

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

ATOZET 10 mg/10 mg  
ATOZET 10 mg/20 mg  
ATOZET 10 mg/40 mg  
ATOZET 10 mg/80 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg ezetimibu a 10, 20, 40 alebo 80 mg atorvastatínu (vo forme trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu).

#### Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá 10 mg/10 mg filmom obalená tableta obsahuje 153 mg laktózy.  
Každá 10 mg/20 mg filmom obalená tableta obsahuje 179 mg laktózy.  
Každá 10 mg/40 mg filmom obalená tableta obsahuje 230 mg laktózy.  
Každá 10 mg/80 mg filmom obalená tableta obsahuje 334 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

10 mg/10 mg tableta: bikonvexná, biela až takmer biela filmom obalená tableta v tvare kapsuly o veľkosti 12,74 mm x 5,10 mm, s vyrazeným „257“ na jednej strane.

10 mg/20 mg tableta: bikonvexná, biela až takmer biela filmom obalená tableta v tvare kapsuly o veľkosti 14,48 mm x 5,79 mm, s vyrazeným „333“ na jednej strane.

10 mg/40 mg tableta: bikonvexná, biela až takmer biela filmom obalená tableta v tvare kapsuly o veľkosti 16,38 mm x 6,27 mm, s vyrazeným „337“ na jednej strane.

10 mg/80 mg tableta: bikonvexná, biela až takmer biela filmom obalená tableta v tvare kapsuly o veľkosti 19,05 mm x 7,94 mm, s vyrazeným „357“ na jednej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Prevenia kardiovaskulárnych príhod

ATOZET 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

ATOZET je indikovaný ako prídavná liečba k diéte u dospelých s primárnou (heterozygotnou familiárnou a non-familiárnou) hypercholesterolémiou alebo zmiešanou hyperlipidémiou, kde je vhodné použitie kombinovaného lieku.

- pacienti, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní samotným statínom,

- pacienti, ktorí už sú liečení statínom a ezetimibom.

#### *Homozygotná familiárna hypercholesterolémia (HoFH)*

ATOZET je indikovaný ako prídavná liečba k diéte u dospelých s HoFH. Pacienti môžu dostávať aj podporné liečby (napr. aferézu lipoproteínov s nízkou denzitou [LDL]).

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

### Dávkovanie

#### *Hypercholesterolémia a/alebo koronárna choroba srdca (s AKS v anamnéze)*

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

Rozsah dávky ATOZETU je 10/10 mg/deň až do 10/80 mg/deň. Zvyčajná dávka je 10/10 mg jedenkrát denne. Na začiatku liečby alebo pri úprave dávky treba u pacienta brať do úvahy hladinu cholesterolu nízkodenzitných lipoproteínov (LDL-C), riziko vzniku koronárnej choroby srdca a odpoveď na súčasnú liečbu na zníženie cholesterolu.

Dávka ATOZETU sa má stanoviť individuálne na základe známej účinnosti jednotlivých dávkových síl ATOZETU (pozri časť 5.1, tabuľka 4) a odpovede na súčasnú liečbu na zníženie cholesterolu. Úprava dávky sa má vykonávať v intervaloch 4 týždne alebo viac.

#### *Homozygotná familiárna hypercholesterolémia*

Dávka ATOZETU u pacientov s HoFH je 10/10 až 10/80 mg denne. ATOZET sa môže u týchto pacientov použiť ako doplnok k inej liečbe na zníženie lipidov (napr. LDL aferéze) alebo ak takéto liečby nie sú k dispozícii.

#### *Súbežné podávanie s inými liekmi*

ATOZET sa má podať buď  $\geq 2$  hodiny pred alebo  $\geq 4$  hodiny po podaní adsorbentu žlčových kyselín.

U pacientov užívajúcich antivirotiká proti hepatitíde typu C, elbasvir/grazoprevir, súbežne s ATOZETOM, nemá dávka ATOZETU presiahnuť 10/20 mg/deň (pozri časti 4.4 a 4.5).

#### *Staršie osoby*

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

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť ATOZETU u detí neboli stanovené (pozri časť 5.2). Nie sú dostupné žiadne údaje.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má ATOZET používať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

U pacientov s aktívnym ochorením pečene je ATOZET kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

#### *Porucha funkcie obličiek*

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

### Spôsob podávania

ATOZET je určený na perorálne podávanie. ATOZET sa môže podávať vo forme jednorazovej dávky kedykoľvek v priebehu dňa s jedlom alebo bez jedla.

## **4.3 Kontraindikácie**

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

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

ATOZET je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene alebo neobjasnenými pretrvávajúcimi zvýšeniami sérových transamináz presahujúcimi 3-násobok hornej hranice normálu (HHN).

ATOZET je kontraindikovaný u pacientov liečených antivirotikami proti hepatitíde typu C 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, užívala statín súběžne 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.

ATOZET obsahuje atorvastatín. 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 kreatínkinázy (CK) (> 10-násobok HHN), myoglobinémiou a myoglobínúriou, ktorý môže viesť k zlyhaniu obličiek.

##### *Pred liečbou*

ATOZET sa má predpisovať s opatrnosťou u pacientov s predispozičnými faktormi pre vznik rabdomyolýzy. Hladina CK 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), potreba takéhoto opatrenia sa má zvážiť 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 zvážiť riziko liečby vo vzťahu k možnému prínosu a odporúča sa klinické sledovanie.

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

##### *Meranie kreatínkinázy*

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

##### *Počas liečby*

- Pacientov je potrebné požiadať, aby okamžite hlásili bolesť, kŕče alebo slabosť svalov, najmä ak je sprevádzaná celkovým pocitom choroby alebo horúčkou alebo ak svalové prejavy a príznaky pretrvávajú po prerušení liečby ATOZETOM.
- Ak sa počas liečby ATOZETOM vyskytnú u pacienta takéto príznaky, je potrebné zmerať jeho hladiny CK. Ak sa zistí, že sú tieto hladiny významne zvýšené (> 5-násobok HHN), liečba sa má zastaviť.

- Ak sú svalové príznaky závažné a spôsobujú každodenné nepríjemnosti, a to aj v prípade, ak sú hladiny CK  $\leq$  5-násobok HHN, má sa zvážiť prerušenie liečby.
- Ak príznaky pominú a hladiny CK sa vrátia do normálu, potom je možné uvažovať o opätovnom začatí liečby ATOZETOM alebo o začatí liečby iným liekom obsahujúcim statín v najnižšej dávke a pri dôkladnom sledovaní.
- Ak sa objaví klinicky významné zvýšenie hladín CK ( $>$  10-násobok HHN) alebo ak sa diagnostikuje rabdomyolýza alebo existuje podozrenie na jej prítomnosť, ATOZET sa má vysadiť.
- 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.

Keďže je atorvastatín zložkou ATOZETU, riziko rabdomyolýzy je zvýšené v prípade, ak sa ATOZET 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 a inhibítory HIV proteázy zahŕňajúce ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir a pod.). Riziko myopatie sa môže zvýšiť aj pri súbežnom užívaní s gemfibrozilom a inými derivátmi kyseliny fibrovej, antivirotikami na liečbu hepatitídy typu C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), erytromycínom alebo niacínom. Ak je to možné, namiesto týchto liečiv sa majú zvážiť alternatívne (neinteragujúce) liečby (pozri časť 4.8).

