

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zetovar 10 mg/10 mg tablety
Zetovar 10 mg/20 mg tablety
Zetovar 10 mg/40 mg tablety
Zetovar 10 mg/80 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocná látka so známym účinkom

Zetovar 10 mg/10 mg tablety: Každá tableta obsahuje 145 mg laktózy.
Zetovar 10 mg/20 mg tablety: Každá tableta obsahuje 170 mg laktózy.
Zetovar 10 mg/40 mg tablety: Každá tableta obsahuje 219 mg laktózy.
Zetovar 10 mg/80 mg tablety: Každá tableta obsahuje 317 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Zetovar 10 mg/10 mg tableta: biele až takmer biele tablety v tvare kapsuly (12,7 mm x 5,1 mm), s vyrazenou číslou „1“ na jednej strane
Zetovar 10 mg/20 mg tableta: biele až takmer biele tablety v tvare kapsuly (14,5 mm x 5,8 mm), s vyrazenou číslou „2“ na jednej strane
Zetovar 10 mg/40 mg tableta: biele až takmer biele tablety v tvare kapsuly (16,4 mm x 6,3 mm), s vyrazenou číslou „3“ na jednej strane
Zetovar 10 mg/80 mg tableta: biele až takmer biele tablety v tvare kapsuly (17,0 mm x 8,0 mm), s vyrazenou číslou „4“ na jednej strane

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypercholesterolémia

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

Prevenia kardiovaskulárnych príhod

Zetovar je indikovaný ako substitučná liečba u dospelých pacientov, u ktorých je stav dostatočne kontrolovaný súbežným podávaním atorvastatínu a ezetimibu v rovnakej dávke ako pri fixnej kombinácii dávok, ale ako samostatných liekov, na zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod u pacientov s koronárnou chorobou srdca (KCHS) a akútnym koronárnym syndrómom (AKS) v anamnéze (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsoby podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Zetovaru je 1 tableta denne.

Maximálna odporúčaná dávka Zetovaru je 10 mg/80 mg denne.

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

Zetovar nie je vhodný na začatie liečby. Začatie liečby alebo úprava dávky, ak je to potrebné, sa má vykonať iba s jednozložkovými liekmi a po nastavení vhodných dávok je možný prechod na fixnú kombináciu dávky s príslušnou silou.

Staršie osoby

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

Pediatrická populácia

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Súbežné podávanie s adsorbentmi žľových kyselín

Zetovar sa má podávať buď ≥ 2 hodiny pred alebo ≥ 4 hodiny po podaní adsorbentu žľových kyselín.

Súbežné podávanie s inými liekmi

U pacientov užívajúcich lieky proti vírusu hepatitídy C obsahujúce elbasvir/grazoprevir alebo letermovir na profylaxiu cytomegalovírusovej infekcie súbežne s atorvastatínom nemá dávka atorvastatínu presiahnuť 20 mg/deň (pozri časti 4.4 a 4.5).

Použitie atorvastatínu sa neodporúča u pacientov, ktorí užívajú letermovir súbežne s cyklosporínom (pozri časti 4.4 a 4.5).

Spôsob podávania

Zetovar je určený na perorálne podávanie. Tableta sa má prehltnúť s dostatočným množstvom tekutiny (napr. jeden pohár vody).

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

4.3 Kontraindikácie

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

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

Zetovar je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene alebo neobjasnenými pretrvávajúcimi zvýšeniami sérových transamináz presahujúcimi 3-násobok hornej hranice normálu (HHN) a u pacientov liečených antivirotikami hepatitídy C glecaprevirom alebo pibrentasvirom.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Myopatia/rabdomyolýza

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

Atorvastatín, tak ako iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy, môže v zriedkavých prípadoch ovplyvniť kostrové svalstvo a spôsobiť myalgiu, myozitídu a myopatiu, ktorá môže prerásť do rabdomyolýzy, čo je potenciálne život ohrozujúci stav charakteristický významne zvýšenými hladinami kreatínfosfokinázy (CPK) (> 10 -násobok HHN), myoglobínémiou a myoglobínúriou, čo môže viesť k zlyhaniu obličiek. Počas liečby alebo po liečbe niektorými statínmi sa vyskytli veľmi zriedkavé prípady imunitne sprostredkovanej nekrotizujúcej myopatie (ISNM). ISNM je klinicky charakterizovaná pretrvávajúcou proximálnou svalovou slabosťou a zvýšenou hladinou kreatínkinázy v sére, ktorá pretrváva aj napriek prerušeniu liečby statínmi.

