

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Tulip Plus 10 mg/20 mg  
Tulip Plus 10 mg/40 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### Tulip Plus 10 mg/20 mg

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

#### Tulip Plus 10 mg/40 mg

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

#### Pomocné látky so známym účinkom

##### Tulip Plus 10 mg/20 mg

Každá filmom obalená tableta obsahuje 3,76 mg laktózy.

##### Tulip Plus 10 mg/40 mg

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5,81 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

#### Tulip Plus 10 mg/20 mg:

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

#### Tulip Plus 10 mg/40 mg:

Biele, bikonvexné filmom obalené tablety kapsulovitého tvaru s rozmermi približne 16,1 x 6,1 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Tulip Plus ako prídavná liečba k diéte je indikovaný na substitučnú liečbu u dospelých s primárnou (heterozygotnou familiárnou a non-familiárnou) hypercholesterolémiou alebo zmiešanou hyperlipidémiou, ktoré už sú kontrolované ezetimibom a atorvastatínom podávanými súbežne v rovnakých dávkach ako pri lieku s fixnou kombináciou dávok, ale ako samostatné lieky.

#### Homozygotná familiárna hypercholesterolémia (HoFH)

Tulip Plus je indikovaný ako prídavná a substitučná liečba u dospelých s HoFH pri podávaní pri diéte. Pacienti môžu dostávať aj inú prídavnú liečbu (napr. aferézu lipoproteínov s nízkou denzitou [low density lipoprotein, LDL]).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

## Dávkovanie

Odporúčaná dávka Tulipu Plus je 1 tableta denne.

Maximálna odporúčaná dávka ezetimibu/atorvastatínu je 10 mg/80 mg denne.

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

Tulip Plus nie je vhodný na úvodnú liečbu. Začatie liečby alebo, ak je potrebná úprava dávky, sa majú vykonať len s jednotlivými liečivami samostatne a po nastavení vhodných dávok je možné prejsť na fixnú kombináciu dávok príslušných síl.

### *Starší ľudia*

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

### *Pediatrická populácia*

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

### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Tulip Plus sa neodporúča používať u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre  $\geq 7$ , pozri časti 4.4 a 5.2). Tulip Plus je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene (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 adsorbentami žľových kyselín*

Tulip Plus sa má podať buď  $\geq 2$  hodiny pred alebo  $\geq 4$  hodiny po podaní adsorbentu žľových kyselín.

### *Súbežné podávanie s inými liekmi*

U pacientov užívajúcich antivirotiká proti hepatitíde typu C, elbasvir/grazoprevir alebo letermovir na profylaxiu infekcie cytomegalovírusom, súbežne s atorvastatínom, nemá dávka atorvastatínu presiahnuť 20 mg/deň (pozri časti 4.4 a 4.5).

Použitie atorvastatínu sa neodporúča u pacientov užívajúcich letermovir súbežne podávaný s cyklosporínom (pozri časti 4.4 and 4.5).

## Spôsob podávania

Tulip Plus je určený na perorálne podávanie. Tableta sa má prehltnúť s dostatočným množstvom tekutiny (napr. jedným pohárom vody).

Tulip Plus sa môže podávať vo forme jednorazovej dávky kedykoľvek (ale ak je to možné, vždy v rovnakom čase) v priebehu dňa s jedlom alebo bez jedla.

## **4.3 Kontraindikácie**

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

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

Tulip Plus je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene alebo neobjasnenými pretrvávajúcimi zvýšenými hladinami sérových transamináz presahujúcimi 3-násobok hornej hranice normálu (HHN) a u pacientov liečených antivirotikami glekaprevirom/pibrentasvirom proti hepatitíde typu C.

## **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 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 sa môže rozvinúť do rabdomyolýzy, čo je potenciálne život ohrozujúci stav charakteristický významne zvýšenými hladinami kreatínfosfokinázy (creatine phosphokinase, CPK) (> 10-násobok HHN), myoglobinémiou a myoglobínúriou, ktorý môže viesť k zlyhaniu obličiek. Počas liečby alebo po liečbe niektorými statínmi, vrátane atorvastatínu, boli hlásené veľmi zriedkavé prípady nekrotizujúcej myopatie sprostredkovanej imunitným systémom (immune-mediated necrotising myopathy, IMNM). IMNM je klinicky charakterizovaná slabosťou proximálnych svalov a zvýšenou sérovou hladinou kreatínkinázy, ktoré pretrvávajú napriek ukončeniu 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). Tulip Plus sa má v prípade zhoršenia príznakov vysadiť. Boli hlásené rekurencie po (opätovnom) podaní rovnakého alebo iného statínu.