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

Atorvastatín sa nesmie podávať súbežne so systémovou kyselinou fusidovou alebo počas 7 dní po ukončení liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, u ktorých je použitie systémovej kyseliny fusidovej považované za nevyhnutné, má byť počas liečby kyselinou fusidovou liečba statínom prerušená. U pacientov užívajúcich túto kombináciu 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 kyselinou fusidovou, napr. pri liečbe ťažkých infekcií, má byť súbežné podávanie ATOZETU a kyseliny fusidovej posúdené individuálne pod starostlivým lekárske dohľadom.

#### Daptomycín

Pri súbežnom podávaní inhibítorov HMG-CoA-reduktázy (napr. atorvastatín a ezetimib/atorvastatín) a daptomycínu sa hlásili prípady myopatie a/alebo rabdomyolýzy. Pri predpisovaní inhibítorov HMG-CoA-reduktázy s daptomycínom je potrebná opatrnosť, pretože každé z liečiv môže spôsobiť myopatiu a/alebo rabdomyolýzu, keď sa podáva samostatne. U pacientov užívajúcich daptomycín sa má zvážiť dočasné pozastavenie liečby ATOZETOM, pokiaľ prínosy súbežného podávania neprevyšujú riziko. Ďalšie informácie o tejto novej interakcii s inhibítormi HMG-CoA-reduktázy (napr. atorvastatín a ezetimib/atorvastatín) a ďalšie pokyny týkajúce sa monitorovania nájdete v informácii o predpisovaní daptomycínu (pozri časť 4.5).

#### Myasténia gravis a očná myasténia

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

### Pečeňové enzýmy

V kontrolovaných skúšaníach súbežného podávania ezetimibu a atorvastatínu sa u pacientov pozorovali konsekutívne zvýšenia transamináz ( $\geq 3$ -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 na pôvodný stav. Ak zvýšenie transamináz väčšie ako 3-násobok HHN pretrváva, odporúča sa zníženie dávky alebo vysadenie ATOZETU.

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

### Insuficiencia pečene

Vzhľadom na to, že účinky zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou insuficienciou pečene nie sú známe, ATOZET sa u nich neodporúča (pozri časť 5.2).

### Fibráty

Bezpečnosť a účinnosť ezetimibu podávaného s fibrátmi neboli stanovené, súbežné podávanie ATOZETU a fibrátov sa preto neodporúča (pozri časť 4.5).

### Cyklosporín

Ak sa začína podávať ATOZET počas liečby cyklosporínom, je potrebná opatrnosť. U pacientov užívajúcich ATOZET a cyklosporín sa majú sledovať koncentrácie cyklosporínu (pozri časť 4.5).

### Antikoagulanciá

Ak je ATOZET 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).

### 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. Nad týmto rizikom však prevažuje zníženie 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/m<sup>2</sup>, zvýšená hladina triglyceridov, hypertenzia) je potrebné sledovať klinický stav aj biochemické parametre v súlade s národnými odporúčaniami.

#### Pomocné látky

ATOZET obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

ATOZET 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 prípravky, ktoré inhibujú určité enzýmy (napr. CYP3A4) a/alebo transportné procesy (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

Atorvastatín sa metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátom pečenevých transportérov, polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (organic anion-transporting polypeptide 1B1, OATP1B1) a transportéra 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatínu sú substráty OATP1B1. Atorvastatín sa identifikoval aj ako substrát pre proteín multiliekovej rezistencie 1 (multi-drug resistance protein 1, MDR1) a proteín rezistencie voči rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP), ktoré môžu limitovať absorpciu atorvastatínu z čreva a jeho žlčový klírens (pozri časť 5.2). Súbežné podávanie liekov, ktoré inhibujú CYP3A4 alebo transportných proteínov, môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám atorvastatínu a k zvýšenému riziku myopatie. Riziko sa môže zvýšiť aj pri súbežnom podávaní ATOZETU s inými liekmi, ktoré majú potenciál vyvolávať myopatiu, ako sú deriváty kyseliny fibrovej a ezetimib (pozri časť 4.4).

#### Farmakokinetické interakcie

##### *ATOZET*

Pri súbežnom podávaní ezetimibu s atorvastatínom sa nepozorovali žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie.

##### *Účinky iných liekov na ATOZET*

##### *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.

*Cholestyramín:* Súbežné podávanie cholestyramínu 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 ATOZETU k cholestyramínu môže byť touto interakciou zmenšený (pozri časť 4.2).

*Cyklosporín:* V skúšaní, ktorého 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 iného skúšania, v ktorom pacienti dostávali ezetimib samotný (n = 17). V inom skúšaní 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 dvojdobom skríženom skúšaní 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. Kontrolované skúšanie účinku súbežného podávania ezetimibu na expozíciu cyklosporínu u pacientov po transplantácii obličky sa nevykonalo. Keď sa začína podávať ATOZET počas liečby cyklosporínom, je potrebná opatrnosť. U pacientov užívajúcich ATOZET a cyklosporín sa majú sledovať koncentrácie cyklosporínu (pozri časť 4.4).

*Fibráty:* Súbežné podávanie fenofibrátu alebo gemfibrozilu zvýšilo koncentrácie celkového ezetimibu približne o 1,5-násobok a približne o 1,7-násobok, v uvedenom poradí. Hoci sa tieto zvýšenia nepovažujú za klinicky významné, súbežné podávanie ATOZETU s fibrátmi sa neodporúča (pozri časť 4.4).

#### *Atorvastatín*

*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 na liečbu HCV (napr. elbasvir/grazoprevir) a inhibítory HIV proteázy zahŕňajúce ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir a pod.). V prípadoch, kedy nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu týchto liekov s ATOZETOM, majú sa zvážiť nižšie úvodné a maximálne dávky ATOZETU 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 skúšania hodnotiace účinky amiodarónu alebo verapamilu na atorvastatín neboli vykonané. O amiodaróne a verapamile je známe, že inhibujú aktivitu CYP3A4 a súbežné podávanie s ATOZETOM môže viesť k zvýšenej expozícii atorvastatínu. Pri súbežnom užívaní so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 sa má preto zvážiť nižšia maximálna dávka ATOZETU 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; zvážiť sa má preto 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 ATOZETU 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 ATOZETU 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 nie je však známy a ak nie je možné predísť súbežnému podávaniu, u pacientov sa má starostlivo sledovať účinnosť.

*Inhibítory transportérov:* Inhibítory transportných proteínov (napr. cyklosporín) môžu zvýšiť systémovú expozíciu 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 ATOZETU a klinické sledovanie účinnosti (pozri tabuľku 1).

*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.

*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 (o približne 25 %). 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 kyseliny fusidovej 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).

Ak je liečba systémovej kyselinou fusidovou nevyhnutná, liečba atorvastatínom sa má prerušiť počas celej liečby kyselinou fusidovou. **Pozri tiež časť 4.4.**

*Kolchicín*: Hoci sa interakčné skúšania s atorvastatínom a kolchicínom nevykonali, pri súbežnom podávaní atorvastatínu a kolchicínu sa hlásili prípady myopatie a pri predpisovaní atorvastatínu s kolchicínom sa má postupovať s opatnosťou.

