

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/10 mg filmom obložene tablete  
Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/20 mg filmom obložene tablete  
Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/40 mg filmom obložene tablete  
Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/80 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg ezetimiba i 10 mg atorvastatina (u obliku atorvastatinkalcij trihidrata).

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/20 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg ezetimiba i 20 mg atorvastatina (u obliku atorvastatinkalcij trihidrata).

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/40 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg ezetimiba i 40 mg atorvastatina (u obliku atorvastatinkalcij trihidrata).

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/80 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg ezetimiba i 80 mg atorvastatina (u obliku atorvastatinkalcij trihidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/10 mg filmom obložena tableta sadrži 2,74 mg laktoze.

Jedna Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/20 mg filmom obložena tableta sadrži 3,76 mg laktoze.

Jedna Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/40 mg filmom obložena tableta sadrži 5,81 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/10 mg filmom obložene tablete

Bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, približnog promjera 8,1 mm.

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/20 mg filmom obložene tablete

Bijele, ovaloidne, bikonveksne filmom obložene tablete, približnih dimenzija 11,6 x 7,1 mm.

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/40 mg filmom obložene tablete

Bijele, bikonveksne filmom obložene tablete u obliku kapsule, približnih dimenzija 16,1 x 6,1 mm.

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/80 mg filmom obložene tablete

Žute, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete, približnih dimenzija 19,1 x 7,6 mm.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

#### Prevenција kardiovaskularnih događaja

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT je indiciran za smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja (vidjeti dio 5.1) u bolesnika s koronarnom bolešću srca (CHD) i poviješću akutnog koronarnog sindroma (ACS), neovisno o tomu jesu li prethodno liječeni statinom ili ne.

#### *Hiperkolesterolemija*

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT je indiciran kao potporna terapija prehrani za primjenu u odraslih osoba s primarnom (heterozigotnom obiteljskom i neobiteljskom) hiperkolesterolemijom ili miješanom hiperlipidemijom kada je prikladna primjena kombiniranog lijeka.

- bolesnici koji nisu prikladno liječeni samo statinom
- bolesnici koji su već liječeni statinom i ezetimibom

#### *Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija (HoFH)*

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT je indiciran kao potporna terapija prehrani za primjenu u odraslih osoba s HoFH-om. Bolesnici također mogu primati potporne oblike liječenja (npr. afereza lipoproteina niske gustoće [LDL]).

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

#### *Hiperkolesterolemija i/ili koronarna bolest srca (uz povijest ACS-a)*

Bolesnik treba biti na primjerenom režimu prehrane za snižavanje lipida i treba nastaviti s tom prehranom tijekom liječenja lijekom Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT.

Raspon doze lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT iznosi od 10/10 mg dnevno do 10/80 mg dnevno. Uobičajena je doza 10/10 mg jednom dnevno. Prilikom započinjanja terapije ili prilagođavanja doze u obzir je potrebno uzeti razinu kolesterola lipoproteina niske gustoće (LDL-kolesterola), status rizika od koronarne bolesti srca i odgovor bolesnika na trenutačnu terapiju za snižavanje kolesterola.

Dozu lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT potrebno je pojedinačno prilagoditi na temelju poznate djelotvornosti raznih jačina doza lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT (vidjeti dio 5.1, Tablicu 4.) i odgovora na trenutačnu terapiju za snižavanje kolesterola. Dozu je potrebno prilagođavati u razmacima od četiri tjedna ili više.

#### *Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija*

Doza lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT u bolesnika s homozigotnim FH-om iznosi od 10/10 do 10/80 mg dnevno. Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT se smije primjenjivati kao dodatak drugim oblicima liječenja za snižavanje lipida (npr. afereza LDL-a) u tih bolesnika ili ako takvi oblici liječenja nisu dostupni.

*Istodobna primjena s drugim lijekovima*

Dozu lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT potrebno je primijeniti ili  $\geq 2$  sata prije ili  $\geq 4$  sata poslije primjene sekvestranta žučne kiseline.

U bolesnika koji uzimaju antivirusne lijekove elbasvir/grazoprevir protiv hepatitisa C istodobno s lijekom Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT, doza lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT ne smije biti viša od 10/20 mg dnevno (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

#### *Starije osobe*

Prilagodba doze nije potrebna u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT u djece nije ustanovljena (vidjeti dio 5.2). Nema dostupnih podataka.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Potrebno je oprezno primjenjivati Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4 i 5.2). Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolesti jetre (vidjeti dio 4.3).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s oštećenjem funkcija bubrega (vidjeti dio 5.2).

#### Način primjene

Lijek Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT je namijenjen za peroralnu primjenu. Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT se smije primjenjivati u obliku jedne doze u bilo koje doba dana, s hranom ili bez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Liječenje lijekom Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT kontraindicirano je tijekom trudnoće i dojenja te u žena reproduktivne dobi koje ne primjenjuju prikladne metode kontracepcije (vidjeti dio 4.6).

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT je kontraindiciran u bolesnika koji imaju aktivnu bolest jetre ili neobjašnjiva trajna povišenja serumskih transaminaza koja su tri puta veća od gornje granice normale (GGN).

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT je kontraindiciran u bolesnika liječenih antivirusnim lijekovima glecaprevirom/pibrentasvirom protiv hepatitisa C.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Miopatija/rabdomioliza

Prilikom primjene ezetimiba nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi miopatije i rabdomiolize. Većina bolesnika koji su razvili rabdomiolizu su uzimali statin istodobno s ezetimibom. Međutim, rabdomioliza je prijavljena vrlo rijetko prilikom primjene ezetimiba kao monoterapije i vrlo rijetko prilikom primjene ezetimiba kao dodatka drugim lijekovima za koje je poznato da su povezani s povećanim rizikom od rabdomiolize.

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT sadrži atorvastatin. Kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze, atorvastatin može u rijetkim slučajevima utjecati na skeletne mišiće i uzrokovati mialgiju, miozitis i

miopatiju koji se mogu razviti u rabdomiolizu, potencijalno po život opasno stanje čija su obilježja značajno povišene razine kreatin fosfokinaze (CPK) (> 10 puta GGN), mioglobinemija i mioglobinurija, što može dovesti do zatajenja bubrega.

#### *Prije liječenja*

Potrebno je oprezno propisivati Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za rabdomiolizu. Razinu CPK-a je potrebno izmjeriti prije početka liječenja u sljedećim slučajevima:

- oštećenje funkcije bubrega
- hipotireoidizam
- osobna ili obiteljska povijest nasljednih mišićnih poremećaja
- prethodna povijest mišićne toksičnosti uslijed primjene statina ili fibrata
- prethodna povijest bolesti jetre i/ili konzumiranje znatnih količina alkohola
- u starijih osoba (dob > 70 godina) potrebno je razmotriti nužnost takvog mjerenja ovisno o prisutnosti drugih predisponirajućih čimbenika za rabdomiolizu
- slučajevi u kojima može doći do povećanja razine u plazmi, kao što su interakcije (vidjeti dio 4.5) i posebne populacije, uključujući genetske subpopulacije (vidjeti dio 5.2).

U tim slučajevima rizik liječenja potrebno je razmotriti u odnosu na moguću korist i preporučuje se kliničko praćenje.

Ako su početne razine CPK-a značajno povišene (> 5 puta GGN), liječenje se ne smije započeti.

#### *Mjerenje kreatin fosfokinaze*

Kreatin fosfokinaza (CPK) se ne smije mjeriti nakon naporne tjelovježbe ili u prisutnosti bilo kojeg uvjerljivog drugog uzroka porasta CPK-a jer to otežava tumačenje vrijednosti. Ako su početne razine CPK-a značajno povišene (> 5 puta GGN), razine je potrebno ponovno izmjeriti unutar pet do sedam dana poslije da bi se potvrdili rezultati.

#### *Tijekom liječenja*

- Bolesnike je potrebno uputiti da odmah prijave bol, grčeve ili slabost u mišićima, posebice ako su ti simptomi popraćeni slabošću ili vrućicom ili ako su znakovi i simptomi u mišićima i dalje prisutni nakon prekida primjene lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT.
- Ako se takvi simptomi pojave dok bolesnik prima Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT, potrebno je izmjeriti razine CPK-a. Ako se utvrdi da su te razine značajno povišene (> 5 puta GGN), liječenje treba prekinuti.
- Ako su mišićni simptomi teški i uzrokuju svakodnevnu nelagodu, čak i ako su razine CPK-a povišene ≤ 5 puta GGN, potrebno je razmotriti prekid liječenja.
- Ako se simptomi povuku i razine CPK-a vrate na normalnu vrijednost, može se razmotriti ponovna primjena lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT ili početak primjene drugog lijeka koji sadrži statin i to pri najnižoj dozi i uz pomno praćenje.
- Primjena lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT se mora prekinuti ako dođe do klinički značajnog povećanja razina CPK-a (> 10 puta GGN) ili ako je dijagnosticirana rabdomioliza ili se sumnja na isto.
- Tijekom ili nakon liječenja nekim statinima vrlo je rijetko prijavljena imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM). IMNM se klinički očituje trajnom slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze u serumu koje su trajno prisutne unatoč prekidu liječenja statinom.

Zbog komponente atorvastatina u lijeku Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT, rizik od rabdomiolize je povećan kada se Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT primjenjuje istodobno s određenim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju atorvastatina u plazmi, kao što su jaki inhibitori enzima CYP3A4 ili transportnih proteina (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol,

vorikonazol, itrakonazol, posakonazol i inhibitori HIV proteaze, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir itd.). Mogao bi se povećati i rizik od miopatije pri istodobnoj primjeni gemfibrozila i drugih derivata fibrinske kiseline, antivirusnih lijekova za liječenje hepatitisa C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir) te eritromicina ili niacina. Ako je moguće, umjesto ovih lijekova potrebno je razmotriti druge terapije (bez interakcije) (vidjeti dio 4.8).

U slučajevima kada je istodobna primjena tih lijekova i lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT nužna, potrebno je pažljivo razmotriti korist i rizik istodobnog liječenja. Kada bolesnici primaju lijekove koji povećavaju koncentraciju atorvastatina u plazmi, preporučuje se niža najveća doza lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT. Također, u slučaju jakih inhibitora enzima CYP3A4 potrebno je razmotriti nižu početnu dozu lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT te se preporučuje odgovarajuće kliničko praćenje tih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Atorvastatin se ne smije istodobno primjenjivati s formulacijama fusidatne kiseline za sistemsku primjenu ili unutar sedam dana nakon prekida liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika u čijim se slučajevima fusidatna kiselina za sistemsku primjenu smatra nužnom, liječenje statinima potrebno je prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdmiolize (uključujući nekoliko slučajeva sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su istovremeno primali fusidatnu kiselinu i statine (vidjeti dio 4.5). Bolesnika je potrebno uputiti da odmah potraži liječničku pomoć ako ima bilo kakve simptome slabosti, boli ili osjetljivosti u mišićima.

S liječenjem statinima može se ponovno započeti sedam dana nakon primjene posljednje doze fusidatne kiseline.

Potreba za istodobnom primjenom lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT i fusidatne kiseline može se razmotriti samo u iznimnim okolnostima kada je potrebna produljena sistemsku primjena fusidatne kiseline, na primjer za liječenje teških infekcija, i to uz procjenu pojedinog slučaja te pod strogim liječničkim nadzorom.