### *Pred liečbou*

Tulip Plus sa má predpisovať s opatnosťou 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), 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 CPK významne zvýšené (> 5-násobok HHN), nemá sa s liečbou začínať.

### *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.

### *Monitoring počas liečby*

- Pacientov je potrebné požiadať, aby okamžite hlásili bolesť, kŕče alebo slabosť svalov, najmä ak je sprevádzaná malátnosťou alebo horúčkou alebo ak svalové prejavy a príznaky pretrvávajú po prerušení liečby Tulipom Plus.
- Ak sa počas liečby Tulipom Plus vyskytnú u pacienta takéto príznaky, je potrebné zmerať jeho hladiny CPK. 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 CPK  $\leq$  5-násobok HHN, má sa zvážiť prerušenie liečby.
- Ak príznaky vymiznú a hladiny CPK sa vrátia do normálu, potom je možné uvažovať o opätovnom začatí liečby Tulipom Plus alebo o začatí 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, Tulip Plus sa má vysadiť.

#### *Simultánna liečba s inými liekmi*

Keďže je atorvastatín zložkou Tulipu Plus, riziko rabdomyolýzy je zvýšené v prípade, ak sa Tulip Plus 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 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 ezetimibom. Ak je to možné, namiesto týchto liečiv sa majú zvážiť alternatívne (neinteragujúce) liečby.

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

Tulip Plus 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 kyseliny fusidovej a statínov 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 závažných infekcií, má byť súbežné podávanie Tulipu Plus a kyseliny fusidovej posúdené individuálne a pod starostlivým lekársym 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 Tulipom Plus, 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 lieku pre daptomycín (pozri časť 4.5).

#### Pečeňové enzýmy

V kontrolovaných skúšaníach súbežného podávania ezetimibu a statínu 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 (neupraví) na pôvodný stav. Ak zvýšenie transamináz väčšie ako 3-násobok HHN pretrváva, odporúča sa zníženie dávky alebo vysadenie Tulipu Plus.

Tulip Plus 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, podávanie Tulipu Plus sa u nich neodporúča (pozri časť 5.2).

### Fibráty

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

### Cyklosporín

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

### Antikoagulanciá

Ak je Tulip Plus 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 alebo s lakunárnym infarktom v anamnéze 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.

Tulip Plus obsahuje laktózu.

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

Tulip Plus obsahuje sodík.

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### 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 transportné procesy (napr. OATP1B), môžu zvyšovať koncentrácie atorvastatínu v plazme a môžu viesť k zvýšenému riziku myopatie/rabdomyolýzy.

**Pre ďalšie informácie týkajúce sa možných interakcií s atorvastatínom a/alebo možného vplyvu na zmeny enzýmov a transportných proteínov a možných úprav dávky a liečebných režimov si pozrite informácie o lieku všetkých súbežne užívaných liekov.**

### Farmakokinetické interakcie

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

### Účinky iných liekov na Tulip Plus

#### *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 %. Postupné zníženie cholesterolu lipoproteínu s nízkou hustotou (LDL-C) v dôsledku pridania ezetimibu k kolestyramínu môže byť touto interakciou zmenšené (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 Tulip Plus počas liečby cyklosporínom, je potrebná opatnosť. U pacientov užívajúcich Tulip Plus 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 Tulip Plus s fibrátmi sa neodporúča.

#### *Atorvastatín*

### Účinok súbežne podávaných liekov na atorvastatín

Atorvastatín sa metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátom pečenečných 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 transportné proteíny, môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám atorvastatínu a k zvýšenému riziku myopatie. Riziko sa

môže zvýšiť aj pri súbežnom podávaní atorvastatínu s inými liekmi, ktoré majú potenciál vyvolávať myopatiu, ako sú deriváty kyseliny fibrovej a ezetimib (pozri časť 4.4).