*Daptomycín*: Pri súbežnom podávaní inhibitorov HMG-CoA-reduktázy a daptomycínu sa môže zvýšiť riziko myopatie a/alebo rabdomyolýzy. U pacientov užívajúcich daptomycín sa má zvážiť dočasné pozastavenie liečby ATOZETOM, pokiaľ prínosy súbežného podávania neprevyšujú riziko (pozri časť 4.4).

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

#### *Účinky ATOZETU na farmakokinetiku iných liekov*

##### *Ezetimib*

V predklinických skúšaniach 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.

*Antikoagulancia*: 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 medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) u pacientov, ktorým bol ezetimib pridaný k warfarínu alebo k fluindiónu. Ak sa ATOZET 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 antikoagulanciami, má sa pred začiatkom liečby ATOZETOM a dostatočne často na začiatku liečby u pacientov užívajúcich kumarínové antikoagulanciá 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 antikoagulanciami. Ak sa dávka ATOZETU zmení alebo preruší, je potrebné zopakovať rovnaký postup. U pacientov, ktorí neužívali antikoagulanciá, 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		ATOZET
	Dávka (mg)	Zmena v AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické odporúčanie <sup>#</sup>
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-násobne	V prípadoch, kedy je súbežné podávanie s ATOZETOM nevyhnutné, neprekračujte dávku 10/10 mg ATOZETU denne. Odporúča sa klinické sledovanie týchto pacientov.
cyklosporín 5,2 mg/kg/deň, stabilná dávka	10 mg OD počas 28 dní	↑ 8,7-násobne	
400 mg lopinaviru BID/100 mg ritonaviru BID, 14 dní	20 mg OD počas 4 dní	↑ 5,9-násobne	V prípadoch, kedy je súbežné podávanie s ATOZETOM nevyhnutné, odporúčajú sa nižšie udržiavacie dávky ATOZETU. Pri dávkach ATOZETU prekračujúcich 10/20 mg sa odporúča klinické sledovanie týchto pacientov.
500 mg klaritromycínu BID, 9 dní	80 mg OD počas 8 dní	↑ 4,4-násobne	

Súbežne podávaný liek a dávkovací režim	Atorvastatín		ATOZET
	Dávka (mg)	Zmena v AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické odporúčanie <sup>#</sup>
400 mg sachinaviru BID/300 mg ritonaviru BID od 5. – 7. dňa, zvýšené na 400 mg BID v 8. dni) 5. – 18. deň, 30 minút po podaní dávky atorvastatínu	40 mg OD počas 4 dní	↑ 3,9-násobne	V prípadoch, kedy je súbežné podávanie s ATOZETOM nevyhnutné, odporúčajú sa nižšie udržiavacie dávky ATOZETU. Pri dávkach ATOZETU prekračujúcich 10/40 mg sa odporúča klinické sledovanie týchto pacientov.
300 mg darunaviru BID/100 mg ritonaviru BID, 9 dní	10 mg OD počas 4 dní	↑ 3,3-násobne	
200 mg itrakonazolu OD, 4 dni	40 mg SD	↑ 3,3-násobne	
700 mg fosamprenaviru BID/100 mg ritonaviru BID, 14 dní	10 mg OD počas 4 dní	↑ 2,5-násobne	
1 400 mg fosamprenaviru BID, 14 dní	10 mg OD počas 4 dní	↑ 2,3-násobne	
1 250 mg nelfinaviru BID, 14 dní	10 mg OD počas 28 dní	↑ 1,7-násobne <sup>^</sup>	Žiadne osobitné odporúčanie.
grapefruitový džús, 240 ml OD*	40 mg SD	↑ 37 %	Súbežná konzumácia veľkého množstva grapefruitového džúsu a ATOZETU sa neodporúča.
240 mg diltiazemu OD, 28 dní	40 mg SD	↑ 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	↑ 33 % <sup>^</sup>	Odporúča sa nižšia maximálna dávka a klinické sledovanie týchto pacientov.
10 mg amlodipínu, jednorazová dávka	80 mg SD	↑ 18 %	Žiadne osobitné odporúčanie.
300 mg cimetidínu QID, 2 týždne	10 mg OD počas 4 týždňov	↓ menej ako 1 % <sup>^</sup>	Žiadne osobitné odporúčanie.
Suspensia antacida obsahujúceho hydroxid horečnatý a hydroxid hlinitý, 30 ml QID, 2 týždne	10 mg OD počas 4 týždňov	↓ 35 % <sup>^</sup>	Žiadne osobitné odporúčanie.
600 mg efavirenu OD, 14 dní	10 mg počas 3 dní	↓ 41 %	Žiadne osobitné odporúčanie.

Súbežne podávaný liek a dávkovací režim	Atorvastatín		ATOZET
	Dávka (mg)	Zmena v AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické odporúčanie <sup>#</sup>
600 mg rifampicínu OD, 7 dní (podávaných v rovnakom čase)	40 mg SD	↑ 30 %	Ak nie je možné predísť súbežnému podávaniu, odporúča sa súbežné podanie ATOZETU s rifampicínom v rovnakom čase s klinickým sledovaním.
600 mg rifampicínu OD, 5 dní (podávaných oddelene)	40 mg SD	↓ 80 %	
600 mg gemfibrozilu BID, 7 dní	40 mg SD	↑ 35 %	Neodporúča sa.
160 mg fenofibrátu OD, 7 dní	40 mg SD	↑ 3 %	Neodporúča sa.
800 mg bocepreviru TID, 7 dní	40 mg SD	↑ 2,3-násobne	Odporúča sa nižšia úvodná dávka a klinické sledovanie týchto pacientov. Dávka ATOZETU nemá prekročiť dennú dávku 10/20 mg počas súbežného podávania s boceprevirom.
50 mg elbasviru OD/200 mg grazopreviru OD, 13 dní	10 mg SD	↑ 1,94-násobne	Pri súbežnom podávaní s liekmi obsahujúcimi elbasvir alebo grazoprevir nemá dávka ATOZETU prekročiť dennú dávku 10/20 mg.
400 mg glekapreviru OD/120 mg pibrentasviru OD, 7 dní	10 mg OD počas 7 dní	↑ 8,3-násobne	Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi glekaprevir alebo pibrentasvir je kontraindikované (pozri časť 4.3).

<sup>&</sup> Údaje uvedené ako x-násobok zmeny predstavujú jednoduchý pomer medzi súbežným podávaním a samotným atorvastatínom (t.j. 1-násobok = žiadna zmena). Údaje uvedené ako % zmena predstavujú % rozdiel v porovnaní so samotným atorvastatínom (t.j. 0 % = žiadna zmena).

<sup>#</sup> Klinický význam pozri v častiach 4.4 a 4.5.

<sup>\*</sup> Obsahuje jednu alebo viacero zložiek, ktoré inhibujú CYP3A4 a môže zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4. Prijem jedného 240 ml pohára grapefruitového džúsu tiež viedol k zníženiu AUC o 20,4 % aktívneho orthohydroxy metabolitu. Veľké množstvo grapefruitového džúsu (viac ako 1,2 l denne počas 5 dní) zvýšilo AUC atorvastatínu a AUC liečiva (atorvastatín a metabolity) 2,5-násobne.

<sup>^</sup> Ekvivalent aktivity celkového atorvastatínu.

Zvýšenie je vyznačené ako „↑“, zníženie ako „↓“.