#### Daptomicin

Slučajevi miopatije i/ili rabdmiolize su prijavljeni prilikom istodobne primjene inhibitora HMG-CoA reduktaze (npr. atorvastatin i ezetimib/atorvastatin) i daptomicina. Potreban je oprez prilikom propisivanja inhibitora HMG-CoA reduktaze s daptomicinom jer oba lijeka mogu uzrokovati miopatiju i/ili rabdmiolizu kada se primjenjuju samostalno. Potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT u bolesnika koji uzimaju daptomicin, osim ako koristi istodobne primjene nadilaze rizik. Pročitajte informacije o propisivanju daptomicina da biste saznali više o ovom mogućem međudjelovanju s inhibitorima HMG-CoA reduktaze (npr. atorvastatin i ezetimib/atorvastatin) i za dodatne smjernice u vezi s praćenjem (vidjeti dio 4.5).

#### Miastenija gravis / okularna miastenija

U nekoliko je slučajeva prijavljeno da statini izazivaju *de novo* ili pogoršavaju postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8). Primjenu lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT je potrebno prekinuti ako se simptomi pogoršaju. Prijavljeni su recidivi kada je (ponovno) primijenjen isti ili drugi statin.

#### Jetreni enzimi

U kontroliranim ispitivanjima istodobne primjene u bolesnika koji su primali ezetimib i atorvastatin uočena su uzastopna povišenja transaminaze ( $\geq 3$  puta gornje granice normale [GGN]) (vidjeti dio 4.8).

Pretrage funkcije jetre potrebno je provesti prije početka liječenja i povremeno nakon toga. Pretrage funkcije jetre potrebno je provesti u bolesnika koji razvijaju bilo kakve znakove ili simptome koji upućuju

na oštećenje jetre. Stanje bolesnika koji razviju povišene razine transaminaze potrebno je nadzirati dok se vrijednosti ne vrate na normalne. Ako se povišenje transaminaza koje je tri puta veće od GGN-a nastavi, preporučuje se smanjenje doze ili prekid primjene lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT.

Potrebno je oprezno primjenjivati Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT u bolesnika koji konzumiraju značajne količine alkohola i/ili imaju povijest bolesti jetre.

#### Insuficijencija jetre

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT se ne preporučuje u bolesnika s umjerenom ili teškom insuficijencijom jetre zbog nepoznatih učinaka povećane izloženosti ezetimibu (vidjeti dio 5.2).

#### Fibrati

Sigurnost i djelotvornost ezetimiba primijenjenog s fibratima nisu utvrđene; stoga se istodobna primjena lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT i fibrata ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

#### Ciklosporin

Potreban je oprez prilikom početka primjene lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT kada se primjenjuje i ciklosporin. Koncentracije ciklosporina potrebno je nadzirati u bolesnika koji primaju Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT i ciklosporin (vidjeti dio 4.5).

#### Antikoagulansi

Ako se lijek Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT doda varfarinu, drugom kumarinskom antikoagulanu ili fluindionu, potrebno je na odgovarajući način pratiti međunarodni normalizirani omjer (engl. *International Normalised Ratio*, INR) (vidjeti dio 4.5).

#### Prevenција moždanog udara agresivnim smanjenjem razine kolesterola (engl. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*, SPARCL)

U *post-hoc* analizi podtipova moždanog udara u bolesnika bez koronarne bolesti srca (CHD) koji su nedavno imali moždani udar ili prolazni ishemijski napadaj (TIA) postojala je veća incidencija hemoragičnog moždanog udara u bolesnika koji su započeli liječenje atorvastatinom u dozi od 80 mg u usporedbi s placebom. Povećan rizik posebno je uočen u bolesnika s prethodnim hemoragičnim moždanim udarom ili lakunarnim infarktom na početku ispitivanja. Za bolesnike s prethodnim hemoragičnim moždanim udarom ili lakunarnim infarktom ravnoteža rizika i koristi atorvastatina u dozi od 80 mg nije potvrđena, a mogući rizik od hemoragičnog moždanog udara potrebno je pomno razmotriti prije početka liječenja (vidjeti dio 5.1).

#### Intersticijska plućna bolest

Iznimni slučajevi intersticijske plućne bolesti su prijavljeni prilikom primjene nekih statina, a posebice prilikom dugoročnog liječenja (vidjeti dio 4.8). Obilježja koja upućuju na to mogu uključivati dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje općeg zdravstvenog stanja (umor, gubitak težine i vrućica). Ako se sumnja se da je bolesnik razvio intersticijsku plućnu bolest, liječenje statinom potrebno je prekinuti.

#### Dijabetes melitus

Neki dokazi upućuju na to da statini kao klasa povećavaju razinu glukoze u krvi i u nekih bolesnika izloženih visokom riziku od šećerne bolesti u budućnosti mogu izazvati razinu hiperglikemije za koju su prikladne mjere liječenja šećerne bolesti. Međutim, smanjenje vaskularnog rizika zbog primjene statina nadilazi rizik od šećerne bolesti koji stoga ne bi trebao biti razlog prekida liječenja statinima. Bolesnike izložene riziku (glukoza natašte od 5,6 do 6,9 mmol/l, indeks tjelesne mase (BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup>, povišeni trigliceridi, hipertenzija) je potrebno pratiti i klinički i biokemijski u skladu s nacionalnim smjernicama.

#### Pomoćne tvari



**Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT sadrži laktozu.**

10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg i 10 mg/40 mg filmom obložene tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

**Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT sadrži natrij.**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

**4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Višestruki mehanizmi mogu pridonijeti mogućem međudjelovanju s inhibitorima HMG CoA reduktaze. Lijekovi ili biljni pripravci koji inhibiraju određene enzime (npr. CYP3A4) i/ili prijenosnike (npr. OATP1B) mogu povećati koncentracije atorvastatina u plazmi i mogu dovesti do povećanog rizika od miopatije/rabdomiolize.

**Pročitajte informacije o propisivanju svih istodobno primijenjenih lijekova da biste saznali više o njihovom mogućem međudjelovanju s atorvastatinom i/ili o potencijalu mijenjanja enzima ili prijenosnika te mogućim prilagodbama doze i režima.**

Farmakodinamičke interakcije

Atorvastatin se metabolizira putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4) i supstrat je jetrenih prijenosnika te polipeptidnog prijenosnika organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina supstrati su prijenosnika OATP1B1. Atorvastatin je također prepoznat kao supstrat proteina otpornosti na više lijekova 1 (MDR1) i proteina otpornosti na rak dojke (BCRP), koji mogu ograničiti apsorpciju u crijevima i bilijarni klirens atorvastatina (vidjeti dio 5.2). Istodobna primjena lijekova koji su inhibitori enzima CYP3A4 ili transportnih proteina može dovesti do povećanja koncentracije atorvastatina u plazmi i povećanog rizika od miopatije. Rizik također može biti povećan pri istodobnoj primjeni lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT s drugim lijekovima koji mogu izazvati miopatiju, kao što su derivati fibrinske kiseline i ezetimib (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetičke interakcije*Kombinacija ezetimiba/atorvastatina*

Nikakvo klinički značajno farmakokinetičko međudjelovanje nije uočeno kada se ezetimib primjenjivao istodobno s atorvastatinom.

*Učinci drugih lijekova na kombinaciju ezetimiba/atorvastatina**Ezetimib*

*Antacidi:* istodobna primjena antacida smanjila je brzinu apsorpcije ezetimiba, ali nije imala nikakav učinak na bioraspodivnost ezetimiba. Smanjena brzina apsorpcije ne smatra se klinički značajnom.

*Kolestiramin:* istodobna primjena kolestiramina smanjila je srednju površinu ispod krivulje (AUC) ukupnog ezetimiba (ezetimib + ezetimib-glukuronid) za otprilike 55 %. Postupno smanjenje kolesterola lipoproteina niske gustoće (LDL-kolesterola) zbog dodavanja kombinacije ezetimiba/atorvastatina kolestiraminu se može smanjiti ovim međudjelovanjem (vidjeti dio 4.2).

*Ciklosporin:* u ispitivanju provedenom s osam bolesnika nakon transplantacije bubrega u kojih je klirens kreatinina iznosio > 50 ml/min pri stabilnoj dozi ciklosporina, jedna doza ezetimiba od 10 mg dovela je do povećanja srednje vrijednosti AUC od 3,4 puta (raspon od 2,3 do 7,9 puta) za ukupni ezetimib u

usporedbi sa zdravom kontrolnom populacijom iz drugog ispitivanja koja je primala samo ezetimib (n = 17). U drugom ispitivanju, u bolesnika s transplantatom bubrega i teškom bubrežnom insuficijencijom koji je primao ciklosporin i više drugih lijekova došlo je do 12 puta veće izloženosti ukupnom ezetimibu u usporedbi s kontrolnim ispitanicima koji su istodobno primali samo ezetimib. U križnom ispitivanju provedenom u dvama razdobljima s dvanaest zdravih ispitanika, svakodnevna primjena ezetimiba u dozi od 20 mg tijekom osam dana uz jednu dozu ciklosporina od 100 mg koja je primijenjena 7. dana dovela je do srednjeg povećanja vrijednosti AUC za ciklosporin od 15 % (raspon od smanjenja za 10 % do povećanja za 51 %) u usporedbi s jednom dozom samo ciklosporina od 100 mg. Nije provedeno kontrolirano ispitivanje učinka istodobne primjene ezetimiba na izloženost ciklosporinu u bolesnika s transplantatom bubrega. Potreban je oprez prilikom početka primjene kombinacije ezetimiba/atorvastatina kada se primjenjuje i ciklosporin. Koncentracije ciklosporina je potrebno nadzirati u bolesnika koji primaju kombinaciju ezetimiba/atorvastatina i ciklosporin (vidjeti dio 4.4).

*Fibrati:* istodobna primjena fenofibrata ili gemfibrozila povećala je koncentracije ukupnog ezetimiba za otprilike 1,5, odnosno 1,7 puta. Iako se ta povećanja ne smatraju klinički značajnima, ne preporučuje se istodobna primjena kombinacije ezetimiba/atorvastatina i fibrata (vidjeti dio 4.4).

#### *Atorvastatin*

*Inhibitori enzima CYP3A4:* pokazalo se da jaki inhibitori enzima CYP3A4 dovode do značajno povišenih koncentracija atorvastatina (vidjeti Tablicu 1. i specifične informacije u nastavku). Istodobnu primjenu jakih inhibitora enzima CYP3A4 (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, neki antivirusni lijekovi koji se primjenjuju u liječenju HCV-a (npr. elbasvir/grazoprevir) i inhibitori HIV proteaze, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir itd.) je potrebno izbjegavati ako je to moguće. U slučajevima kada se istodobna primjena tih lijekova s kombinacijom ezetimiba/atorvastatina ne može izbjeći, potrebno je razmotriti niže početne i maksimalne doze kombinacije ezetimiba/atorvastatina te se preporučuje odgovarajuće kliničko praćenje tih bolesnika (vidjeti Tablicu 1.).

Umjereni inhibitori enzima CYP3A4 (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil i flukonazol) mogu povećati koncentracije atorvastatina u plazmi (vidjeti Tablicu 1.). Opažen je povećan rizik od miopatije pri primjeni eritromicina u kombinaciji sa statinima. Nisu provedena ispitivanja interakcija kojima bi se procijenili učinci amiodarona ili verapamila na atorvastatin. Poznato je da i amiodaron i verapamil inhibiraju aktivnost enzima CYP3A4, a istodobna primjena s kombinacijom ezetimiba/atorvastatina može dovesti do povećane izloženosti atorvastatinu. Stoga je potrebno razmotriti nižu maksimalnu dozu kombinacije ezetimiba/atorvastatina i preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika pri istodobnoj primjeni s umjerenim inhibitorima enzima CYP3A4. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje nakon početka ili nakon prilagodbe doze inhibitora.