*Inhibitory CYP3A4:*

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

Stredne silné inhibitory 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 Tulipom Plus môže viesť k zvýšenej expozícii atorvastatínu. Pri súbežnom užívaní so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 sa má preto zväziť nižšia maximálna dávka Tulipu Plus a odporúča sa náležité klinické sledovanie pacienta. Na začiatku užívania inhibítora alebo po úpravách dávky inhibítora sa odporúča náležité klinické sledovanie.

*Inhibitory 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; zväziť 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 Tulipu Plus 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 nie je však známy a ak nie je možné predísť súbežnému podávaniu, u pacientov sa má starostlivo sledovať účinnosť.

*Inhibitory transportérov:*

Inhibitory transportných proteínov (napr. cyklosporín, letermovir) 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 Tulipu Plus a klinické sledovanie účinnosti (pozri tabuľku 1). Použitie atorvastatínu sa neodporúča u pacientov súbežne užívajúcich letermovir s cyklosporínom (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.

*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 samostatne.

**Kyselina fusidová:** Pri súbežnom podávaní systémovej kyseliny fusidovej so statínmi môže byť zvýšené riziko myopatie, vrátane rabdomyolózy. Mechanizmus tejto interakcie (či je farmakodynamický alebo farmakokinetický, alebo oboje) nie je ešte známy. U pacientov užívajúcich túto kombináciu boli hlásené prípady rabdomyolózy (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 inhibítorov HMG-CoA-reduktázy a daptomycínu sa môže zvýšiť riziko myopatie a/alebo rabdomyolózy. U pacientov užívajúcich daptomycín sa má zvážiť dočasné pozastavenie liečby Tulipom Plus, pokiaľ prínosy súbežného podávania neprevyšujú riziko (pozri časť 4.4).

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

#### Účinky Tulipu Plus 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.

V klinických interakčných skúšaniach nemal ezetimib žiadny účinok na farmakokinetiku dapsónu, dextrometorfánu, digoxínu, perorálnych kontraceptív (etinylestradiolu a levonorgestrelu), glipizidu, tolbutamidu alebo midazolamu pri súbežnom podávaní. Cimetidín, súbežne podávaný s ezetimibom, nemal žiadny účinok na biologickú dostupnosť ezetimibu.

**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 Tulip Plus 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 atorvastatínom 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 atorvastatínu 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		
	Dávka (mg)	Pomer 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	V prípadoch, kedy je súbežné podávanie s atorvastatínom nevyhnutné, neprekračujte dávku 10 mg atorvastatínu denne. Odporúča sa klinické sledovanie týchto pacientov.
telaprevir 750 mg každých 8 hodín, 10 dní	20 mg, SD	7,9	
cyklosporín 5,2 mg/kg/deň, 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, odporúčajú sa 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 BID od 5. – 7. dňa, zvýšené na 400 mg BID v 8. dni), 4. – 18. deň, 30 minút po podaní dávky atorvastatínu	40 mg OD počas 4 dní	3,9	V prípadoch, kedy je súbežné podávanie s atorvastatínom nevyhnutné, odporúčajú sa nižšie udržiavacie dávky atorvastatínu. Pri dávkach atorvastatínu prekračujúcich 40 mg sa odporúča klinické sledovanie týchto pacientov.
300 mg darunaviru BID/100 mg ritonaviru BID, 9 dní	10 mg OD počas 4 dní	3,4	
200 mg itraconazolu 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	

Súbežne podávaný liek a dávkovací režim	Atorvastatín		
	Dávka (mg)	Pomer AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické odporúčanie <sup>#</sup>
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	Pri súbežnom podávaní s liekmi obsahujúcimi elbasvir alebo grazoprevir nemá dávka atorvastatínu prekročiť dennú dávku 20 mg.
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.
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).
grapefruitový džús, 240 ml 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 4 týždňov	1,00	Žiadne osobitné odporúčanie.
10 g kolestipolu BID, 24 týždňov	40 mg OD počas 8 týždňov	0,74**	Žiadne osobitné odporúčanie.
Suspenzia antacida obsahujúceho hydroxid horečnatý a hydroxid hlinitý, 30 ml 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.

