≥ 65 rokov) asi 2-krát vyššie ako u mladých ľudí (18 až 45 rokov). Zníženie LDL-C a bezpečnostný profil sú porovnateľné medzi staršími a mladšími jedincami liečenými ezetimibom.

Atorvastatín

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sú vyššie u zdravých starších osôb ako u mladých dospelých, pričom účinky na hladinu lipidov boli porovnateľné s účinkami, ktoré sa pozorovali v populáciách mladších pacientov.

Porucha funkcie pečene

Ezetimib

Po jednorazovej 10 mg dávke ezetimibu sa priemerná AUC celkového ezetimibu zvýšila približne 1,7-násobne u pacientov s miernou insuficienciou pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 alebo 6)

v porovnaní so zdravými osobami. V 14-dňovom skúšaní opakovaných dávok (10 mg denne) u pacientov so stredne závažnou insuficienciou pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) bola priemerná AUC celkového ezetimibu zvýšená približne 4-násobne v 1. a 14. deň v porovnaní so zdravými osobami. U pacientov s miernou insuficienciou pečene nie je potrebná úprava dávky. Vzhľadom na neznáme účinky zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou (Childovo-Pughovo skóre > 9) hepatálnou insuficienciou sa ezetimib u týchto pacientov neodporúča (pozri časti 4.2 a 4.4).

Atorvastatín

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sú výrazne zvýšené (približne 16-násobne C_{max} a približne 11-násobne AUC) u pacientov s chronickým alkoholickým poškodením pečene (Childovo-Pughovo skóre B).

Porucha funkcie obličiek

Ezetimib

Po jednorazovej 10 mg dávke ezetimibu u pacientov so závažným ochorením obličiek ($n = 8$; priemerný $CrCl \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sa priemerná AUC celkového ezetimibu zvýšila približne 1,5-násobne v porovnaní so zdravými osobami ($n = 9$).

Ďalší pacient v tomto skúšaní (po transplantácii obličky, ktorý dostával mnohopočetnú liečbu vrátane cyklosporínu) mal 12-násobne väčšiu expozíciu celkovému ezetimibu.

Atorvastatín

Ochorenie obličiek nemá žiadny vplyv na plazmatické koncentrácie alebo účinky atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov na lipidy.

Pohlavie

Ezetimib

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

Atorvastatín

Koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov u žien sa líšia od koncentrácií u mužov (ženy: približne o 20 % vyššia C_{max} a o 10 % nižšia AUC). Tieto rozdiely nie sú klinicky významné a nemajú za následok žiadne klinicky významné rozdiely v účinkoch na lipidy medzi mužmi a ženami.

Polymorfizmus SLCO1B1

Atorvastatín

Na vychytávaní všetkých inhibítorov HMG-CoA-reduktázy vrátane atorvastatínu v pečeni sa podieľa transportér OATP1B1. U pacientov s polymorfizmom SLCO1B1 existuje riziko zvýšenej expozície atorvastatínu, ktorá môže viesť ku zvýšenému riziku rabdomyolýzy (pozri časť 4.4). Polymorfizmus v gène pre OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) je spojený s 2,4-násobne vyššou expozíciou atorvastatínu (AUC) v porovnaní s osobami bez tohto alternatívneho genotypu (c.521TT). U týchto pacientov je tiež možná geneticky podmienená porucha vychytávania atorvastatínu v pečeni. Možné dôsledky na účinnosť nie sú známe.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ezetimib

Skúšania chronickej toxicity ezetimibu na zvieratách neidentifikovali žiadne cieľové orgány pre toxické účinky. U psov liečených štyri týždne ezetimibom ($\geq 0,03 \text{ mg/kg/deň}$) sa koncentrácia cholesterolu v žlčníkovej žlči zvýšila 2,5 až 3,5-násobne. V jednoročnom skúšaní 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 karcinogenity ezetimibu boli negatívne. Ezetimib nemal žiadny účinok na fertilitu samcov alebo samíc potkanov, ani sa nezistilo, že by bol teratogénny u potkanov alebo králikov a nemal vplyv ani na prenatalný a postnatalný vývoj. Ezetimib prechádzal cez placentárnu bariéru u gravidných potkanov a králikov, ktorým boli podané viacnásobné dávky 1 000 mg/kg/deň.

Atorvastatín

Atorvastatín mal negatívny mutagénny a klastogénny potenciál v sérii 4 testov *in vitro* a v 1 skúške *in vivo*. Nezistilo sa, že by bol atorvastatín karcinogénny u potkanov, ale vysoké dávky u myši (vedúce k 6 – 11-násobku AUC_{0-24 hod} dosiahnutej u ľudí pri najvyššej odporúčanej dávke) preukázali vznik hepatocelulárnych adenómov u samcov a hepatocelulárnych karcinómov u samíc.