*Inhibitori proteina otpornosti na rak dojke (BCRP):* istodobna primjena lijekova koji su inhibitori BCRP-a (npr. elbasvir i grazoprevir) može dovesti do povećanih koncentracija atorvastatina u plazmi i do povećanog rizika od miopatije; stoga je prilagodbu doze atorvastatina potrebno razmotriti ovisno o propisanoj dozi. Istodobna primjena elbasvira i grazoprevira s atorvastatinom povećava koncentracije atorvastatina u plazmi za 1,9 puta (vidjeti Tablicu 1.); stoga doza lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT ne smije biti viša od 10/20 mg dnevno u bolesnika koji istodobno primaju lijekove s lijekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

*Induktori citokroma P450 3A4:* istodobna primjena atorvastatina s induktorima citokroma P450 3A4 (npr. efavirenz, rifampicin, gospina trava) može dovesti do varijabilnog smanjenja koncentracija atorvastatina u plazmi. Zbog dvostrukog mehanizma interakcije rifampicina (indukcija citokroma P450 3A4 i inhibicija prijenosnika unosa hepatocita OATP1B1) preporučuje se istodobna primjena kombinacije



ezetimiba/atorvastatina i rifampicina jer je odgođena primjena atorvastatina nakon primjene rifampicina povezana sa značajnim smanjenjem koncentracija atorvastatina u plazmi. Međutim, učinak rifampicina na koncentracije atorvastatina u hepatocitima nije poznat i ako se istodobna primjena ne može izbjeći, bolesnike je potrebno pomno pratiti radi djelotvornosti.

*Inhibitori prijenosnika:* inhibitori transportnih proteina (npr. ciklosporin) mogu povećati sistemsku izloženost atorvastatinu (vidjeti Tablicu 1.). Učinak inhibicije prijenosnika unosa u jetru na koncentracije atorvastatina u hepatocitima nije poznat. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, preporučuje se smanjenje doze kombinacije ezetimiba/atorvastatina i kliničko praćenje radi djelotvornosti (vidjeti Tablicu 1.).

*Gemfibrozil / derivati fibrinske kiseline:* primjena samo fibrata povremeno je povezana s mišićnim događajima, uključujući rbdomiolizu. Rizik od ovih događaja može biti povećan pri istodobnoj primjeni derivata fibrinske kiseline i atorvastatina.

*Ezetimib:* primjena samo ezetimiba povezana je s mišićnim događajima, uključujući rbdomiolizu. Stoga rizik od ovih događaja može biti povećan pri istodobnoj primjeni ezetimiba i atorvastatina. Preporučuje se odgođavajuće kliničko praćenje ovih bolesnika.

*Kolestipol:* koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi bile su niže (za otprilike 25 %) kada se kolestipol primjenjivao istodobno s atorvastatinom. Međutim, učinci na lipide bili su veći kad su se atorvastatin i kolestipol primjenjivali istodobno nego kad su se oba lijeka primjenjivala zasebno.

*Fusidatna kiselina:* rizik od miopatije, uključujući rbdomiolizu, može se povećati istodobnom sistemskom primjenom fusidatne kiseline sa statinima. Mehanizam te interakcije (bilo da je farmakodinamička ili farmakokinetička ili oboje) još nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rbdomiolize (uključujući neke smrtne ishode) u bolesnika koji su primali tu kombinaciju.

Ako je liječenje fusidatnom kiselinom za sistemsku primjenu nužno, liječenje atorvastatinom potrebno je prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. **Također vidjeti dio 4.4.**

*Kolhicin:* iako nisu provedena ispitivanja međudjelovanja atorvastatina i kolhicina, prijavljeni su slučajevi miopatije pri istodobnoj primjeni atorvastatina i kolhicina te je potreban oprez pri propisivanju atorvastatina s kolhicinom.

*Daptomicin:* rizik od miopatije i/ili rbdomiolize može se povećati istodobnom primjenom inhibitora HMG-CoA reduktaze i daptomicina. Potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene kombinacije ezetimiba/atorvastatina u bolesnika koji uzimaju daptomicin, osim ako koristi istodobne primjene nadilaze rizik (vidjeti dio 4.4).

*Boceprevir:* izloženost atorvastatinu bila je veća kada se primjenjivao s boceprevirom. Kada je potrebna istodobna primjena s kombinacijom ezetimiba/atorvastatina, potrebno je razmotriti početak primjene najniže moguće doze lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT s titracijom do željenog kliničkog učinka uz praćenje radi sigurnosti i to bez premašivanja dnevne doze od 10/20 mg. U bolesnika koji trenutačno uzimaju Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT, doza lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT ne smije premašiti dnevnu dozu od 10/20 mg tijekom istodobne primjene s boceprevirom.

*Učinci kombinacije ezetimiba/atorvastatina na farmakokinetiku drugih lijekova*

*Ezetimib*

U pretkliničkim ispitivanjima pokazalo se da ezetimib ne inducira enzime citokroma P450 koji metaboliziraju lijekove. Nisu opažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije ezetimiba i lijekova za koje je poznato da ih metaboliziraju citokromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 ili N-acetiltransferaza.

*Antikoagulansi:* istodobna primjena ezetimiba (10 mg jednom dnevno) nije imala nikakav značajan učinak na biorasploživost varfarina i protrombinsko vrijeme u ispitivanju provedenom s dvanaest zdravih odraslih muškaraca. Međutim, nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi povećanja međunarodnog normaliziranog omjera (INR) u bolesnika koji su primali ezetimib kao dodatak varfarinu ili fluindionu. Ako se lijek Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT doda varfarinu, drugom kumarinskom antikoagulanšu ili fluindionu, INR je potrebno pratiti na odgovarajući način (vidjeti dio 4.4).

#### *Atorvastatin*

*Digoksin:* pri istodobnoj primjeni više doza digoksina i 10 mg atorvastatina, koncentracije digoksina u stanju dinamičke ravnoteže neznatno su porasle. Bolesnike koji uzimaju digoksin potrebno je nadzirati na odgovarajući način.

*Kontraceptivi za peroralnu primjenu:* istodobna primjena atorvastatina s kontraceptivima za peroralnu primjenu dovela je do povećanja koncentracija noretisterona i etinil estradiola u plazmi.

*Varfarin:* u kliničkom ispitivanju u bolesnika koji su primali kroničnu terapiju varfarinom, istodobna primjena atorvastatina u dozi od 80 mg dnevno s varfarinom uzrokovala je malo smanjenje protrombinskog vremena od otprilike 1,7 sekundi tijekom prva četiri dana doziranja, koje se vratilo na normalnu vrijednost unutar 15 dana nakon liječenja atorvastatinom. Iako su prijavljeni samo vrlo rijetki slučajevi klinički značajnih interakcija s antikoagulantima, protrombinsko vrijeme je potrebno odrediti prije početka liječenja kombinacijom ezetimiba/atorvastatina u bolesnika koji uzimaju kumarinske antikoagulanse i dovoljno često tijekom rane faze liječenja da bi se osiguralo da ne dođe do značajne promjene protrombinskog vremena. Nakon što se zabilježi stabilno protrombinsko vrijeme, ono se može pratiti u intervalima koji se obično preporučuju za bolesnike koji uzimaju kumarinske antikoagulanse. Ako se doza kombinacije ezetimiba/atorvastatina promijeni ili prekine primjenjivati, potrebno je ponoviti isti postupak. Liječenje atorvastatinom nije povezano s krvarenjem ili promjenama protrombinskog vremena u bolesnika koji ne uzimaju antikoagulanse.

**Tablica 1.**  
**Učinak istodobno primijenjenih lijekova na farmakokinetiku atorvastatina**

Istodobno primijenjeni lijek i režim doziranja	Atorvastatin		Kombinacija ezetimiba/atorvastatina
	Doza (mg)	Promjena vrijednosti AUC <sup>&amp;</sup>	Klinička preporuka <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg BID / ritonavir 200 mg BID, 8 dana (od 14. do 21. dana)	40 mg 1.dana, 10 mg 20. dana	↑ 9,4 puta	U slučajevima kada je istodobna primjena s kombinacijom ezetimiba/atorvastatina nužna, nemojte premašiti dozu lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT od 10/10 mg dnevno. Preporučuje se kliničko praćenje tih bolesnika.
Ciklosporin 5,2 mg/kg dnevno, stabilna doza	10 mg OD tijekom 28 dana	↑ 8,7 puta	
Lopinavir 400 mg BID / ritonavir 100 mg BID, 14 dana	20 mg OD tijekom 4 dana	↑ 5,9 puta	U slučajevima kada je istodobna primjena s

Istodobno primijenjeni lijek i režim doziranja	Atorvastatin		Kombinacija ezetimiba/atorvastatina
	Doza (mg)	Promjena vrijednosti AUC <sup>&amp;</sup>	Klinička preporuka <sup>#</sup>
Klaritromicin 500 mg BID, 9 dana	80 mg OD tijekom 8 dana	↑ 4,4 puta	kombinacijom ezetimiba/atorvastatina nužna, preporučuju se niže doze održavanja lijekom Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT. Preporučuje se kliničko praćenje bolesnika u kojih doze lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT premašuju 10/20 mg.
Sakvinavir 400 mg BID / ritonavir 300 mg BID od 5. do 7. dana (povećano na 400 mg BID 8. dana), od 5. do 18. dana, 30 minuta nakon doziranja atorvastatina	40 mg OD tijekom 4 dana	↑ 3,9 puta	U slučajevima kada je istodobna primjena s kombinacijom ezetimiba/atorvastatina nužna, preporučuju se niže doze održavanja lijekom Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT. Preporučuje se kliničko praćenje bolesnika u kojih doze lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT premašuju 10/40 mg.
Darunavir 300 mg BID / ritonavir 100 mg BID, 9 dana	10 mg OD tijekom 4 dana	↑ 3,3 puta	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dana	40 mg SD	↑ 3,3 puta	
Fosamprenavir 700 mg BID / ritonavir 100 mg BID, 14 dana	10 mg OD tijekom 4 dana	↑ 2,5 puta	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dana	10 mg OD tijekom 4 dana	↑ 2,3 puta	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dana	10 mg OD tijekom 28 dana	↑ 1,7 puta <sup>^</sup>	Nema posebne preporuke.
Sok od grejpa, 240 ml OD*	40 mg SD	↑ 37 %	Ne preporučuje se istodobni unos velikih količina soka od grejpa i lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dana	40 mg SD	↑ 51 %	Nakon početka primjene ili nakon prilagodbe doze diltiazema preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje tih bolesnika.
Eritromicin 500 mg QID, 7 dana	10 mg SD	↑ 33 % <sup>^</sup>	Preporučuje se niža maksimalna doza i kliničko praćenje tih bolesnika.
Amlodipin 10 mg, jedna doza	80 mg SD	↑ 18 %	Nema posebne preporuke.
Cimetidin 300 mg QID, 2 tjedna	10 mg OD, 4 tjedna	↓ manje od 1 % <sup>^</sup>	Nema posebne preporuke.
Antacidna suspenzija magnezijevog i aluminijevog hidroksida, 30 ml QID, 2 tjedna	10 mg OD tijekom 4 tjedna	↓ 35 % <sup>^</sup>	Nema posebne preporuke.