Súbežne podávaný liek a dávkovací režim	Atorvastatín		
	Dávka (mg)	Pomer AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické odporúčanie <sup>#</sup>
600 mg rifampicínu OD, 7 dní (podávaných v rovnakom čase)	40 mg SD	1,12	Ak nie je možné predísť súbežnému podávaniu, odporúča sa súbežné podanie atorvastatínu s rifampicínom v rovnakom čase s klinickým sledovaním.
600 mg rifampicínu OD, 5 dní (podávaných oddelene)	40 mg SD	0,20	
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.

<sup>&</sup> predstavuje pomer liečby (súbežné podávanie lieku s atorvastatínom versus samotný atorvastatín)

<sup>#</sup> 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. Požitie jedného pohára (240 ml) 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 2,5-násobne a AUC aktívnych inhibítorov HMG-CoA-reduktázy (atorvastatín a metabolity) 1,3-násobne.

\*\* Pomer založený na jednej vzorke odobratej 8-16 hod 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)	Pomer AUC <sup>&amp;</sup>	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 lieku s atorvastatínom verzus samotný atorvastatín)

\* 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

Tulip Plus je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). K dispozícii nie sú žiadne klinické údaje o použití Tulipu Plus 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 pri biosyntéze 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*

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).

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).

##### Dojčenie

Tulip Plus je počas dojčenia kontraindikovaný.

##### *Atorvastatín*

Nie je známe, či sa atorvastatín alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. U potkanov sú plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov podobné koncentráciám v mlieku (pozri časť 5.3). Atorvastatín je počas dojčenia kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

##### *Ezetimib*

Ezetimib sa nemá používať počas dojčenia. Nie je známe, či sa ezetimib vylučuje do ľudského mlieka.

##### Fertilita

O účinkoch Tulipu Plus na fertilitu u ľudí nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

*Atorvastatín*

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

*Ezetimib*

Ezetimib nemal žiadny účinok na fertilitu samcov alebo samíc potkana.

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

Tulip Plus 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**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	Nežiaduci účinok	Frekvencia		
		Atorvastatín	Ezetimib	Ezetimib + statín
Infekcie a nákazy	Nazofaryngitída	Časté	-	-
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopenia	Zriedkavé	Neznáme*	-
Poruchy imunitného systému	Alergické reakcie	Časté	-	-
	Anafylaktické reakcie	Veľmi zriedkavé	-	-
	Precitlivenosť vrátane vyrážky, žihľavky, anafylaxie a angioedému	-	Neznáme*	-
Poruchy metabolizmu a výživy	Hyperglykémia	Časté	-	-
	Hypoglykémia, prírastok na váhe, anorexia	Menej časté	-	-
	Znížená chuť do jedla	-	Menej časté	-
Psychické poruchy	Zlé sny, insomnia	Menej časté	-	-
	Poruchy spánku	-	-	Menej časté
	Depresia	-	Neznáme*	-
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Časté	-	Časté
	Závrat	Menej časté	Neznáme*	-
	Hypoestézia, dysgeúzia, amnézia	Menej časté	-	-
	Parestézia	Menej časté	Neznáme*	Menej časté
	Periférna neuropatia	Zriedkavé	-	-
	Myasténia gravis	Neznáme	-	Neznáme
Poruchy oka	Rozmazané videnie	Menej časté	-	-
	Porucha zraku	Zriedkavé	-	-
	Očná myasténia	Neznáme	-	Neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	Menej časté	-	-
	Strata sluchu	Veľmi zriedkavé	-	-
Poruchy dýchacej	Bolesť hltana a hrtana,	Časté	-	-