Z experimentálnych skúšaní na zvieratách existuje dôkaz, že inhibítory HMG-CoA-reduktázy môžu ovplyvniť vývoj embryí alebo plodov. Atorvastatín nemal u potkanov, králikov a psov žiadne účinky na fertilitu a nebol teratogénny, avšak pri maternotoxických dávkach sa pozorovala fetálna toxicita u potkanov a králikov. Počas expozície matiek vysokým dávkam atorvastatínu bol spomalený vývin mláďat potkana a znížilo sa postnatalne prežívanie. U potkanov existuje dôkaz o prestupe placentou. U potkanov sú plazmatické koncentrácie atorvastatínu podobné koncentráciám v mlieku. Nie je známe, či sa atorvastatín alebo jeho metabolity vylučujú do mlieka u ľudí.

Súbežné podávanie ezetimibu a statínu

V štúdiách súbežného podávania ezetimibu a statínov (vrátane atorvastatínu) boli pozorované toxické účinky v podstate tie, ktoré sú obvykle spájané so statínmi. Niektoré z toxických účinkov boli výraznejšie ako toxické účinky, ktoré sa pozorovali pri liečbe samotnými statínmi. To sa pripisuje farmakokinetickým a farmakodynamickým interakciám pri súbežnom podávaní. V klinických štúdiách sa takéto interakcie nevyskytli. Myopatie sa vyskytli u potkanov až po expozícii dávkam, ktoré boli niekoľkokrát vyššie ako terapeutická dávka u ľudí (približne 20-krát vyššie ako AUC pre statíny a 500 až 2000-krát vyššie ako AUC pre aktívne metabolity). V sérii *in vivo* a *in vitro* testov ezetimib podávaný spolu so statínmi nevykazoval žiadny genotoxický potenciál. Súbežné podávanie ezetimibu a statínov nebolo u potkanov teratogénne. U gravidných králikov sa pozoroval malý počet kostných deformít (fúzané hrudné a kaudálne stavce, znížený počet kaudálnych stavcov). Súbežné podávanie ezetimibu s lovastatínom malo za následok embryoletálne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

celulóza, mikrokryštalická 101 (E460)
manitol (E421)
uhličitan vápenatý (E170)
kroskarmelóza, sodná soľ (E468)
hydroxypropylcelulóza (E463)
polysorbát 80 (E433)
žltý oxid železitý (E172)
stearát horečnatý
povidón K29/32 (E1201)
laurylsíran sodný (E487)

Obal tablety

Atorvastatín/Ezetimib Teva 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg:
laktóza, monohydrát
hypromelóza 2910 (E464)
oxid titaničitý (E171)

makrogol 4000 (E1521)

Atorvastatín/Ezetimib Teva 80 mg/10 mg:

hypromelóza 2910 (E464)

oxid titaničitý (E171)

mastenec (E553b)

makrogol 400 (E1521)

žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Al/PVC/Al blistre a perforované blistre s jednotlivými dávkami balené v škatuľkách.

Atorvastatín/Ezetimib Teva 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg filmom obalené tablety:

Veľkosti balenia sú 10, 10 x 1, 14, 14 x 1, 15, 15 x 1, 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 56, 56 x 1, 60, 60 x 1, 84, 84 x 1, 90, 90 x 1, 100 a 100 x 1 filmom obalených tabliet.

Atorvastatín/Ezetimib Teva 80 mg/10 mg filmom obalené tablety:

Veľkosti balenia sú 10, 10 x 1, 14, 14 x 1, 15, 15 x 1, 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 56, 56 x 1, 60, 60 x 1, 84, 84 x 1, 90, 90 x 1, 100 a 100 x 1 filmom obalených tabliet a multibalenia obsahujúce 90 (2 balenia po 45), 90 x 1 (2 balenia po 45 x 1), 100 (2 balenia po 50), 100 x 1 (2 balenia po 50 x 1) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Atorvastatín/Ezetimib Teva 10 mg/10 mg: 31/0096/22-S

Atorvastatín/Ezetimib Teva 20 mg/10 mg: 31/0097/22-S

Atorvastatín/Ezetimib Teva 40 mg/10 mg: 31/0098/22-S

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/01363-Z1A

Atorvastatín/Ezetimib Teva 80 mg/10 mg: 31/0099/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. apríla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023