Istodobno primijenjeni lijek i režim doziranja	Atorvastatin		Kombinacija ezetimiba/atorvastatina
	Doza (mg)	Promjena vrijednosti AUC <sup>&amp;</sup>	Klinička preporuka <sup>#</sup>
Efavirenz 600 mg OD, 14 dana	10 mg tijekom 3 dana	↓ 41 %	Nema posebne preporuke.
Rifampicin 600 mg OD, 7 dana (istodobna primjena)	40 mg SD	↑ 30 %	Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, preporučuje se istodobna primjena kombinacije ezetimiba/atorvastatina i rifampicina uz kliničko praćenje.
Rifampicin 600 mg OD, 5 dana (odvojene doze)	40 mg SD	↓ 80 %	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	40 mg SD	↑ 35 %	Ne preporučuje se.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dana	40 mg SD	↑ 3 %	Ne preporučuje se.
Boceprevir 800 mg TID, 7 dana	40 mg SD	↑ 2,3 puta	Preporučuje se niža početna doza i kliničko praćenje tih bolesnika. Doza lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT ne smije premašiti dnevnu dozu od 10/20 mg tijekom istodobne primjene s boceprevirom.
Elbasvir 50 mg OD / grazoprevir 200 mg OD, 13 dana	10 mg SD	↑ 1,94 puta	Doza lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT ne smije premašiti dnevnu dozu od 10/20 mg tijekom istodobne primjene s lijekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir.
Glecaprevir 400 mg OD / pibrentasvir 120 mg OD, 7 dana	10 mg OD tijekom 7 dana	↑ 8,3 puta	Kontraindicirana je istodobna primjena s lijekovima koji sadrže glecaprevir ili pibrentasvir (vidjeti dio 4.3).

<sup>&</sup> Podaci navedeni kao promjena od x puta predstavljaju jednostavan omjer između istodobne primjene i samog atorvastatina (tj. promjena od 1 puta = nema promjene). Podaci navedeni kao % promjene predstavljaju % razlike u odnosu na samo atorvastatin (tj. 0 % = nema promjene)

<sup>#</sup> Za klinički značaj vidjeti dio 4.4 i 4.5

\* Sadrži jednu ili više komponenti koje inhibiraju enzim CYP3A4 i mogu povećati koncentracije lijekova u plazmi koje metabolizira enzim CYP3A4. Uzimanje jedne čaše soka od grejpa od 240 ml također je dovelo do smanjenja AUC-a od 20,4 % za aktivni orto-hidroksi metabolit. Velike količine soka od grejpa (više od 1,2 litre dnevno tijekom pet dana) povećale su AUC atorvastatina 2,5 puta i AUC djelatne tvari (atorvastatin i metaboliti)

<sup>^</sup> Aktivnost ekvivalentna ukupnom atorvastatinu

Povećanje je označeno kao „↑”, a smanjenje kao „↓”

OD = jednom dnevno; SD = jedna doza; BID = dva puta dnevno; TID = tri puta dnevno; QID = četiri puta dnevno

**Tablica 2.**  
**Učinak atorvastatina na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova**

Atorvastatin i režim doziranja	Istodobno primijenjeni lijek		Kombinacija ezetimiba/atorvastatina
	Lijek/doza (mg)	Promjena vrijednosti AUC <sup>&amp;</sup>	
80 mg OD tijekom 10 dana	Digoksin 0,25 mg OD, 20 dana	↑ 15 %	Klinička preporuka Bolesnike koji uzimaju digoksin potrebno je nadzirati na odgovarajući način.
40 mg OD tijekom 22 dana	Kontraceptiv za peroralnu primjenu OD, 2 mjeseca – noretisteron 1 mg – etinil estradiol 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Nema posebne preporuke.
80 mg OD tijekom 15 dana	* Fenazon, 600 mg SD	↑ 3 %	Nema posebne preporuke
10 mg OD tijekom 4 dana	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dana	↓ 27 %	Nema posebne preporuke

<sup>&</sup> Podaci navedeni kao % promjene predstavljaju % razlike u odnosu na samo atorvastatin (tj. 0 % = nema promjene)

<sup>\*</sup> Istodobna primjena višestrukih doza atorvastatina i fenazona pokazala je mali ili nikakav mjerljivi učinak na klirens fenazona

Povećanje je označeno kao „↑”, a smanjenje kao „↓”

OD = jednom dnevno; SD = jedna doza; BID = dva puta dnevno

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### *Žene u reproduktivnoj dobi*

Žene u reproduktivnoj dobi trebaju primjenjivati odgovarajuće metode kontracepcije tijekom liječenja (vidjeti dio 4.3).

##### Trudnoća

Ateroskleroza je kronični proces, a prekid primjene lijekova za snižavanje lipida tijekom trudnoće obično bi trebao imati mali utjecaj na dugoročni rizik povezan s primarnom hiperkolesterolemijom.

##### Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT je kontraindiciran je tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT tijekom trudnoće. Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT se ne smije primjenjivati u trudnica, žena koje pokušavaju zatrudnjeti ili misle da su trudne. Liječenje lijekom Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT potrebno je prekinuti tijekom trudnoće ili dok se ne utvrdi da žena nije trudna (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena ezetimiba i atorvastatina u gravidnih štakora ukazala je na to da je došlo do povećanja skeletne varijacije „smanjena osifikacija segmenata prsne kosti” koje je bilo povezano s ispitnim uzorkom i to u skupini koja je primala visoku dozu ezetimiba/atorvastatina. To bi moglo biti povezano s uočenim smanjenjem tjelesnih težina fetusa. U gravidnih kunića uočena je niska incidencija deformacija kostiju (spojeni segmenti prsne kosti, spojeni repni kralješci i asimetrična varijacija segmenata prsne kosti).

### *Atorvastatin*

Sigurnost u trudnica nije utvrđena. Nisu provedena kontrolirana klinička ispitivanja atorvastatina u trudnica. Zabilježene su rijetke prijave kongenitalnih anomalija nakon intrauterinog izlaganja inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Ispitivanja na životinjama su pokazala toksičnost za reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Liječenje majke atorvastatinom može smanjiti razine mevalonata u fetusa, koji je prekursor biosinteze kolesterola.

### *Ezetimib*

Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni ezetimiba tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama o primjeni ezetimiba kao monoterapije nisu pokazala nikakve dokaze o izravnim ili neizravnim štetnim učincima na trudnoću, embrio-fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

### Dojenje

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT je kontraindiciran tijekom dojenja. Zbog mogućnosti teških nuspojava, žene koje uzimaju lijek Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT ne smiju dobiti svoju novorođenčad. Ispitivanja na štakorima pokazala su da se ezetimib izlučuje u majčino mlijeko. U štakora su koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi slične onima u mlijeku. Nije poznato izlučuju li se djelatni sastojci lijeka Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT u majčino mlijeko u ljudi (vidjeti dio 4.3).

### Plodnost

Nisu provedena nikakva ispitivanja učinka kombinacije ezetimiba/atorvastatina na plodnost.

### *Atorvastatin*

U ispitivanjima na životinjama atorvastatin nije imao nikakav učinak na plodnost mužjaka ili ženki.

### *Ezetimib*

Ezetimib nije imao nikakav učinak na plodnost mužjaka ili ženki štakora.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima potrebno je uzeti u obzir da je prijavljena omaglica.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Kombinacija ezetimiba/atorvastatina (ili istodobna primjena ezetimiba i atorvastatina koja je ekvivalentna kombinaciji ezetimiba/atorvastatina) ispitana je u pogledu sigurnosti u više od 2400 ispitanika u sedam kliničkih ispitivanja.

### Tablični popis nuspojava

Nuspojave uočene u kliničkim ispitivanjima kombinacije ezetimiba/atorvastatina (ili istodobne primjene ezetimiba i atorvastatina koja je ekvivalentna kombinaciji ezetimiba/atorvastatina) ili ezetimiba ili atorvastatina ili koje su prijavljene tijekom primjene kombinacije ezetimiba/atorvastatina ili ezetimiba ili atorvastatina nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u Tablici 3. Te su nuspojave navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kako slijedi: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).



**Tablica 3.**  
**Nuspojave**

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Nuspojava</b>
Učestalost	
<b>Infekcije i infestacije</b>	
Manje često	gripa
Nepoznato	nazofaringitis
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Nepoznato	trombocitopenija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Nepoznato	preosjetljivost, uključujući anafilaksiju, angioedem, osip i urtikariju
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Nepoznato	smanjen apetit; anoreksija; hiperglikemija; hipoglikemija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Manje često	depresija; nesanica; poremećaj spavanja
Nepoznato	noćne more
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Manje često	omaglica; disgeuzija; glavobolja; parestezija
Nepoznato	hipostezijska; amnezija; periferna neuropatija; miastenija gravis
<b>Poremećaji oka</b>	
Nepoznato	zamagljen vid; smetnje vida; okularna miastenija
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Nepoznato	tinitus; gubitak sluha
<b>Srčani poremećaji</b>	
Manje često	sinusna bradikardija
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Manje često	val vrućine
Nepoznato	hipertenzija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	
Manje često	dispneja
Nepoznato	kašalj; faringolaringealna bol; epistaksa
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Često	proljevanje
Manje često	nelagoda u trbuhu; distenzija trbuha; bol u trbuhu; bol u donjem dijelu trbuha; bol u gornjem dijelu trbuha; zatvor, dispepsija; vjetрови; često pražnjenje crijeva; gastritis; mučnina; nelagoda u želucu
Nepoznato	pankreatitis; gastroezofagealna refluksna bolest; podrigivanje; povraćanje; suha usta
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Nuspojava</b>
Učestalost	
Nepoznato	hepatitis; kolelitijaza; kolecistitis; kolestaza; fatalno i ne-fatalno zatajenje jetre
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Manje često	akne; urtikarija
Nepoznato	alopecija; kožni osip; pruritus; multififormni eritem; angioneurotski edem; bulozni dermatitis, uključujući multififormni edem, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Često	mialgija
Manje često	artralgija; bol u leđima; mišićni umor; grčevi u mišićima; slabost u mišićima; bol u udu
Nepoznato	miopatija/rabdomioliza; puknuće mišića; tendinopatija, ponekad zakomplicirana rupturom; bol u vratu; oticanje zglobova; miozitis; sindrom nalik lupusu; imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (vidjeti dio 4.4)
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
Nepoznato	ginekomastija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Manje često	astenija; umor; slabost; edem
Nepoznato	bol u prsnom košu; bol; periferni edem; vrućica
<b>Pretrage</b>	
Manje često	povećana razina ALT i/ili AST ; povećana razina alkalne fosfataze; povećana razina kreatin fosfokinaze (CPK) u krvi; povećana razina gama-glutamilttransferaze; povećana razina jetrenih enzima; abnormalne vrijednosti testova jetrene funkcije ; povećanje tjelesne težine
Nepoznato	mokraća pozitivna na bijele krvne stanice

#### Laboratorijske vrijednosti

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, incidencija klinički važnih povišenja serumskih transaminaza (ALT i/ili AST  $\geq 3 \times$  GGN, uzastopno) iznosila je 0,6 % u ispitanika liječenih kombinacijom ezetimiba/atorvastatina. Ta povišenja općenito su bila asimptomatska, nepovezana s kolestazom i vratila su se na početnu vrijednost spontano ili nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).

Prilikom primjene nekih statina prijavljeni su sljedeći štetni događaji:

- spolna disfunkcija
- iznimni slučajevi intersticijske plućne bolesti, posebice prilikom dugoročnog liječenja (vidjeti dio 4.4)
- dijabetes melitus: učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti čimbenika rizika (glukoza u krvi natašte  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, povišeni trigliceridi, povijest hipertenzije)

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

#### *Kombinacija ezetimiba/atorvastatina*

U slučaju predoziranja moraju se primijeniti simptomatske i suportivne mjere. Potrebno je napraviti pretrage jetrene funkcije i pratiti razine CPK-a u serumu.