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		ATOZET Klinické odporúčanie
	Liek/dávka (mg)	Zmena v AUC <sup>&amp;</sup>	
80 mg OD počas 10 dní	0,25 mg digoxínu OD, 20 dní	↑ 15 %	Pacienti, ktorí užívajú digoxín, musia byť náležite sledovaní.
40 mg OD počas 22 dní	Perorálne kontraseptívum OD, 2 mesiace - 1 mg noretisterónu - 35 µg etinylestradiolu	↑ 28 % ↑ 19 %	Žiadne osobitné odporúčanie.
80 mg OD počas 15 dní	* 600 mg fenazónu, SD	↑ 3 %	Žiadne osobitné odporúčanie.
10 mg OD počas 4 dní	1 400 mg fosamprenaviru BID, 14 dní	↓ 27 %	Žiadne osobitné odporúčanie.

<sup>&</sup> Údaje uvedené ako % zmena predstavujú % rozdiel v porovnaní so samotným atorvastatínom (t.j. 0 % = žiadna zmena).

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

Zvýšenie je vyznačené ako „↑“, zníženie ako „↓“.

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

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.

##### *ATOZET*

ATOZET je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o použití ATOZETU počas gravidity. ATOZET sa nesmie používať u žien, ktoré sú tehotné, pokúšajú sa otehotnieť alebo predpokladajú, že sú tehotné. Liečba ATOZETOM sa musí pozastaviť počas trvania gravidity, alebo kým sa nepotvrdí, že žena nie je tehotná (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie ezetimibu a atorvastatínu u gravidných potkanov naznačilo, že v súvislosti s testovaným produktom došlo k nárastu zmien na kostre „znížená osifikácia segmentov hrudnej kosti“ v skupine s vysokou dávkou ezetimibu/atorvastatínu. Môže to súvisieť s pozorovaným znížením telesných hmotností plodov. U gravidných králikov sa pozoroval nízky výskyt deformácií kostry (zrastené segmenty hrudnej kosti, zrastené kaudálne stavce a asymetrická zmena segmentov hrudnej kosti).

##### *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 pri biosyntéze cholesterolu.

##### *Ezetimib*

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

### Dojčenie

ATOZET je počas dojčenia kontraindikovaný. Z dôvodu možnosti závažných nežiaducich reakcií nemajú ženy užívajúce ATOZET dojčiť svoje deti. V skúšaníach na potkanoch sa zistilo, že ezetimib sa vylučuje do materského mlieka. U potkanov sú plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov podobné koncentráciám v mlieku. Nie je známe, či sa účinné zložky ATOZETU vylučujú do ľudského mlieka (pozri časť 4.3).

### Fertilita

S ATOZETOM sa nevykonali žiadne skúšania fertility.

### *Atorvastatín*

V skúšaníach na zvieratách nemal atorvastatín žiadny účinok na fertilitu samcov alebo samičiek.

### *Ezetimib*

Ezetimib nemal žiadny účinok na fertilitu samcov a samičiek potkana.

## **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

ATOZET má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov sa však má vziať do úvahy, že sa hlásil závrat.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

ATOZET (alebo súbežné podávanie ezetimibu a atorvastatínu zodpovedajúce ATOZETU) sa hodnotil z hľadiska bezpečnosti u viac ako 2 400 pacientov v 7 klinických skúšaníach.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií s ATOZETOM (alebo pri súbežnom užívaní ezetimibu a atorvastatínu zodpovedajúce ATOZETU) alebo ezetimibom alebo atorvastatínom alebo hlásené počas používania po uvedení ATOZETU alebo ezetimibu alebo atorvastatínu na trh sú uvedené v tabuľke 3. Tieto reakcie sú usporiadané podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. 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 ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 3**  
**Nežiaduce reakcie**

<b>Trieda orgánových systémov</b> Frekvencia	<b>Nežiaduca reakcia</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>	
menej časté	chrípka
neznáme	nazofaryngitída
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	
neznáme	trombocytopénia
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
neznáme	precitlivosť vrátane anafylaxie, angioedému, vyrážky a žihľavky
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
neznáme	znížená chuť do jedla, anorexia, hyperglykémia, hypoglykémia
<b>Psychické poruchy</b>	
menej časté	depresia, insomniá, porucha spánku
neznáme	nočné mory

<b>Poruchy nervového systému</b>	
menej časté	závrat, dysgeúzia, bolesť hlavy, parestézia
neznáme	hypoestézia, amnézia, periférna neuropatia, myasténia gravis
<b>Poruchy oka</b>	
neznáme	rozmazané videnie, porucha zraku, očná myasténia
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
neznáme	tinitus, strata sluchu
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
menej časté	sínusová bradykardia
<b>Poruchy ciev</b>	
menej časté	nával horúčavy
neznáme	hypertenzia
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
menej časté	dyspnoe
neznáme	kašeľ, bolesť hltana a hrtana, epistaxa
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
časté	hnačka
menej časté	nepríjemný pocit v bruchu, abdominálna distenzia, bolesť brucha, bolesť v spodnej časti brucha, bolesť v hornej časti brucha, zápcha, dyspepsia, plynatosť, časté vyprázdňovanie čriev, gastritída, nauzea, nepríjemný pocit v žalúdku
neznáme	pankreatitída, gastroezofágová refluxová choroba, eruktácia, vracanie, sucho v ústach
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>	
neznáme	hepatitída, cholelitiáza, cholecystitída, cholestáza, zlyhanie pečene s fatálnymi následkami alebo bez nich
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
menej časté	akné, žihľavka
neznáme	alopécia, kožná vyrážka, pruritus, multiformný erytém, angioneurotický edém, bulózna dermatitída vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	
časté	myalgia
menej časté	artralgia, bolesť chrbta, svalová únava, svalové spazmy, svalová slabosť, bolesť v končatine
neznáme	myopatia/rabdomyolýza, ruptúra svalu, tendinopatia, niekedy komplikovaná ruptúrou, bolesť krku, opuch kĺbov, myozitída, syndróm podobný lupusu, nekrotizujúca myopatia sprostredkovaná imunitným systémom (pozri časť 4.4)
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	
neznáme	gynekomastia
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
menej časté	asténia, únava, celkový pocit nepohodlia, edém
neznáme	bolesť hrudníka, bolesť, periférny edém, pyrexia
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
menej časté	zvýšenie ALT a/alebo AST, zvýšenie alkalickéj fosfatázy, zvýšenie kreatínkinázy (CK) v krvi, zvýšenie gamaglutamyltransferázy, zvýšenie pečenej enzýmov, abnormálne výsledky vyšetrenia funkcie pečene, zvýšenie telesnej hmotnosti
neznáme	pozitívny výsledok vyšetrenia na prítomnosť leukocytov v moči

### Laboratórne hodnoty

V kontrolovaných klinických skúšaníach bola incidencia klinicky významných zvýšení sérových transamináz (ALT a/alebo AST  $\geq$  3-násobok HHN, konsekutívne) 0,6 % u pacientov liečených ATOZETOM. Tieto zvýšenia boli vo všeobecnosti asymptomatické, neboli spojené s cholestázou a vrátili sa na východiskovú hodnotu spontánne alebo po prerušení liečby (pozri časť 4.4).