sústavy, hrudníka a mediastína	epistaxa			
	Kašeľ	-	Menej časté	-
	Dyspnoe	-	Neznáme*	-
Poruchy gastrointestinálne- ho traktu	Plynatosť, hnačka	Časté	Časté	-
	Zápcha	Časté	Neznáme*	-
	Nauzea, dyspepsia	Časté	Menej časté	-
	Vracanie, eruktácia	Menej časté	-	-
	Pankreatitída	Menej časté	Neznáme*	-
	Bolesť brucha	Menej časté	Časté	-
	Gastroezofágová refluxová choroba	-	Menej časté	-
	Sucho v ústach, gastritída	-	-	Menej časté
	Nepříjemný pocit v bruchu, abdominálna distanzia	-	-	Menej časté
Poruchy pečene a žľčových ciest	Hepatitída	Menej časté	Neznáme*	-
	Cholestáza	Zriedkavé	-	-
	Zlyhanie pečene	Veľmi zriedkavé	-	-
	Cholelitiáza, cholecystitída	-	Neznáme*	-
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Žihľavka, 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 a spojivového tkaniva	Artralgia, svalové spazmy	Časté	Menej časté	-
	Opuch kĺbov	Časté	-	-
	Bolesť v končatine, bolesť chrbta	Časté	-	Menej časté
	Svalová únava	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/rabdomyolý- za/ruptúra svalu	Zriedkavé	Neznáme*	-
Syndróm podobný lupusu	Veľmi zriedkavé	-	-	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Gynekomastia	Veľmi zriedkavé	-	-
Poruchy srdca	Sínusová bradykardia	-	-	Menej časté

a srdcovej činnosti				
Poruchy ciev	Nával horúčavy, hypertenzia	-	Menej časté	-
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	-
	Malátnosť, pyrexia	Menej časté	-	-
	Bolesť	-	Menej časté	-
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Nezvyčajné výsledky testov funkcie pečene, zvýšenie kreatínkinázy v krvi	Časté	-	-
	Pozitívny výsledok vyšetrenia na prítomnosť leukocytov v moči	Menej časté	-	-
	Zvýšenie ALT a/alebo AST	-	Menej časté	Časté
	Zvýšenie kreatínfosfokinázy (CPK) v krvi, zvýšenie gamaglutamyltransferázy, nezvyčajné výsledky testov funkcie pečene	-	Menej časté	-
	Zvýšenie alkalickéj fosfatázy	-	-	Menej časté
	Zvýšenie pečeňových enzýmov	-	-	Menej časté

\* Po uvedení lieku na trh (so státnom alebo bez neho)

#### Laboratórne hodnoty

V kontrolovaných klinických skúšaní bola incidencia klinicky významných zvýšení sérových transamináz (ALT a/alebo AST  $\geq$  3-násobok HHN, konsekutívne) 0,6 % u pacientov liečených ezetimibom/atorvastatínom. 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,
- 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/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**

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

### *Ezetimib*

V klinických skúšaní 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

#### Mechanizmus účinku

Vysoké hladiny cholesterolu v krvi pochádzajú z črevnej absorpcie a endogénnej biosyntézy cholesterolu. Tulip Plus obsahuje ezetimib a atorvastatín, dve látky znižujúce lipidy s komplementárnymi mechanizmami účinku.

### *Ezetimib*

Ezetimib patrí do novej skupiny látok 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 žlčových kyselín [živice], deriváty kyseliny fibrovej a rastlinné stanoly). Molekulovým cieľom ezetimibu je sterolový transportér Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ktorý je zodpovedný za intestinálne vychytávanie cholesterolu a 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 placebo.

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 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 (very low-density lipoproteins, VLDL), nazývaných transportné proteíny. Tieto transportné proteíny sú uvoľňované do plazmy za účelom transportu cholesterolu do periférnych tkanív. Lipoproteíny s nízkou hustotou (LDL) sa tvoria z VLDL a sú primárne katabolizované cez receptor s vysokou afinitou k LDL.

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 vychytávanie 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.

Kombinácia liečiv preto znižuje zvýšený celkový cholesterol (celkový-C), LDL-C, apolipoproteín B (Apo B), triglyceridy (TG) a cholesterol nevysokodenzitných lipoproteínov (non-high-density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C) a zvyšuje cholesterol vysokodenzitných lipoproteínov (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) duálnou inhibíciou absorpcie a syntézy cholesterolu.

### Klinická účinnosť

#### *Primárna hypercholesterolémia*

V multicentrickej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií 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 inej štúdií sa hodnotila účinnosť kombinovaných vysokých dávok statínov a ezetimibu u pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (hFH). Sedemdesiat pacientov s hFH užívalo 10 mg ezetimibu ako doplnok k ich súčasnej liečbe statínmi a boli sledovaní počas 12 mesiacov. Súbežné podávanie statínov a ezetimibu viedlo k zlepšeniu celkového cholesterolu ( $p < 0,05$ ), LDL-c ( $p < 0,05$ ), triglyceridov ( $p < 0,05$ ) a apolipoproteínu-B ( $p < 0,05$ ) v porovnaní s monoterapiou statínmi.