#### *Ezetimib*

U kliničkim ispitivanjima primjena ezetimiba u dozi od 50 mg dnevno u 15 zdravih ispitanika u trajanju do 14 dana ili u dozi od 40 mg dnevno u 18 ispitanika s primarnom hiperlipidemijom u trajanju do 56 dana općenito je bila dobro podnošljiva. Prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja; većina nije bila povezana sa štetnim događajima. Prijavljeni štetni događaji nisu bili ozbiljni. U životinja nije uočena toksičnost nakon pojedinačnih peroralnih doza ezetimiba od 5000 mg/kg u štakora i miševa i od 3000 mg/kg u pasa.

#### *Atorvastatin*

Zbog opsežnog vezanja atorvastatina na proteine plazme, ne očekuje se da će hemodijaliza značajno povećati klirens atorvastatina.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji modificiraju lipide, inhibitori HMG-CoA reduktaze u kombinaciji s drugim lijekovima koji modificiraju lipide, ATK oznaka: C10BA05

Kombinacija ezetimiba/atorvastatina lijek je za snižavanje lipida koji selektivno inhibira apsorpciju kolesterola i povezanih biljnih sterola u crijevima te inhibira endogenu sintezu kolesterola.

#### Mehanizam djelovanja

#### *Kombinacija ezetimiba/atorvastatina*

Kolesterol u plazmi dobiven je apsorpcijom u crijevima i endogenom sintezom. Kombinacija sadrži ezetimib i atorvastatin, dva spoja koji snižavaju lipide i imaju komplementarne mehanizme djelovanja. Kombinacija ezetimiba/atorvastatina snižava povišeni ukupni kolesterol (ukupni C), LDL-kolesterol (LDL-C), apolipoprotein B (Apo B), trigliceride (TG) i ne-HDL-kolesterol (ne-HDL-C), a povećava HDL-kolesterol (HDL-C) putem dvostruke inhibicije apsorpcije i sinteze kolesterola.

#### *Ezetimib*

Ezetimib inhibira apsorpciju kolesterola u crijevima. Ezetimib je oralno aktivan i ima mehanizam djelovanja koji se razlikuje od ostalih klasa lijekova za snižavanje kolesterola (npr. statini, sekvstranti žučne kiseline [smole], derivati fibrinske kiseline i biljni stanoli). Ciljna je molekula ezetimiba sterolni prijenosnik Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) koji je odgovoran za unos kolesterola i fitosterola u crijevima.

Ezetimib se veže uz četkastu membranu tankog crijeva i inhibira apsorpciju kolesterola, što dovodi do

smanjenja dopreme kolesterola iz crijeva u jetru; statini smanjuju sintezu kolesterola u jetri, a ovi različiti mehanizmi zajedno omogućuju komplementarno smanjenje kolesterola. U kliničkom ispitivanju u trajanju od dva tjedna koje je provedeno s 18 ispitanika s hiperkolesterolemijom, ezetimib je inhibirao apsorpciju kolesterola u crijevima za 54 % u odnosu na placebo.

Proveden je niz pretkliničkih ispitivanja da bi se utvrdila selektivnost ezetimiba za inhibiciju apsorpcije kolesterola. Ezetimib je inhibirao apsorpciju [<sup>14</sup>C]-kolesterola bez učinka na apsorpciju triglicerida, masnih kiselina, žučnih kiselina, progesterona, etinilestradiola ili u masti topljivih vitamina A i D.

#### *Atorvastatin*

Atorvastatin je selektivni, kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji ograničava brzinu i odgovoran je za pretvaranje 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzima A u mevalonat, koji je prekursor sterola, uključujući kolesterol. Trigliceridi i kolesterol u jetri nalaze se u lipoproteinima vrlo niske gustoće (VLDL) i oslobađaju se u plazmu za dopremu do perifernih tkiva. Lipoprotein niske gustoće (LDL) nastaje iz VLDL-a i primarno se katabolizira putem receptora s visokim afinitetom za LDL (LDL receptor).

Atorvastatin snižava koncentraciju kolesterola u plazmi i lipoproteina u serumu tako što inhibira HMG-CoA reduktazu, a naknadno i biosintezu kolesterola u jetri, te povećava broj LDL receptora u jetri na površini stanica za bolji unos i katabolizam LDL-a.

Atorvastatin smanjuje proizvodnju LDL-a i broj čestica LDL-a. Atorvastatin dovodi do značajnog i trajnog povećanja aktivnosti LDL receptora u kombinaciji s korisnom promjenom kvalitete cirkulirajućih čestica LDL-a. Atorvastatin je djelotvoran za smanjenje LDL-kolesterola u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, a to je populacija koja obično ne reagira na lijekove za snižavanje lipida.

U ispitivanju odgovora na dozu pokazalo se da atorvastatin snižava koncentracije ukupnog kolesterola (30 % – 46 %), LDL-kolesterola (41 % – 61 %), apolipoproteina B (34 % – 50 %) i triglicerida (14 % – 33 %) te istovremeno dovodi do varijabilnih povećanja HDL-kolesterola i apolipoproteina A1. Ti su rezultati dosljedni u bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, neobiteljskim oblicima hiperkolesterolemije i miješanom hiperlipidemijom, uključujući bolesnike s dijabetesom melitusom koji je neovisan o inzulinu.

#### *Klinička djelotvornost i sigurnost*

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, kombinacija ezetimiba/atorvastatina značajno je smanjila ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, apolipoprotein B i trigliceride te je povećala HDL-kolesterol u ispitanika s hiperkolesterolemijom.

#### *Primarna hiperkolesterolemija*

U placebo kontroliranom ispitivanju 628 ispitanika s hiperlipidemijom bilo je randomizirano za primanje placeba, ezetimiba (10 mg), atorvastatina (10 mg, 20 mg, 40 mg ili 80 mg) ili istodobno primijenjenog ezetimiba i atorvastatina ekvivalentnog kombinaciji ezetimiba/atorvastatina (10/10, 10/20, 10/40 i 10/80) i to tijekom najviše 12 tjedana.

Ispitanici koji su primali sve doze kombinacije ezetimiba/atorvastatina su uspoređeni s onima koji su primali sve doze atorvastatina. Kombinacija ezetimiba/atorvastatina snizila je ukupni kolesterol, LDL-

kolesterol, apolipoprotein B, trigliceride i ne-HDL-kolesterol te je povećala HDL-kolesterol značajno više u odnosu na samo atorvastatin. (Pogledajte Tablicu 4.)

**Tablica 4.**

**Odgovor na kombinaciju ezetimiba/atorvastatina u ispitanika s primarnom hiperlipidemijom (Srednji<sup>a</sup> % promjene u odnosu na početnu vrijednost bez primjene lijeka<sup>b</sup> nakon 12 tjedana)**

Lijek (dnevna doza)	N	Ukupni C	LDL- C	Apo B	TG <sup>a</sup>	HDL-C	Ne- HDL-C
Skupni podaci (sve kombinacije doza ezetimiba/atorvastatina) <sup>c</sup>	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Skupni podaci (sve doze atorvastatina) <sup>c</sup>	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
Ezetimib 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18
Placebo	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
Kombinacija ezetimiba/atorvastatina prema dozi							
10/10	65	-38	-53	-43	-31	+9	-49
10/20	62	-39	-54	-44	-30	+9	-50
10/40	65	-42	-56	-45	-34	+5	-52
10/80	63	-46	-61	-50	-40	+7	-58
Atorvastatin prema dozi							
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> Srednji % promjene u odnosu na početnu vrijednost za trigliceride

<sup>b</sup> Početna vrijednost – bez primjene lijeka za snižavanje lipida

<sup>c</sup> Kombinacija ezetimiba/atorvastatina zajedno (10/10 – 10/80 mg) značajno je smanjila ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, alipoprotein B, trigliceride i ne-HDL-kolesterol te je značajno povećala HDL-kolesterol u odnosu na sve doze atorvastatina zajedno (10 – 80 mg)

U kontroliranom ispitivanju pod nazivom „Titracija atorvastatina u odnosu na ezetimib kao dodatak atorvastatinu u ispitanika s hiperkolesterolemijom (TEMPO)”, 184 ispitanika s razinom LDL-kolesterola  $\geq 2,6$  mmol/l i  $\leq 4,1$  mmol/l te izloženih srednje visokom riziku od CHD-a primalo je atorvastatin u dozi od 20 mg tijekom najmanje četiri tjedna prije randomizacije. Ispitanici čija razina LDL-kolesterola nije iznosila  $< 2,6$  mmol/l bili su randomizirani za primanje istodobno primijenjenog ezetimiba i atorvastatina (ekvivalentno kombinaciji ezetimiba/atorvastatina 10/20) ili atorvastatina u dozi od 40 mg tijekom šest tjedana.

Kombinacija ezetimiba/atorvastatina 10/20 bila je značajno djelotvornija u odnosu na udvostručenje doze atorvastatina na 40 mg za dodatno smanjenje ukupnog kolesterola (-20 % u odnosu na -7 %), LDL-kolesterola (-31 % u odnosu na -11 %), Apo B (-21 % u odnosu na -8 %) i ne-HDL-kolesterola (-27 % u odnosu na -10 %). Rezultati za HDL-kolesterol i trigliceride nisu se značajno razlikovali između dviju skupina za liječenje. Također, značajno više ispitanika koji su primali kombinaciju ezetimiba/atorvastatina 10/20 postiglo je LDL-kolesterol < 2,6 mmol/l u odnosu na ispitanike koji su primali atorvastatin u dozi od 40 mg, odnosno postoci su iznosili 84 % u odnosu na 49 %.

U kontroliranom ispitivanju pod nazivom „Titracija ezetimiba i atorvastatina u odnosu na titraciju atorvastatina za postizanje nižih ciljnih vrijednosti LDL-kolesterola u ispitanika s hiperkolesterolemijom (EZ-PATH)”, 556 ispitanika izloženih visokom kardiovaskularnom riziku s razinom LDL-kolesterola  $\geq$  1,8 mmol/l i  $\leq$  4,1 mmol/l primalo je atorvastatin u dozi od 40 mg tijekom najmanje četiri tjedna prije randomizacije. Ispitanici čija razina LDL-kolesterola nije iznosila < 1,8 mmol/l bili su randomizirani za primanje istodobno primijenjenog ezetimiba i atorvastatina (ekvivalentno kombinaciji ezetimiba/atorvastatina 10/40) ili atorvastatina u dozi od 80 mg tijekom šest tjedana.

Kombinacija ezetimiba/atorvastatina 10/40 bila je značajno djelotvornija u odnosu na udvostručenje doze atorvastatina na 80 mg za dodatno smanjenje ukupnog kolesterola (-17 % u odnosu na -7 %), LDL-kolesterola (-27 % u odnosu na -11 %), Apo B (-18 % u odnosu na -8 %), TG (-12 % u odnosu na -6 %) i ne-HDL-kolesterola (-23 % u odnosu na -9 %). Rezultati za HDL-kolesterol nisu se značajno razlikovali između dviju skupina za liječenje. Također, značajno više ispitanika koji su primali kombinaciju ezetimiba/atorvastatina 10/40 je postiglo LDL-kolesterol < 1,8 mmol/l u odnosu na ispitanike koji su primali atorvastatin u dozi od 80 mg, odnosno postoci su iznosili 74 % u odnosu na 32 %.

U placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od osam tjedana, 308 ispitanika s hiperkolesterolemijom koji su primali atorvastatin i nisu imali ciljnu razinu LDL-kolesterola prema Nacionalnom programu za edukaciju o kolesterolu (NCEP) (ciljna razina LDL-kolesterola temelji se na početnoj razini LDL-kolesterola i statusu rizika od CHD-a) bilo je randomizirano za primanje ezetimiba u dozi od 10 mg ili placebo kao dodatka aktualnoj terapiji atorvastatinom.

Među ispitanicima koji nisu imali ciljnu razinu LDL-kolesterola prilikom utvrđivanja početnih vrijednosti (~83 %), značajno više ispitanika koji su primali ezetimib istodobno s atorvastatinom postiglo je ciljnu razinu LDL-kolesterola u usporedbi s ispitanicima koji su primali placebo istodobno s atorvastatinom, odnosno postoci su iznosili 67 % u odnosu na 19 %. Ezetimib dodan terapiji atorvastatinom snizio je LDL-kolesterol značajno više od placebo dodanog terapiji atorvastatinom, odnosno postoci su iznosili 25 % u odnosu na 4 %. Ezetimib dodan terapiji atorvastatinom također je značajno snizio ukupni kolesterol, Apo B i TG u usporedbi s placebom dodanim terapiji atorvastatinom.

U kontroliranom ispitivanju s dvjema fazama u trajanju od 12 tjedana, 1539 ispitanika izloženih visokom kardiovaskularnom riziku s razinom LDL-kolesterola između 2,6 i 4,1 mmol/l koji su primali atorvastatin u dozi od 10 mg dnevno bilo je randomizirano za primanje atorvastatina u dozi od 20 mg, rosuvastatina u dozi od 10 mg ili kombinacije ezetimiba/atorvastatina 10/10. Nakon šest tjedana liječenja (I. faza), ispitanici koji su primali atorvastatin u dozi od 20 mg i nisu postigli razinu LDL-kolesterola < 2,6 mmol/l prešli su na atorvastatin u dozi od 40 mg ili na kombinaciju ezetimiba/atorvastatina 10/20 na razdoblje od šest tjedana (II. faza), a ispitanici sa sličnim slučajem koji su primali rosuvastatin u dozi od 10 mg tijekom I. faze prešli su na rosuvastatin u dozi od 20 mg ili kombinaciju ezetimiba/atorvastatina 10/20. Smanjenje LDL-kolesterola i usporedba između skupine koja je primala kombinaciju ezetimiba/atorvastatina i ostalih skupina za liječenje u ispitivanju prikazani su u Tablici 5.



Tablica 5.

Odgovor na kombinaciju ezetimiba/atorvastatina\* u ispitanika izloženih visokom riziku s razinom LDL-kolesterola između 2,6 i 4,1 mmol/l koji su primali atorvastatin u dozi od 10 mg dnevno na početku ispitivanja

Lijek	N	Postotak promjene u odnosu na početnu vrijednost <sup>†</sup>					
		Ukupni C	LDL-C	Apo B	TG <sup>‡</sup>	HDL-C	Ne-HDL-C
<b>I. faza</b>							
Prijelaz s atorvastatina u dozi od 10 mg							
Kombinacija ezetimiba/atorvastatina 10/10	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3
Atorvastatin 20 mg	480	-6,4 <sup>§</sup>	-9,5 <sup>§</sup>	-6,0 <sup>¶</sup>	-3,9	-1,1	-8,1 <sup>§</sup>
Rosuvastatin 10 mg	939	-7,7 <sup>§</sup>	-13,0 <sup>§</sup>	-6,9 <sup>#</sup>	-1,1	+1,1	-10,6 <sup>§</sup>
<b>II. faza</b>							
Prijelaz s atorvastatina u dozi od 20 mg							
Kombinacija ezetimiba/atorvastatina 10/20	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
Atorvastatin 40 mg	124	-3,8 <sup>b</sup>	-6,9 <sup>b</sup>	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 <sup>b</sup>
Prijelaz s rosuvastatina u dozi od 10 mg							
Kombinacija ezetimiba/atorvastatina 10/20	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
Rosuvastatin 20 mg	205	-4,5 <sup>b</sup>	-7,5 <sup>b</sup>	-4,1 <sup>b</sup>	-3,2 <sup>β</sup>	+0,8	-6,4 <sup>b</sup>

\*Istodobno primijenjeni ezetimib i atorvastatin ekvivalentan kombinaciji ezetimiba/atorvastatina 10/10 ili kombinaciji ezetimiba/atorvastatina 10/20

<sup>†</sup> M-procjene (na temelju Huberove metode; interval pouzdanosti (CI) od 95 % i p-vrijednost dobiveni su prilagođavanjem robusnog regresijskog modela prema uvjetima za liječenje i početnim vrijednostima)

<sup>‡</sup> Geometrijska srednja vrijednost postotka promjene triglicerida u odnosu na početnu vrijednost izračunata je na temelju povratne transformacije putem ekspanencijalizacije srednjih vrijednosti najmanjih kvadrata (LS) na temelju modela i izražena kao (geometrijska srednja vrijednost – 1) pomnožena sa 100

<sup>§</sup> p < 0,001 u odnosu na kombinaciju ezetimiba/atorvastatina 10/10

<sup>¶</sup> p < 0,01 u odnosu na kombinaciju ezetimiba/atorvastatina 10/10

<sup>#</sup> p < 0,05 u odnosu na kombinaciju ezetimiba/atorvastatina 10/10

<sup>b</sup> p < 0,001 u odnosu na kombinaciju ezetimiba/atorvastatina 10/20

<sup>β</sup> p < 0,05 u odnosu na kombinaciju ezetimiba/atorvastatina 10/20

U Tablici 5. nisu navedeni podaci kojima se uspoređuju učinci kombinacije ezetimiba/atorvastatina 10/10 ili 10/20 s dozama višima od 40 mg atorvastatina ili 20 mg rosuvastatina.

U placebom kontroliranom ispitivanju pod nazivom „Smanjenje ishemijske miokarda agresivnim snižavanjem kolesterola (MIRACL)”, ispitanici s akutnim koronarnim sindromom (infarkt miokarda bez Q-zupca ili nestabilna angina) bili su randomizirani za primanje atorvastatina u dozi od 80 mg dnevno (n = 1538) ili placebo (n = 1548). Liječenje je započeto tijekom akutne faze nakon prijema u bolnicu i trajalo je 16 tjedana. Atorvastatin u dozi od 80 mg dnevno doveo je do smanjenja rizika od kombinirane

primarne mjere ishoda od 16 % ( $p = 0,048$ ): smrt zbog bilo kojeg uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, resuscitirani srčani zastoj ili angina pectoris s dokazanom ishemijom miokarda zbog koje je potrebna hospitalizacija. Razlog tomu uglavnom je bilo smanjenje pojave ponovne hospitalizacije zbog angine pectoris s dokazanom ishemijom miokarda od 26 % ( $p = 0,018$ ).

Kombinacija ezetimiba/atorvastatina sadrži atorvastatin. U placebom kontroliranom ispitivanju pod nazivom „Anglo-skandinavsko ispitivanje srčanih ishoda u skupini koja prima lijekove za snižavanje lipida (ASCOT-LLA)”, učinak atorvastatina u dozi od 10 mg na CHD sa i bez smrtnog ishoda ispitan je u 10 305 ispitanika s hipertenzijom, u dobi od 40 do 80 godina, s razinama ukupnog kolesterola  $\leq 6,5$  mmol/l i barem trima čimbenicima kardiovaskularnog rizika. Srednje trajanje praćenja ispitanika iznosilo je 3,3 godine. Atorvastatin u dozi od 10 mg značajno je smanjio ( $p < 0,001$ ) relativni rizik od CHD-a sa smrtnim ishodom i infarkta miokarda bez smrtnog ishoda za 36 % (apsolutno smanjenje rizika = 1,1 %); ukupnih kardiovaskularnih događaja i postupaka revaskularizacije za 20 % (apsolutno smanjenje rizika = 1,9 %); i ukupnih koronarnih događaja za 29 % (apsolutno smanjenje rizika = 1,4 %).

U placebom kontroliranom ispitivanju pod nazivom „Suradničko ispitivanje atorvastatina i dijabetesa (CARDS)”, učinak atorvastatina u dozi od 10 mg na mjere ishoda kardiovaskularne bolesti (CVD) ispitan je u 2838 ispitanika u dobi od 40 do 75 godina s dijabetesom tipa 2, jednim ili više čimbenika kardiovaskularnog rizika, LDL-om  $\leq 4,1$  mmol/l i TG-om  $\leq 6,8$  mmol/l. Srednje trajanje praćenja ispitanika iznosilo je 3,9 godina. Atorvastatin u dozi od 10 mg značajno je smanjio ( $p < 0,05$ ) stopu velikih kardiovaskularnih događaja za 37 % (apsolutno smanjenje rizika = 3,2 %); rizik od moždanog udara za 48 % (apsolutno smanjenje rizika = 1,3 %) i rizik od infarkta miokarda za 42 % (apsolutno smanjenje rizika = 1,9 %).

#### *Prevenција kardiovaskularnih događaja*

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom ispitivanju ezetimiba/simvastatina, 18 144 ispitanika uključena su unutar 10 dana od hospitalizacije zbog akutnog koronarnog sindroma (ACS; ili akutni infarkt miokarda [IM] ili nestabilna angina [NA]). Svi su ispitanici randomizirani u omjeru 1 : 1 za primanje ezetimiba/simvastatina u dozi od 10/40 mg ( $n = 9067$ ) ili simvastatina u dozi od 40 mg ( $n = 9077$ ), a srednje praćenje iznosilo je 6,0 godina.

Srednja dob ispitanika bila je 63,6 godina; 76 % njih bili su muškarci, 84 % njih bili su bijele rase, a 27 % njih imalo je šećernu bolest. Prosječna vrijednost LDL-kolesterola u vrijeme događaja zbog kojeg su bolesnici bili uključeni u ispitivanje iznosila je 80 mg/dl (2,1 mmol/l) u onih koji su primali terapiju za snižavanje lipida ( $n = 6390$ ) i 101 mg/dl (2,6 mmol/l) u onih koji prethodno nisu primali terapiju za snižavanje lipida ( $n = 11 594$ ). Prije hospitalizacije zbog događaja ACS-a zbog kojeg su bolesnici bili uključeni u ispitivanje, 34 % ispitanika primalo je terapiju statinom. Nakon godinu dana, prosječna vrijednost LDL-kolesterola u ispitanika koji su i dalje primali terapiju iznosila je 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) u skupini koja je primala ezetimib/simvastatin i 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) u skupini koja je primala monoterapiju simvastatinom.