Nasledujúce nežiaduce udalosti boli hlásené v súvislosti s niektorými statínmi:

- sexuálna dysfunkcia,
- 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/m<sup>2</sup>, 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**

### *ATOZET*

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

### *Ezetimib*

V klinických skúšaníach bolo podávanie ezetimibu 50 mg/deň 15 zdravým osobám až po dobu 14 dní alebo 40 mg/deň 18 pacientom s primárnou hyperlipidémiou 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 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

ATOZET (ezetimib/atorvastatín) je liek znižujúci lipidy, ktorý selektívne inhibuje črevnú absorpciu cholesterolu a príbuzných rastlinných sterolov a inhibuje endogénnu syntézu cholesterolu.

### Mechanizmus účinku

### *ATOZET*

Plazmatický cholesterol pochádza z črevnej absorpcie a endogénnej syntézy. ATOZET obsahuje ezetimib a atorvastatín, dve látky znižujúce lipidy s komplementárnymi mechanizmami účinku. ATOZET znižuje zvýšený celkový cholesterol (celkový-C), LDL-C, apolipoproteín B (Apo B), triglyceridy (TG) a cholesterol nevysokodenzitných lipoproteínov (non-HDL-C) a zvyšuje cholesterol vysokodenzitných lipoproteínov (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 látok znižujúcich cholesterol (napr. statíny, adsorbenty žlčových kyselín [živic], 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 dvojtyždňovom klinickom skúšaní 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 skúšaní. Ezetimib inhiboval absorpciu [<sup>14</sup>C]-cholesterolu bez účinku na absorpciu triglyceridov, mastných kyselín, žlčových kyselín, progesterónu, etinylestradiolu alebo v tukoch rozpustných vitamínov A a D.

### *Atorvastatín*

Atorvastatín je selektívny, kompetitívny inhibítor HMG-CoA-reduktázy, 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) a uvoľňované do plazmy k transportu 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 HMG-CoA-reduktázy a následne 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 receptoru 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 klinickom skúšaní sledujúcom 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.

### *Klinická účinnosť a bezpečnosť*

V kontrolovaných klinických skúšaniach ATOZET významne znížil celkový cholesterol, LDL-C, Apo B a TG a zvýšil HDL-C u pacientov s hypercholesterolémiou.

### *Primárna hypercholesterolémia*

V placebom kontrolovanom skúšaní bolo 628 pacientov s hyperlipidémiou randomizovaných na užívanie placebo, ezetimibu (10 mg), atorvastatínu (10 mg, 20 mg, 40 mg alebo 80 mg) alebo na súbežné podávanie ezetimibu a atorvastatínu zodpovedajúce ATOZETU (10/10, 10/20, 10/40 a 10/80) až po dobu 12 týždňov.

Pacienti dostávajúci všetky dávky ATOZETU boli porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali všetky dávky atorvastatínu. ATOZET znížil celkový-C, LDL-C, Apo B, TG a non-HDL-C a zvýšil HDL-C významne viac ako atorvastatín osamote. (Pozri tabuľku 4.)



**Tabuľka 4**  
**Odpoveď na ATOZET u pacientov s primárnou hyperlipidémiou**  
**(Priemerná<sup>a</sup> % zmena oproti východiskovej hodnote bez liečby<sup>b</sup> v 12. týždni)**

Liečba (denná dávka)	N	Celkový-C	LDL-C	Apo B	TG <sup>a</sup>	HDL-C	Non-HDL-C
Združené údaje (ATOZET všetky dávky) <sup>c</sup>	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Združené údaje (atorvastatín všetky dávky) <sup>c</sup>	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
10 mg ezetimibu	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18
Placebo	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
ATOZET v dávke							
10/10	65	-38	-53	-43	-31	+9	-49
10/20	62	-39	-54	-44	-30	+9	-50
10/40	65	-42	-56	-45	-34	+5	-52
10/80	63	-46	-61	-50	-40	+7	-58
Atorvastatín v dávke							
10 mg	60	-26	-37	-28	-21	+6	-34
20 mg	60	-30	-42	-34	-23	+4	-39
40 mg	66	-32	-45	-37	-24	+4	-41
80 mg	62	-40	-54	-46	-31	+3	-51

<sup>a</sup> Pri triglyceridoch medián % zmeny oproti východiskovej hodnote.

<sup>b</sup> Východisková hodnota – bez liečby liekom znižujúcim lipidy.

<sup>c</sup> ATOZET (10/10 – 10/80 mg) v rámci združených dávok významne znížil celkový-C, LDL-C, Apo B, TG, non-HDL-C a významne zvýšil hladinu HDL-C v porovnaní so všetkými dávkami združeného atorvastatínu (10 – 80 mg).

V kontrolovanom skúšaní TEMPO (*Titration of Atorvastatin vs Ezetimibe Add-On to Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia*) dostávalo 184 pacientov s hladinou LDL-C  $\geq 2,6$  mmol/l a  $\leq 4,1$  mmol/l a so stredne závažným rizikom pre KCHS 20 mg atorvastatínu počas minimálne 4 týždňov pred randomizáciou. Pacienti, ktorí nemali hladinu LDL-C  $< 2,6$  mmol/l, boli randomizovaní na užívanie buď súbežne podávaného ezetimibu a atorvastatínu (zodpovedajúce ATOZETU 10/20) alebo 40 mg atorvastatínu počas 6 týždňov.

ATOZET 10/20 bol významne účinnejší ako zdvojnásobenie dávky atorvastatínu na 40 mg v ďalšom znižovaní celkového-C (-20 % oproti -7 %), LDL-C (-31 % oproti -11 %), Apo B (-21 % oproti -8 %) a non-HDL-C (-27 % oproti -10 %). Výsledné hodnoty HDL-C a TG medzi týmito dvomi terapeutickými skupinami sa významne nelíšili. Zároveň významne viac pacientov užívajúcich ATOZET 10/20 dosiahlo LDL-C  $< 2,6$  mmol/l v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali 40 mg atorvastatínu, 84 % oproti 49 %.

V kontrolovanom skúšaní EZ-PATH (*Ezetimibe Plus Atorvastatin vs Atorvastatin Titration in Achieving Lower LDL-C Targets in Hypercholesterolaemic Patients*) dostávalo 556 pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom s hladinou LDL-C  $\geq 1,8$  mmol/l a  $\leq 4,1$  mmol/l 40 mg atorvastatínu počas minimálne 4 týždňov pred randomizáciou. Pacienti, ktorí nemali hladinu LDL-C  $< 1,8$  mmol/l, boli randomizovaní na užívanie buď súbežne podávaného ezetimibu a atorvastatínu (zodpovedajúce ATOZETU 10/40) alebo 80 mg atorvastatínu počas 6 týždňov.

ATOZET 10/40 bol významne účinnejší ako zdvojnásobenie dávky atorvastatínu na 80 mg v ďalšom znižovaní celkového-C (-17 % oproti -7 %), LDL-C (-27 % oproti -11 %), Apo B (-18 % oproti -8 %), TG (-12 % oproti -6 %) a non-HDL-C (-23 % oproti -9 %). Výsledné hodnoty HDL-C medzi týmito dvomi terapeutickými skupinami sa významne nelíšili. Zároveň významne viac pacientov užívajúcich ATOZET 10/40 dosiahlo LDL-C  $< 1,8$  mmol/l v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali 80 mg atorvastatínu, 74 % oproti 32 %.