Pred liečbou

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

- porucha funkcie obličiek,
- hypotyreóza,
- dedičné muskulárne poruchy v osobnej alebo rodinnej anamnéze,
- muskulárna toxicita pri statíne alebo fibráte v anamnéze,
- ochorenie pečene v anamnéze a/alebo konzumácia nadmerného množstva alkoholu,
- u starších osôb (vek > 70 rokov) sa potreba takéhoto opatrenia má 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 začínať s liečbou.

Meranie kreatínfosfokinázy

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

Myasténia gravis

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

Monitorovanie počas liečby

- Pacientov je potrebné požiadať, aby okamžite hlásili bolesť, kŕče alebo slabosť svalov, najmä ak sú sprevádzané malátnosťou alebo horúčkou alebo ak svalové prejavy a príznaky pretrvávajú aj po vysadení Zetovaru.
- Ak sa počas liečby liekom Zetovar 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 ≤ 5 -násobok HHN, má sa zvážiť prerušenie liečby.
- Ak príznaky pominú a hladiny CPK sa vrátia do normálu, potom je možné uvažovať o opätovnom začatí liečby liekom Zetovar 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, Zetovar sa má vysadiť.

Súbežná liečba s inými liekmi

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

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

Pri súbežnom podávaní inhibítorov HMG-CoA-reduktázy (napr. atorvastatín) a daptomycínu môže existovať zvýšené riziko myopatie a/alebo rabdomyolýzy (pozri časť 4.5). Má sa zvážiť dočasné prerušenie podávania Zetovaru u pacientov užívajúcich daptomycín. To neplatí, ak prínos súbežného podávania bude prevyšovať riziko. Ak sa súbežnému podávaniu nedá zabrániť, hladiny CK je potrebné merať 2- až 3-krát týždenne a pacientov je potrebné pozorne sledovať, či sa u nich nevyskytnú akékoľvek prejavy alebo príznaky, ktoré by mohli predstavovať myopatiu.

Zetovar sa nesmie podávať súbežne so systémovou kyselinou fusidovou alebo počas 7 dní po ukončení liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, u ktorých je použitie systémovej kyseliny fusidovej považované za nevyhnutné, má byť počas liečby kyselinou fusidovou liečba statínom prerušená. U pacientov užívajúcich túto kombináciu boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych prípadov) (pozri časť 4.5). Pacient má byť poučený, aby vyhľadal lekársku pomoc hneď, ako sa u neho vyskytnú príznaky svalovej slabosti, bolesti alebo citlivosti.

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

Vo výnimočných prípadoch, kedy je potrebná dlhodobá liečba systémovou kyselinou fusidovou, napr. pri liečbe ťažkých infekcií, má byť súbežné podávanie Zetovaru a kyseliny fusidovej posúdené individuálne pod starostlivým lekársym dohľadom.

Pečeňové enzýmy

V kontrolovaných skúšaniach súbežného podávania ezetimibu a statínu sa u pacientov pozorovali konsekutívne zvýšenia transamináz (≥ 3 -násobok hornej hranice normálu [HHN]) (pozri časť 4.8).

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

Zetovar 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, Zetovar sa u nich neodporúča (pozri časť 5.2).

Fibráty

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

Cyklosporín

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

Antikoagulanciá

Ak sa Zetovar pridáva k warfarínu, k inému kumarínovému antikoagulantu alebo k fluindiónu, má sa primerane monitorovať medzinárodný normalizovaný pomer (INR) (pozri časť 4.5).

Predchádzanie cievnej mozgovej príhody pomocou výrazného zníženia hladín cholesterolu

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

Intersticiálne ochorenie pľúc

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

Diabetes mellitus

Niektoré dôkazy naznačujú, že statíny ako skupina zvyšujú glukózu v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu môžu vyvolať úroveň hyperglykémie, pri ktorej je potrebná štandardná diabetická liečba. Nad týmto rizikom však prevažuje zníženie vaskulárneho rizika statínmi, a preto nemá byť dôvodom na ukončenie liečby statínmi. U rizikových pacientov (glykémia nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zvýšená hladina triglyceridov, hypertenzia) je potrebné sledovať klinický stav aj biochemické parametre v súlade s národnými odporúčaniami.

Pomocné látky

Zetovar obsahuje laktózu.