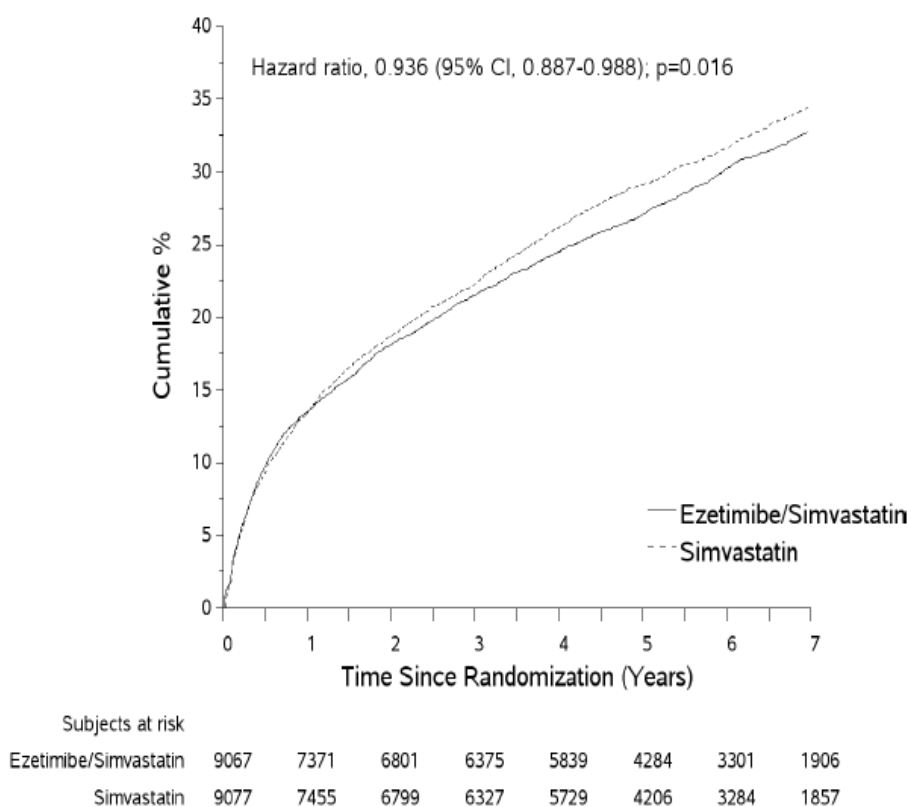
Primarna mjera ishoda bila je kompozitna i sastojala se od kardiovaskularne smrti, velikih koronarnih događaja (MCE; što se definira kao infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, dokumentirana nestabilna angina zbog koje je bila potrebna hospitalizacija ili bilo koji postupak koronarne revaskularizacije do kojeg je došlo barem 30 dana nakon randomizirane dodjele lijeka) i moždanog udara bez smrtnog ishoda. Ispitivanje je pokazalo da je liječenje ezetimibom/simvastatinom dovelo do veće koristi u pogledu smanjenja primarne kompozitne mjere ishoda koja se sastojala od kardiovaskularne smrti, velikog koronarnog događaja i moždanog udara bez smrtnog ishoda u usporedbi s monoterapijom simvastatinom (relativno smanjenje rizika od 6,4 %,  $p = 0,016$ ). Do primarne mjere ishoda došlo je u 2572 od 9067 ispitanika (7-godišnja Kaplan-Meierova [KM] stopa od 32,72 %) u skupini koja je primala

ezetimib/simvastatin i u 2742 od 9077 ispitanika (7-godišnja Kaplan-Meierova [KM] stopa od 34,67 %) u skupini koja je primala samo simvastatin. (Vidjeti Sliku 1. i Tablicu 6.) Očekuje se da će ovo povećanje koristi biti slično za istodobnu primjenu ezetimiba i atorvastatina. Ukupna smrtnost ostala je ista u ovoj skupini izloženoj visokom riziku.

Uočena je ukupna korist za sve moždane udare; međutim, došlo je do malog i neznačajnog povećanja hemoragijskog moždanog udara u skupini koja je primala ezetimib/simvastatin u odnosu na skupinu koja je primala samo simvastatin. Rizik od hemoragijskog moždanog udara prilikom istodobne primjene ezetimiba i jačih statina u dugoročnim ispitivanjima ishoda nije procijenjen.

Učinak liječenja ezetimibom/simvastatinom općenito je bio u skladu s ukupnim rezultatima u brojnim podskupinama, uključujući spol, dob, rasu, povijest dijabetesa melitusa, početne razine lipida, prijašnju terapiju statinom, prijašnji moždani udar i hipertenziju.

**Slika 1.: učinak ezetimiba/simvastatina na primarnu kompozitnu mjeru ishoda koja uključuje kardiovaskularnu smrt, veliki koronarni događaj i moždani udar bez smrtnog ishoda**



**Tablica 6.**  
**Veliki kardiovaskularni događaji prema skupini za liječenje u svih randomiziranih ispitanika u ispitivanju IMPROVE-IT**

<b>Ishod</b>	<b>Ezetimib/simvastatin 10/40 mg* (N = 9067)</b>		<b>Simvastatin 40 mg† (N = 9077)</b>		<b>Omjer rizika (CI od 95 %)</b>	<b>p- vrijednost</b>
	<b>n</b>	<b>K-M %‡</b>	<b>n</b>	<b>K-M %‡</b>		

<b>Primarna kompozitna mjera ishoda u pogledu djelotvornosti</b>						
(kardiovaskularna smrt, veliki koronarni događaji i moždani udar bez smrtnog ishoda)	2572	32,72 %	2742	34,67 %	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
<b>Komponente primarne kompozitne mjere ishoda i odabrane mjere ishoda u pogledu djelotvornosti (prva pojava određenog događaja u bilo kojem trenutku)</b>						
Kardiovaskularna smrt	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
<b>Veliki koronarni događaj:</b>						
Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda	945	12,77 %	1083	14,41 %	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Nestabilna angina zbog koje je potrebna hospitalizacija	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Koronarna revaskularizacija nakon 30 dana	1690	21,84 %	1793	23,36 %	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Moždani udar bez smrtnog ishoda	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678, 0,949)	0,010

\* U 6 % ispitanika doza ezetimiba/simvastatina povećana je na 10/80 mg

† U 27 % ispitanika doza simvastatina povećana je na 80 mg

‡ Kaplan-Meierova procjena nakon 7 godina

#### *Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija (HoFH)*

Dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje u trajanju od 12 tjedana provedeno je s ispitanicima s kliničkom i/ili genotipskom dijagnozom HoFH-a. Analizirani su podaci podskupine ispitanika (n = 36) koji su primali atorvastatin u dozi od 40 mg na početku ispitivanja. Povećanje doze atorvastatina s 40 na 80 mg (n = 12) dovelo je do smanjenja LDL-kolesterola od 2 % u odnosu na početnu vrijednost kada su ispitanici primali atorvastatin u dozi od 40 mg. Istodobno primijenjen ezetimib i atorvastatin ekvivalentan kombinaciji ezetimiba/atorvastatina (skupni podaci za dozu 10/40 i 10/80, n = 24) doveo je do smanjenja LDL-kolesterola od 19 % u odnosu na početnu vrijednost kada su ispitanici primali atorvastatin u dozi od 40 mg. U tih ispitanika u kojih je istodobno primijenjen ezetimib i atorvastatin ekvivalentan kombinaciji ezetimiba/atorvastatina (10/80, n = 12) došlo je do smanjenja LDL-kolesterola od 25 % u odnosu na početnu vrijednost kada su ispitanici primali atorvastatin u dozi od 40 mg.

Nakon dovršetka ispitivanja u trajanju od 12 tjedana, ispitanicima koji su ispunjavali uvjete (n = 35) i koji su primali atorvastatin u dozi od 40 mg na početku ispitivanja dodijeljena je istodobna primjena ezetimiba i atorvastatina ekvivalentna kombinaciji ezetimiba/atorvastatina 10/40 koju su primali najviše dodatna 24 mjeseca. Nakon barem četiri tjedna liječenja, doza atorvastatina mogla se udvostručiti na maksimalnu dozu od 80 mg. Na kraju 24 mjeseca, kombinacija ezetimiba/atorvastatina (skupni podaci za dozu 10/40 i 10/80) dovela je do smanjenja LDL-kolesterola koje je bilo u skladu sa smanjenjem do kojeg je došlo u ispitivanju u trajanju od 12 tjedana.

Europska agencija za lijekove ukinula je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja kombinacije ezetimiba/atorvastatina u svim podskupinama pedijatrijske populacije pri liječenju hiperkolesterolemije i miješane hiperlipidemije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### *Kombinacija ezetimiba/atorvastatina*

Pokazalo se da je kombinacija ezetimiba/atorvastatina bioekvivalentna istodobnoj primjeni odgovarajućih doza tableta ezetimiba i atorvastatina.

### Apsorpcija

#### *Kombinacija ezetimiba/atorvastatina*

Učinci obroka s visokim udjelom masti na farmakokinetiku ezetimiba i atorvastatina kada se primjenjuju kao kombinacija ezetimiba/atorvastatina u obliku tableta usporedivi su s učincima prijavljenima za pojedinačne tablete.

#### *Ezetimib*

Nakon peroralne primjene, ezetimib se brzo apsorbira i u velikoj mjeri konjugira u farmakološki aktivan fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Srednje maksimalne koncentracije u plazmi ( $C_{max}$ ) postižu se unutar 1 do 2 sata za ezetimib-glukuronid i unutar 4 do 12 sati za ezetimib. Apsolutna bioraspoloživost ezetimiba se ne može odrediti jer je ovaj spoj gotovo netopljiv u vodenim medijima prikladnima za injekciju.

Istodobna primjena s hranom (obroci s visokim udjelom masti ili bez masti) nije utjecala na peroralnu bioraspoloživost ezetimiba kada se primjenjivao u obliku tableta od 10 mg.

#### *Atorvastatin*

Atorvastatin se brzo apsorbira nakon peroralne primjene; maksimalne koncentracije u plazmi ( $C_{max}$ ) se postižu unutar 1 do 2 sata. Opseg apsorpcije povećava se proporcionalno dozi atorvastatina. Nakon peroralne primjene, filmom obložene tablete atorvastatina bioraspoložive su u postotku od 95 % do 99 % u usporedbi s otopinom za peroralnu primjenu. Apsolutna bioraspoloživost atorvastatina iznosi otprilike 12 %, a sistemska raspoloživost inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze iznosi otprilike 30 %. Niska sistemska raspoloživost pripisuje se presistemskom klirensu u gastrointestinalnoj sluznici i/ili metabolizmu prvog prolaska kroz jetru.

### Distribucija

#### *Ezetimib*

Ezetimib i ezetimib-glukuronid vezani su na proteine ljudske plazme 99,7 %, odnosno od 88 do 92 %.

#### *Atorvastatin*

Srednji volumen distribucije atorvastatina iznosi otprilike 381 litru. Atorvastatin je vezan na proteine plazme  $\geq 98$  %.

### Biotransformacija

#### *Ezetimib*

Ezetimib se primarno metabolizira u tankom crijevu i u jetri putem glukuronidne konjugacije (reakcija II. faze), nakon čega slijedi izlučivanje u žuč. U svih promatranih vrsta zabilježen je minimalni oksidativni metabolizam (reakcije I. faze). Ezetimib i ezetimib-glukuronid glavni su derivati lijeka otkriveni u plazmi te čine otprilike od 10 do 20 %, odnosno od 80 do 90 % ukupnog lijeka u plazmi. I ezetimib i ezetimib-glukuronid sporo se eliminiraju iz plazme zbog značajne enterohepatičke recirkulacije. Poluvijek ezetimiba i ezetimib-glukuronida iznosi otprilike 22 sata.

### *Atorvastatin*

Atorvastatin se metabolizira putem citokroma P450 3A4 u orto- i parahidroksilirane derivate i razne produkte beta-oksidacije. Osim drugih putova, ovi se produkti dodatno metaboliziraju putem glukuronidacije. *In vitro*, inhibicija HMG-CoA reduktaze orto- i parahidroksiliranim metabolitima jednaka je inhibiciji atorvastatina. Otprilike 70 % cirkulirajuće inhibitorne aktivnosti za HMG-CoA reduktazu pripisuju se aktivnim metabolitima.