V placebom kontrolovanom 8-týždňovom skúšaní bolo 308 pacientov s hypercholesterolémiou užívajúcich atorvastatín a bez cieľovej hladiny LDL-C podľa národného vzdelávacieho programu o cholesterole (National Cholesterol Education Program, NCEP) (cieľová hladina LDL-C na základe východiskovej hladiny LDL-C a stavu rizika KCHS) randomizovaných na užívanie buď 10 mg ezetimibu, alebo placebo navyše k ich prebiehajúcej liečbe atorvastatínom.

Medzi pacientmi bez cieľovej hladiny LDL-C na začiatku (~83 %), významne viac pacientov užívajúcich ezetimib súbežne podávaný s atorvastatínom dosiahol svoju cieľovú hodnotu LDL-C v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali placebo súbežne podávané s atorvastatínom, 67 % oproti 19 %. Ezetimib pridaný k liečbe atorvastatínom znížil LDL-C významne viac ako placebo pridané k liečbe atorvastatínom, 25 % oproti 4 %. Ezetimib pridaný k liečbe atorvastatínom tiež významne znížil celkový-C, Apo B a TG v porovnaní s placebom pridaným k liečbe atorvastatínom.

V kontrolovanom 12-týždňovom skúšaní s 2 fázami bolo 1 539 pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom s hladinou LDL-C medzi 2,6 a 4,1 mmol/l užívajúcich 10 mg atorvastatínu denne randomizovaných na užívanie: 20 mg atorvastatínu, 10 mg rosuvastatínu alebo ATOZET 10/10. Po 6 týždňoch liečby (fáza I) boli pacienti užívajúci 20 mg atorvastatínu, ktorí nedosiahli hladinu LDL-C < 2,6 mmol/l, prestavení buď na 40 mg atorvastatínu, alebo na ATOZET 10/20 počas 6 týždňov (fáza II) a podobne pacienti užívajúci 10 mg rosuvastatínu počas fázy I boli prestavení buď na 20 mg rosuvastatínu, alebo na ATOZET 10/20. Zníženia LDL-C a porovnania medzi skupinou s ATOZETOM a inými skúšanými liečebnými skupinami sú uvedené v tabuľke 5.

**Tabuľka 5**  
**Odpoveď na ATOZET\* u vysoko rizikových pacientov s hladinou**  
**LDL-C medzi 2,6 a 4,1 mmol/l užívajúcich na začiatku 10 mg**  
**atorvastatínu denne**

Liečba	N	Zmena oproti východiskovej hodnote vyjadrená v percentách <sup>†</sup>					
		Celkový-C	LDL-C	Apo B	TG <sup>‡</sup>	HDL-C	Non-HDL-C
<b>Fáza I</b>							
Zmena z 10 mg atorvastatínu							
ATOZET 10/10	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3
20 mg atorvastatínu	480	-6,4 <sup>§</sup>	-9,5 <sup>§</sup>	-6,0 <sup>¶</sup>	-3,9	-1,1	-8,1 <sup>§</sup>
10 mg rosuvastatínu	939	-7,7 <sup>§</sup>	-13,0 <sup>§</sup>	-6,9 <sup>#</sup>	-1,1	+1,1	-10,6 <sup>§</sup>
<b>Fáza II</b>							
Zmena z 20 mg atorvastatínu							
ATOZET 10/20	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
40 mg atorvastatínu	124	-3,8 <sup>b</sup>	-6,9 <sup>b</sup>	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 <sup>b</sup>
Zmena z 10 mg rosuvastatínu							
ATOZET 10/20	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
20 mg rosuvastatínu	205	-4,5 <sup>b</sup>	-7,5 <sup>b</sup>	-4,1 <sup>b</sup>	-3,2 <sup>B</sup>	+0,8	-6,4 <sup>b</sup>

\* Súbežne podávaný ezetimib a atorvastatín zodpovedajúci ATOZETU 10/10 alebo ATOZETU 10/20.

<sup>†</sup> M-odhady (na základe metódy podľa Hubera; 95 % IS a hodnota p sa získali z dosadenia robustného modelu regresie s podmienkami pre liečbu a východiskový stav)

<sup>‡</sup> Geometrický priemer percentuálnej zmeny hladiny TG od východiskového stavu bol vypočítaný na základe spätnej premeny pomocou umocnenia modelových priemerov najmenších štvorcov (least square, LS) a vyjadrený (geometrický priemer - 1) ako násobok 100

<sup>§</sup> p < 0,001 oproti ATOZET 10/10

<sup>¶</sup> p < 0,01 oproti ATOZET 10/10

<sup>#</sup> p < 0,05 oproti ATOZET 10/10

<sup>b</sup> p < 0,001 oproti ATOZET 10/20

<sup>B</sup> p < 0,05 oproti ATOZET 10/20

Tabuľka 5 neobsahuje údaje porovnávajúce účinky ATOZETU 10/10 alebo 10/20 s dávkami vyššími ako 40 mg atorvastatínu alebo 20 mg rosuvastatínu.

V placebom kontrolovanom skúšaní MIRACL (*Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol-Lowering*) boli pacienti s akútnym koronárnym syndrómom (IM bez Q-vlny alebo nestabilná angína) randomizovaní na užívanie atorvastatínu v dávke 80 mg/deň (n = 1 538) alebo placebo (n = 1 548). Liečba sa začala počas akútnej fázy po hospitalizácii a trvala 16 týždňov. Atorvastatín v dávke 80 mg/deň poskytol 16 % (p = 0,048) zníženie rizika kombinovaného primárneho cieľového ukazovateľa: úmrtie z akejkoľvek príčiny, IM bez fatálneho konca, resuscitovaná zástava srdca alebo angína pectoris s dôkazom ischémie myokardu vyžadujúcej hospitalizáciu. Bolo to spôsobené najmä 26 % znížením opätovných hospitalizácií pre angínu pectoris s dôkazom ischémie myokardu (p = 0,018).

ATOZET obsahuje atorvastatín. V placebom kontrolovanom skúšaní ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm*) sa hodnotil účinok 10 mg atorvastatínu na KCHS s fatálnym koncom alebo bez neho u 10 305 pacientov s hypertenziou vo veku 40 – 80 rokov s hladinami TC  $\leq$  6,5 mmol/l a s minimálne tromi kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi. Pacienti boli sledovaní počas mediánu dĺžky trvania 3,3 rokov. 10 mg atorvastatínu významne (p < 0,001) znížilo relatívne riziko: KCHS s fatálnym koncom plus IM bez fatálneho konca o 36 % (zníženie absolútneho rizika = 1,1 %); celkových kardiovaskulárných udalostí a revaskularizačných výkonov o 20 % (zníženie absolútneho rizika = 1,9 %) a celkových koronárných príhod o 29 % (zníženie absolútneho rizika = 1,4 %).

V placebom kontrolovanom skúšaní CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) sa hodnotil účinok 10 mg atorvastatínu na cieľové ukazovatele kardiovaskulárneho ochorenia (KVO) u 2 838 pacientov vo veku 40 – 75 rokov s diabetes mellitus 2. typu, jedným alebo viacerými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, LDL  $\leq$  4,1 mmol/l a TG  $\leq$  6,8 mmol/l. Pacienti boli sledovaní počas mediánu dĺžky trvania 3,9 rokov. 10 mg atorvastatínu významne (p < 0,05) znížilo: mieru výskytu závažných kardiovaskulárných príhod o 37 % (zníženie absolútneho rizika = 3,2 %); riziko cievnej mozgovej príhody o 48 % (zníženie absolútneho rizika = 1,3 %) a riziko IM o 42 % (zníženie absolútneho rizika = 1,9 %).