V meta analýze kombinovanej liečby ezetimibom a atorvastatínom a atorvastatínom v monoterapii bolo analyzovaných 11 randomizovaných skúšaní v paralelných skupinách s 5206 pacientami. 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<sup>2</sup> = 26,2 %, n = 17), TC (MD = -9,51, 95 % IS: -10,28 až -8,74; I<sup>2</sup> = 33,7 %, n = 17) a TG (MD = -6,42, 95 % IS: -7,78 až -5,06; I<sup>2</sup> = 0 %, n = 15) a zvýšenie HDL-C (MD = 0,95, 95 % IS: 0,34 až 1,57; I<sup>2</sup> = 0%, n = 17) 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, TC 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.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Preukázalo sa, že kombinácia liečiv je bioekvivalentná 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 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 oxidačný 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 recirkulácie. 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 inhibíciou 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 je substrátom pečenejých 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 žľobý klírens. Atorvastatín sa primárne vylučuje žľobu po metabolizme v pečeni a/alebo mimo pečene. Nezdá sa však, že by liek 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 v dôsledku prispievania aktívnych metabolitov.

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Tulipom Plus vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie.

#### *Ezetimib*

Absorpcia a metabolizmus ezetimibu u detí a dospievajúcich (10 až 18 rokov) sú podobné ako u dospelých. Na základe celkového ezetimibu nie sú farmakokinetické rozdiely medzi dospievajúcimi a dospelými. Farmakokinetické údaje pre pediatrickú populáciu vo veku < 10 rokov nie sú k dispozícii.

#### *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 pediatrických 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  $CrCl \leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 bol liečený viacerými liekmi 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 variantu 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 ( $\geq 0,03$  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 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 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.

### *Súbežné podávanie ezetimibu a statínu*

V skúšaníach súbežného podávania ezetimibu a statínov (vrátane atorvastatínu) boli pozorované toxické účinky v podstate tie isté, aké sú typicky spojené so statínmi. Niektoré z toxických účinkov boli výraznejšie ako účinky pozorované počas liečby samotnými statínmi. Toto sa pripisuje farmakokinetickým a farmakodynamickým interakciám po súbežnom podaní. Takéto interakcie sa nevyskytli v klinických skúšaníach. Myopatie sa vyskytli u potkanov len po expozícii dávkam, ktoré boli niekoľkonásobne vyššie ako terapeutická dávka u ľudí (približne 20-násobok hladiny AUC pre statíny a 500 až 2000 násobok hladiny AUC pre aktívne metabolity). V sérii *in vivo* a *in vitro* hodnotení ezetimib podávaný súbežne so statínmi nemal žiadny genotoxický potenciál. Súbežné podávanie ezetimibu a statínov u potkanov nevedlo k teratogenite. U gravidných králikov sa pozoroval nízky výskyt deformácií kostry (zrastené segmenty hrudnej kosti a zrastené kaudálne stavce, znížený počet kaudálnych stavcov). Súbežné podávanie ezetimibu a lovastatínu viedlo k embryoletálnym účinkom.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### *Jadro tablety*

mikokryštalická celulóza 101  
manitol  
uhličitan vápenatý  
kroskarmelóza, sodná soľ  
hydroxypropylcelulóza  
polysorbát 80  
žltý oxid železitý (E 172)  
stearát horečnatý  
povidón K29/32  
laurylsíran sodný

#### *Obal tablety*

*Opadry biela OY-L-28900* obsahujúca  
laktóza, monohydrát  
hypromelóza 2910 (E 464)  
oxid titaničitý (E 171)  
makrogol 4000 (E1521)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

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

Uchovávajte v pôvodnom obale. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

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

OPA/Al/PVC//Al blistre obsahujúce 10, 30, 90 a 100 filmom obalených tabliet.

OPA/Al/PVC//Al perforované blistre s jednotlivými dávkami obsahujúcimi 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 a 100 x 1 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

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

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ljubljana  
Slovinsko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Tulip Plus 10 mg/20 mg: 31/0265/21-S  
Tulip Plus 10 mg/40 mg: 31/0266/21-S

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

Dátum prvej registrácie: 05. novembra 2021

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2023