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

Zetovar obsahuje sodík.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

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

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

Farmakodynamické interakcie

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

Účinky iných liekov na Zetovar

Ezetimib

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

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

Cyklosporín: V skúšaní, ktorého sa zúčastnilo osem pacientov po transplantácii obličky s klírensom kreatinínu > 50 ml/min na stabilnej dávke cyklosporínu, mala jednorazová 10 mg dávka ezetimibu za následok 3,4-násobné (rozsah 2,3 až 7,9-násobné) zvýšenie priemernej hodnoty AUC celkového ezetimibu v porovnaní so zdravou kontrolnou populáciou z iného skúšania, v ktorom pacienti dostávali ezetimib samotný (n = 17). V inom skúšaní pacient po transplantácii obličky so závažnou renálnou insuficienciou, ktorý dostával cyklosporín a viacero iných liekov, preukázal 12-násobne väčšiu expozíciu celkovému ezetimibu v porovnaní so súbežnými kontrolnými pacientmi, ktorí dostávali ezetimib samotný. V dvojdobom skríženom skúšaní u dvanástich zdravých osôb viedlo denné podávanie ezetimibu 20 mg počas 8 dní spolu s jednorazovou 100 mg dávkou cyklosporínu na 7. deň k priemernému nárastu AUC cyklosporínu o 15 % (rozsah: 10 % pokles až 51 % nárast) v porovnaní s jednorazovou 100 mg dávkou samotného cyklosporínu. Kontrolované skúšanie účinku súbežného podávania ezetimibu na expozíciu cyklosporínu u pacientov po transplantácii obličky sa nevykonalo. Keď sa začína podávať Zetovar počas liečby cyklosporínom, je potrebná opatrnosť. U pacientov užívajúcich Zetovar 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 Zetovaru s fibrátmi sa neodporúča.

Atorvastatín

Účinok súbežne podávaných liekov na atorvastatín

Atorvastatín je metabolizovaný cytochrómom P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátom pečeňových transportérov, inhibítorov polypeptidov transportujúcich organické anióny 1B1 (OATP1B1) a 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatínu sú substrátmi OATP1B1. Atorvastatín je tiež identifikovaný ako substrát proteínu rezistentného voči viacerým liečivám 1 (MDR1) a proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP), čo môže obmedziť intestinálnu absorpciu a biliárny klírens atorvastatínu (pozri časť 5.2). Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi CYP3A4 alebo transportných proteínov, môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií atorvastatínu a zvýšenému riziku myopatie. Riziko sa môže zvýšiť aj pri súbežnom podávaní atorvastatínu s inými liekmi, ktoré majú potenciál vyvolať myopatiu, ako sú deriváty kyseliny fibrovej a ezetimib (pozri časti 4.3 a 4.4.).

Inhibítory CYP3A4: Preukázalo sa, že silné inhibítory CYP3A4 vedú k výrazne zvýšeným koncentráciám atorvastatínu (pozri tabuľku 1 a osobitné informácie nižšie). Ak je to možné, má sa predísť súbežnému podávaniu silných inhibítorov CYP3A4 (napr. cyklosporín, telitromycín,

klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, niektoré antivirotiká používané pri liečbe HCV (napr. elbasvir/grazoprevir) a inhibítory HIV proteázy zahŕňajúce ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir a pod.). V prípadoch, kedy sa nedá vyhnúť súbežnému podávaniu týchto liekov s atorvastatínom, sa majú zväžiť nižšie úvodné a maximálne dávky atorvastatínu a odporúča sa náležité klinické sledovanie pacienta (pozri tabuľku 1).

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

Inhibítory proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP)

Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi BCRP (napr. elbasvir a grazoprevir), môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám atorvastatínu a k zvýšenému riziku myopatie; preto sa má zväžiť 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 Zetovaru preto u pacientov súbežne užívajúcich lieky obsahujúce elbasvir alebo grazoprevir nemá presiahnuť dávku 10/20 mg denne (pozri časti 4.2 a 4.4).

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

Inhibítory transportérov:

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

Použitie atorvastatínu sa neodporúča u pacientov užívajúcich letermovir súbežne 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 osamote.

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

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

Daptomycín: Pri súbežnom podávaní inhibítorov HMG-CoA-reduktázy (napr. atorvastatín) a daptomycínu boli hlásené prípady myopatie a/alebo rabdomyolýzy. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, odporúča sa vhodné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).