### Eliminacija

#### *Ezetimib*

Nakon peroralne primjene <sup>14</sup>C-ezetimiba (20 mg) u ljudi, ukupan ezetimib činio je oko 93 % ukupne radioaktivnosti u plazmi. Tijekom razdoblja sakupljanja od 10 dana, oko 78 % primijenjene radioaktivnosti prikupilo se u fecesu, a 11 % u urinu. Nakon 48 sati radioaktivnost u plazmi više nije bila mjerljiva.

### *Atorvastatin*

Atorvastatin se primarno eliminira putem žuči nakon metabolizma u jetri i/ili izvan nje. Međutim, čini se da lijek ne prolazi značajnu enterohepatičku recirkulaciju. Srednji poluvijek eliminacije atorvastatina iz plazme u ljudi iznosi otprilike 14 sati. Poluvijek inhibitorne aktivnosti za HMG-CoA reduktazu iznosi otprilike 20 do 30 sati zbog doprinosa aktivnih metabolita.

Atorvastatin je supstrat jetrenih prijenosnika, polipeptidnog prijenosnika organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i prijenosnika 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina supstrati su prijenosnika OATP1B1. Atorvastatin je također prepoznat kao supstrat efluksnog transportnog proteina otpornosti na više lijekova 1 (MDR1) i proteina otpornosti na rak dojke (BCRP), koji mogu ograničiti apsorpciju u crijevima i bilijarni klirens atorvastatina.

### Pedijatrijska populacija

#### *Ezetimib*

Farmakokinetika ezetimiba u djece  $\geq 6$  godina starosti slična je kao u odraslih. Nisu dostupni farmakokinetički podaci za pedijatrijsku populaciju mlađu od šest godina. Kliničko iskustvo u pedijatrijskih i adolescentnih bolesnika uključuje bolesnike s HoFH, HeFH i sitosterolemijom.

### *Atorvastatin*

U otvorenom ispitivanju u trajanju od osam tjedana, pedijatrijski ispitanici (u dobi od 6 do 17 godina) s Tannerovim stadijem 1 (n = 15) i Tannerovim stadijem 2 (n = 24) te heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom i početnim LDL-kolesterolom  $\geq 4$  mmol/l liječeni su atorvastatinom u dozi od 5 ili 10 mg u obliku tableta za žvakanje ili u dozi od 10 ili 20 mg u obliku filmom obloženih tableta jednom dnevno. Tjelesna težina bila je jedina značajna kovarijanta u populacijskom farmakokinetičkom modelu atorvastatina. Prividni klirens peroralno primijenjenog atorvastatina u pedijatrijskih ispitanika činio se sličan onom u odraslih kada se alometrijski procjenjivao prema tjelesnoj težini. Dosljedna smanjenja LDL-kolesterola i ukupnog kolesterola uočena su u rasponu izloženosti atorvastatinu i o-hidroksiatorvastatinu.

### Starije osobe

#### *Ezetimib*

Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi otprilike su dva puta više u starijih ( $\geq 65$  godina) nego u mladih ljudi (od 18 do 45 godina). Smanjenje LDL-kolesterola i sigurnosni profil usporedivi su između starijih i mladih ispitanika liječenih ezetimibom.

### *Atorvastatin*



Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi su više u zdravih starijih ispitanika nego u mladim odraslim osoba, a učinci na lipide bili su usporedivi s učincima uočenima u populacijama mlađih ispitanika.

#### Oštećenje funkcije jetre

##### *Ezetimib*

Nakon jedne doze ezetimiba od 10 mg, srednji AUC za ukupni ezetimib povećao se otprilike 1,7 puta u ispitanika s blagom jetrenom insuficijencijom (Child-Pugh rezultat 5 ili 6) u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U ispitivanju višestrukih doza (10 mg dnevno) u trajanju od 14 dana u ispitanika s umjerenom jetrenom insuficijencijom (Child-Pugh rezultat od 7 do 9), srednji AUC za ukupni ezetimib povećao se otprilike 4 puta 1. dana i 14. dana u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U bolesnika s blagom jetrenom insuficijencijom nije potrebna prilagodba doze. Zbog nepoznatih učinaka povećane izloženosti ezetimibu u bolesnika s umjerenom ili teškom jetrenom insuficijencijom (Child-Pugh rezultat > 9), primjena ezetimiba se ne preporučuje u tih bolesnika (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

##### *Atorvastatin*

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi značajno su povećane (povećanje vrijednosti  $C_{max}$  za otprilike 16 puta i vrijednosti AUC za otprilike 11 puta) u bolesnika s kroničnom alkoholnom bolešću jetre (Child-Pugh B).

#### Oštećenje funkcije bubrega

##### *Ezetimib*

Nakon jedne doze ezetimiba od 10 mg u ispitanika s teškom bubrežnom bolešću ( $n = 8$ ; srednji  $CrCl \leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), srednji AUC za ukupni ezetimib povećao se otprilike 1,5 puta u usporedbi sa zdravim ispitanicima ( $n = 9$ ).

U dodatnog ispitanika uključenog u to ispitivanje (ispitanik s transplantatom bubrega koji je primao više lijekova, uključujući ciklosporin) došlo je do 12 puta veće izloženosti ukupnom ezetimibu.

##### *Atorvastatin*

Bubrežna bolest nema utjecaj na koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi ni na njihove učinke na lipide.

#### Spol

##### *Ezetimib*

Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi nešto su više (otprilike 20 %) u žena nego u muškaraca. Djelotvornost u snižavanju LDL-kolesterola i sigurnosni profil usporedivi su između muškaraca i žena liječenih ezetimibom.

##### *Atorvastatin*

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u žena razlikuju se od koncentracija u muškaraca (žene: otprilike 20 % više za  $C_{max}$  i otprilike 10 % niže za AUC). Te razlike nisu bile klinički značajne i nisu dovele do klinički značajnih razlika u učincima na lipide među muškarcima i ženama.

#### Polimorfizam gena SLCO1B1

##### *Atorvastatin*

Unos u jetru svih inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući atorvastatin, uključuje prijenosnika OATP1B1. U bolesnika s polimorfizmom gena SLCO1B1 postoji rizik od povećane izloženosti atorvastatinu, što može dovesti do povećanog rizika od rabdomiolize (vidjeti dio 4.4). Polimorfizam u genu koji kodira OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) povezan je s 2,4 puta višom izloženosti atorvastatinu

(AUC) nego u pojedinaca bez ove varijante genotipa (c.521TT). U tih bolesnika također je moguć genetski narušeni unos atorvastatina u jetru. Moguće posljedice za učinkovitost nisu poznate.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

#### *Kombinacija ezetimiba/atorvastatina*

U tromjesečnim ispitivanjima istodobne primjene ezetimiba i atorvastatina u štakora i pasa, uočeni toksični učinci su uglavnom bili oni koji su obično povezani sa statinima. Histopatološki nalazi slični statinu bili su ograničeni na jetru. Neki od toksičnih učinaka bili su izraženiji u odnosu na one uočene tijekom liječenja samo statinima. To se pripisuje farmakokinetičkim i/ili farmakodinamičkim interakcijama nakon istodobne primjene.

Istodobna primjena ezetimiba i atorvastatina u gravidnih štakora ukazala je na to da je došlo do povećanja skeletne varijacije „smanjena osifikacija segmenata prsne kosti” koje je bilo povezano s ispitnim uzorkom i to u skupini koja je primala visoku dozu ezetimiba/atorvastatina (1000 / 108,6 mg/kg). To bi moglo biti povezano s uočenim smanjenjem tjelesnih težina fetusa. U gravidnih kunića uočena je niska incidencija deformacija kostiju (spojeni segmenti prsne kosti, spojeni repni kralješci i asimetrična varijacija segmenata prsne kosti).

U nizu *in vivo* i *in vitro* ispitivanja, ezetimib, primijenjen samostalno ili istodobno s atorvastatinom, nije pokazao genotoksični potencijal.

#### *Ezetimib*

Ispitivanjima kronične toksičnosti ezetimiba na životinjama nisu pronađeni ciljni organi za toksične učinke. U pasa koji su četiri tjedna liječeni ezetimibom ( $\geq 0,03$  mg/kg dnevno), koncentracija kolesterola u cističnoj žuči porasla je za 2,5 do 3,5 puta. Međutim, u jednogodišnjem ispitivanju u pasa koji su primali doze do 300 mg/kg dnevno nije uočena povećana incidencija kolelitijaze ni drugih hepatobilijarnih učinaka. Nije poznato kakav je značaj tih podataka za ljude. Nije moguće isključiti litogeni rizik povezan s terapijskom primjenom ezetimiba.

Testovi dugoročne karcinogenosti ezetimiba bili su negativni.

Ezetimib nije imao učinak na plodnost mužjaka ili ženki štakora, nije pokazao teratogeni učinak u štakora ili kunića i nije utjecao na prenatalni ili postnatalni razvoj. Ezetimib je prolazio kroz placentalnu barijeru u gravidnih štakora i kunića u kojih su primjenjivane višestruke doze od 1000 mg/kg dnevno.

#### *Atorvastatin*

Atorvastatin je bio negativan na mutageni i klastogeni potencijal u nizu od 4 *in vitro* ispitivanja i u jednom *in vivo* ispitivanju. Pokazalo se da atorvastatin nije karcinogen u štakora, ali visoke doze u miševa (koje su dovele do povećanja vrijednosti  $AUC_{0-24h}$  od 6 do 11 puta koja se postiže u ljudi pri najvišoj preporučenoj dozi) dovele su do hepatocelularnih adenoma u mužjaka i hepatocelularnih karcinoma u ženki. Postoje dokazi iz eksperimentalnih ispitivanja na životinjama da inhibitori HMG-CoA reduktaze mogu utjecati na razvoj embrija ili fetusa. U štakora, kunića i pasa atorvastatin nije imao nikakav učinak na plodnost i nije bio teratogen; međutim, fetalna toksičnost uočena je u štakora i kunića pri dozama toksičnima za majku. Razvoj potomaka štakora bio je odgođen, a postnatalno preživljenje smanjilo se tijekom izlaganja ženki visokim dozama atorvastatina. U štakora postoje dokazi o placentalnom prijenosu. U štakora su koncentracije atorvastatina u plazmi slične onima u mlijeku. Nije poznato izlučuju li se atorvastatin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra tablete*

celuloza, mikrokristalična 101  
manitol  
kalcijev karbonat  
karmelozanatrij, umrežena  
hidroksipropilceluloza  
polisorbat 80  
željezov oksid, žuti (E172)  
magnezijev stearat  
povidon K29/32  
natrijev laurilsulfat

#### *Ovojnica tablete*

*Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg:*

laktoza hidrat  
hipromeloza 2910 (E464)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 4000 (E1521)

*Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/80 mg:*

hipromeloza 2910 (E464)  
titanijev dioksid (E171)  
talk (E553b)  
makrogol 400 (E1521)  
željezov oksid, žuti (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

OPA/Al/PVC//alumijski blisteri i perforirani blisteri s jediničnom dozom zapakirani u kartonske kutije.  
Veličina pakiranja od 30 i 30 x 1 filmom obložena tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Alkaloid-INT d.o.o.  
Šlandrova ulica 4  
1231 Ljubljana-Črnuče, Slovenija  
Tel.: + 386 1 300 42 90  
Fax: + 386 1 300 42 91  
email: [info@alkaloid.si](mailto:info@alkaloid.si)

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/10 mg filmom obložene tablete: HR-H-325103258  
Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/20 mg filmom obložene tablete: HR-H-895524846  
Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/40 mg filmom obložene tablete: HR-H-335930260  
Ezetimib/atorvastatin Alkaloid-INT 10 mg/80 mg filmom obložene tablete: HR-H-016950069

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 06.06.2024.  
Datum obnove odobrenja: /

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/