### **Prevenia kardiovaskulárných príhod**

V multicentrickej randomizovanej, dvojito zaslepanej štúdií ezetimibu/simvastatínu s aktívnym komparátorom bolo zaradených 18 144 pacientov v priebehu 10 dní od hospitalizácie z dôvodu akútneho koronárneho syndrómu (AKS, buď akútny infarkt myokardu [IM] alebo nestabilná angína pectoris [NAP]). Všetci pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na užívanie ezetimibu/simvastatínu v dávke 10/40 mg (n = 9 067) alebo simvastatínu 40 mg (n = 9 077) a sledovaní počas mediánu 6,0 rokov.

Priemerný vek pacientov bol 63,6 rokov; 76 % bolo mužov, 84 % belochov 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 bez predchádzajúcej liečby 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 jednom roku priemerná LDL-C 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) v skupine užívajúcej ezetimib/simvastatín a 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) v skupine užívajúcej simvastatín v monoterapii.

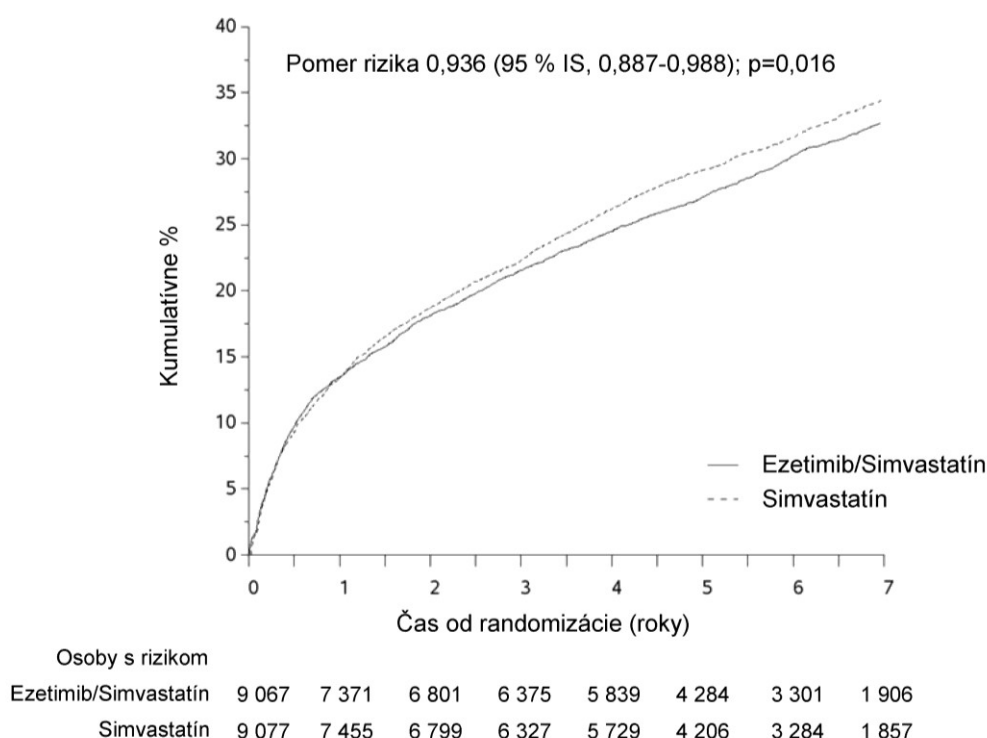
Primárny cieľový ukazovateľ bol zložený z kardiovaskulárneho úmrtia, veľkých koronárných príhod (MCE [major coronary events], definované ako nefatálny infarkt myokardu, dokumentovaná nestabilná angína pectoris vyžadujúca hospitalizáciu alebo akýkoľvek koronárny revaskularizačný výkon, ktorý sa uskutočnil aspoň 30 dní po randomizovanom priradení liečby) a nefatálnej cievnej mozgovej príhody. Štúdia preukázala, že liečba ezetimibom/simvastatínom poskytla dodatočný prínos pri znižovaní primárneho cieľového ukazovateľa zloženého z kardiovaskulárneho úmrtia, MCE a nefatálnej cievnej 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 (7-ročná Kaplanova-Meierova [KM] miera 32,72 %) v skupine užívajúcej ezetimib/simvastatín a u 2 742 z 9 077 pacientov (7-ročná KM miera 34,67 %) v skupine užívajúcej samotný simvastatín. (Pozri

obrázok 1 a tabuľku 6). Očakáva sa, že tento dodatočný prínos bude podobný pri súbežnom podávaní ezetimibu a atorvastatínu. Celková úmrtnosť sa v tejto vysoko rizikovej skupine nezmenila.

Pre všetky typy cievnej mozgovej príhody sa pozoroval celkový prínos, avšak v skupine užívajúcej ezetimib so simvastatínom sa pozoroval nesignifikantný nárast hemoragickej cievnej mozgovej príhody v porovnaní so skupinou so samotným simvastatínom. Riziko hemoragickej cievnej mozgovej príhody pri podávaní ezetimibu súbežne s účinnejšími statínmi sa v dlhodobých štúdiách nehodnotilo.

Účinnosť 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 cievnu mozgovú príhodu a hypertenziu.

**Obrázok 1: Účinnosť ezetimibu/simvastatínu na primárny zložený cieľový ukazovateľ kardiovaskulárneho úmrtia, veľkej koronárnej príhody alebo nefatálnej cievnej mozgovej príhody**



**Tabuľka 6**  
**Veľké kardiovaskulárne príhody podľa liečebnej skupiny u všetkých randomizovaných pacientov v štúdiu IMPROVE-IT**

<u>Výsledok</u>	Ezetimib/Simvastatín 10/40 mg* (N = 9 067)		Simvastatín 40 mg† (N = 9 077)		Pomer rizika (95 % IS)	Hodnota p
	n	K-M %‡	n	K-M %‡		
<b>Primárny zložený cieľový ukazovateľ účinnosti</b>						
(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

<u>Výsledok</u>	Ezetimib/Simvastatín 10/40 mg* (N = 9 067)		Simvastatín 40 mg† (N = 9 077)		Pomer rizika (95 % IS)	Hodnota p
	n	K-M %‡	n	K- M %‡		
<b>Zložky primárneho zloženého cieľového ukazovateľa a vybrané cieľové ukazovatele účinnosti</b> (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

\* 6 % bolo vytitrovaných na ezetimib/simvastatín 10/80 mg.

† 27 % bolo vytitrovaných na simvastatín 80 mg.

‡ Odhad v 7. roku podľa Kaplan-Meiera.

#### *Homozygotná familiárna hypercholesterolemia (HoFH)*

Dvojito zaslepené, randomizované, 12-týždňové skúšanie sa uskutočnilo u pacientov s klinickou a/alebo genotypovou diagnózou HoFH. Analyzovali sa údaje podskupiny pacientov (n = 36), ktorí dostávali pri vstupe do skúšania atorvastatín 40 mg. Zvýšenie dávky atorvastatínu zo 40 na 80 mg (n = 12) spôsobilo zníženie LDL-C o 2 % od východiskovej hodnoty pri užívaní 40 mg atorvastatínu. Súbežné podávanie ezetimibu a atorvastatínu zodpovedajúce ATOZETU (10/40 a 10/80 spoločne, n = 24), spôsobilo zníženie LDL-C o 19 % od východiskového stavu pri užívaní 40 mg atorvastatínu. U týchto pacientov spôsobilo súbežné podávanie ezetimibu a atorvastatínu zodpovedajúce ATOZETU (10/80, n = 12) zníženie LDL-C o 25 % od východiskového stavu pri užívaní 40 mg atorvastatínu.

Po dokončení 12-týždňového skúšania boli vhodní pacienti (n = 35), ktorí dostávali 40 mg atorvastatínu na začiatku, priradení na súbežné podávanie ezetimibu a atorvastatínu zodpovedajúce ATOZETU 10/40 až na ďalších 24 mesiacov. Po minimálne 4 týždňoch liečby sa dávka atorvastatínu mohla zdvojnásobiť na maximálnu dávku 80 mg. Na konci 24. mesiaca vyvolal ATOZET (10/40 a 10/80 spoločne) zníženie LDL-C, ktoré bolo totožné so znížením pozorovaným v 12-týždňovom skúšaní.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s ATOZETOM vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe hypercholesterolemie a zmiešanej hyperlipidémie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### *ATOZET*

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

### Absorpcia

#### *ATOZET*

Účinky jedla s vysokým obsahom tukov na farmakokinetiku ezetimibu a atorvastatínu pri podávaní vo forme tabliet ATOZET sú porovnateľné s účinkami, ktoré sa vyskytujú pri jednotlivých tabletách.

#### *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 pečeňou.

### 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  $\geq 98$  % 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. Počas 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 inhibícii atorvastatínom. Približne 70 % cirkulujúcej inhibičnej aktivity HMG-CoA-reduktázy sa pripisuje aktívnym metabolitom.

### Eliminácia

#### *Ezetimib*

Po perorálnom podaní ezetimibu značeného  $^{14}C$  (20 mg) ľudským jedincom 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 sa primárne vylučuje žľou po metabolizme 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.

Atorvastatín je substrátom pečňových transportérov, polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (OATP1B1) a transportéra 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatínu sú substráty OATP1B1. Atorvastatín sa identifikoval aj ako substrát pre efluxné transportéry proteínu multiliekovej rezistencie 1 (MDR1) a proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP), čo môže limitovať absorpciu atorvastatínu z čreva a jeho žľový klírens.

### Pediatrická populácia

#### *Ezetimib*

Farmakokinetika ezetimibu u detí vo veku  $\geq 6$  rokov je podobná ako u dospelých. Farmakokinetické údaje pre pediatrickú populáciu vo veku  $< 6$  rokov nie sú k dispozícii. Klinické skúsenosti u pediatrických a dospievajúcich pacientov zahŕňajú pacientov s HoFH, HeFH alebo sitosterolémiou.

#### *Atorvastatín*

V otvorenom, 8 týždňov trvajúcim skúšaní sa detskí a dospievajúci 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  $\geq 4$  mmol/l liečili dennou dávkou 5 mg alebo 10 mg atorvastatínu vo forme žuvacích tabliet alebo 10 mg alebo 20 mg vo forme filmom obalených tabliet. Telesná hmotnosť bola jedinou významnou premennou v atorvastatínovom populačnom farmakokinetickom modeli. Zdanlivý klírens atorvastatínu po perorálnom podaní u detských a dospievajúcich pacientov sa zdal byť podobný klírnsu u dospelých, keď sa meral alometricky podľa telesnej hmotnosti. Konzistentné poklesy LDL-C a TC sa pozorovali v celom rozsahu expozícií atorvastatínu a o-hydroxyatorvastatínu.

### Staršie osoby

#### *Ezetimib*

Plazmatické koncentrácie celkového ezetimibu sú u starších pacientov ( $\geq 65$  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.

#### *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  $\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) 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  $C_{\text{max}}$  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 géne 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**

### *ATOZET*

V trojmesačných skúšaníach súbežného podávania ezetimibu a atorvastatínu u potkanov a psov boli pozorované toxické účinky v podstate tie isté, aké sú typicky spojené so statínmi. Histopatologické nálezy podobné statínom boli obmedzené na pečeň. Niektoré z toxických účinkov boli výraznejšie ako účinky pozorované počas liečby samotnými statínmi. Toto sa pripisuje farmakokinetickým a/alebo farmakodynamickým interakciám po súbežnom podaní.

Súbežné podávanie ezetimibu a atorvastatínu u gravidných potkanov naznačilo, že v súvislosti s testovaným produktom došlo k nárastu zmien na kostre „znížená osifikácia segmentov hrudnej kosti“ v skupine s vysokou dávkou (1 000/108,6 mg/kg) ezetimibu/atorvastatínu. Môže to súvisieť s pozorovaným znížením telesných hmotností plodov. U gravidných králikov sa pozoroval nízky výskyt deformácií kostry (zrastené segmenty hrudnej kosti, zrastené kaudálne stavce a asymetrická zmena segmentov hrudnej kosti).

V sérii *in vivo* a *in vitro* hodnotení ezetimib podávaný samostatne alebo súbežne s atorvastatínom nemal žiadny genotoxický potenciál.

#### *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 karcinogenicity 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 prenatálny a postnatálny 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 myší (vedúce k 6 – 11-násobku AUC<sub>0-24 hod</sub> dosiahnutej u ľudí pri najvyššej odporúčanej dávke) preukázali vznik hepatocelulárnych adenómov u samcov a hepatocelulárnych karcinómov u samíc. Z experimentálnych skúšaní u zvierat 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 postnatálne 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.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

##### Vrstva ezetimibu

- kroskarmelóza, sodná soľ
- laktóza, monohydrát
- stearát horečnatý
- celulóza, mikrokryštalická
- povidón
- laurylsíran sodný

##### Vrstva atorvastatínu

- celulóza, mikrokryštalická
- laktóza, monohydrát
- hydroxypropylcelulóza
- kroskarmelóza, sodná soľ
- polysorbát 80
- uhličitan vápenatý
- stearát horečnatý
- oxid kremičitý, koloidný, bezvodý

#### Filmový obal

- hypromelóza
- makrogol 8000
- oxid titaničitý (E171)
- mastenec

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred kyslíkom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

ATOZET 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg a 10 mg/80 mg

Balenia po 10, 30, 90, a 100 filmom obalených tabliet v dusíkom plnených blistroch hliník/hliník (oPA-Al-PVC dutinka s hliníkovým viečkom).

Balenia po 30 x 1 a 45 x 1 filmom obalená tableta v dusíkom plnených blistroch hliník/hliník (oPA-Al-PVC dutinka s hliníkovým viečkom) umožňujúci oddelenie jednotlivej dávky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

ATOZET 10 mg/10 mg: 31/0329/14-S

ATOZET 10 mg/20 mg: 31/0330/14-S

ATOZET 10 mg/40 mg: 31/0331/14-S

ATOZET 10 mg/80 mg: 31/0332/14-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 6. októbra 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. februára 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2023