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

Účinky Zetovaru 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 štúdiách ezetimib nemal počas súčasného podávania žiadny vplyv na farmakokinetiku dapsonu, dextrometorfánu, digoxínu, perorálnych kontraceptív (etinylestradiol a levonorgestrel), glipizidu, tolbutamidu alebo midazolamu. Cimetidín, ktorý sa podáva súbežne s ezetimibom, nemal žiadny vplyv 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 Zetovar 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 Zetovarom 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)	Zmena v AUC ^{&}	Klinické odporúčanie [#]
500 mg tipranaviru BID/200 mg ritonaviru BID, 8 dní (14. až 21. deň)	40 mg v 1. deň, 10 mg v 20. deň	9,4	V prípadoch, kedy je súbežné podávanie s atorvastatínom nevyhnutné, neprekračujte dávku 10 mg atorvastatínu denne. Odporúča sa klinické sledovanie týchto pacientov.
750 mg telapreviru každých 8 hodín, 10 dní	20 mg, SD	7,9	
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, sa odporúčajú nižšie udržiavacie dávky atorvastatínu. Pri dávkach atorvastatínu prekračujúcich 20 mg sa odporúča klinické sledovanie týchto pacientov.
500 mg klaritromycínu BID, 9 dní	80 mg OD počas 8 dní	4,5	
400 mg sakvinaviru BID/ritonavir (300 mg ritonaviru BID od 5. – 7. dňa, zvýšené na 400 mg BID na 8. deň), 4. – 18. deň, 30 minút po podaní dávky atorvastatínu	40 mg OD počas 4 dní	3,9	
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	Žiadne osobitné odporúčanie.
1 400 mg fosamprenaviru BID, 14 dní	10 mg OD počas 4 dní	2,3	
1 250 mg nelfinaviru BID, 14 dní	10 mg OD počas 28 dní	1,74	
50 mg elbasviru OD/200 mg grazopreviru OD, 13 dní	10 mg SD	1,95	Dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg počas súbežného podávania s liekmi obsahujúcimi elbasvir alebo grazoprevir.
letermovir 480 mg OD, 10 dní	20 mg SD	3,29	Pri súbežnom podávaní s liekmi obsahujúcimi letermovir dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg.
400 mg glekapreviru OD/	10 mg OD	8,3	Súbežné podávanie s liekmi

120 mg pibrentasviru OD, 7 dní	počas 7 dní		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, SD	80 mg SD	1,18	Žiadne osobitné odporúčanie.
300 mg cimetidínu QID, 2 týždne	10 mg OD počas 2 týždňov	1,00	Žiadne osobitné odporúčanie.
10 g kolestipolu BID, 24 týždňov	40 mg OD počas 24 týždňov	0,74**	Žiadne osobitné odporúčanie.
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.
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 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.

& Predstavuje pomer liečby (súbežné podávanie liečiva plus atorvastatín oproti atorvastatínu samotnému).

Klinický význam pozri v častiach 4.4 a 4.5.

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

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

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

Tabuľka 2: Účinok atorvastatínu na farmakokinetiku súbežne podávaných liekov

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

[&] Predstavuje pomer liečby (súbežné podávanie liečiva plus atorvastatín oproti atorvastatínu samotnému).

* 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

Zetovar je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o použití Zetovaru počas gravidity.

Atorvastatín

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

Liečba matky atorvastatínom môže znižovať fetálne hladiny mevalonátu, ktorý je prekursorom biosyntézy cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces a bežné prerušenie užívania liekov znižujúcich lipidy počas gravidity by malo mať len malý vplyv na dlhodobé riziko spojené s primárnou hypercholesterolémiou.

Ezetimib

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o použití ezetimibu počas gravidity.

Súbežné podávanie ezetimibu a atorvastatínu u gravidných potkanov naznačilo, že v skupine s vysokou dávkou ezetimibu/atorvastatínu došlo k nárastu v zmenách kostry „zníženie kostnatenia sternebrae“. Môže to súvisieť s pozorovaným poklesom telesnej hmotnosti plodu. U gravidných králikov sa pozoroval nízky výskyt kostných deformít (fúzané sternebrae, fúzané kaudálne stavce a asymetrické zmeny sternebrae).

Dojčenie

Zetovar je počas dojčenia kontraindikovaný.

Atorvastatín

Nie je známe, či sa atorvastatín alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. U potkanov sú plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov podobné ako v mlieku (pozri časť 5.3). Z dôvodu možného výskytu závažných nežiaducich reakcií, ženy, ktoré užívajú Zetovar, nemajú dojčiť svoje deti (pozri časť 4.3). Atorvastatín je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Ezetimib

Ezetimib sa nemá užívať počas laktácie. Štúdie na potkanoch ukázali, že ezetimib sa vylučuje do materského mlieka. Nie je známe, či sa ezetimib vylučuje do ľudského materského mlieka.

Fertilita

So Zetovarom sa nevykonali žiadne skúšania fertility.

Atorvastatín

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

Ezetimib

Ezetimib nemal žiadny účinok na fertilitu samcov a samičiek potkana (pozri časť 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia		
		Atorvastatín	Ezetimib	Ezetimib + statín
Infekcie a nákazy	Nazofaryngitída	Časté		
Poruchy krvi a lymfatického systému	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 hmotnosti, anorexia	Menej časté		
	Znížená chuť do jedla		Menej časté	
Psychické poruchy	Nočné mory, insomnia	Menej časté		
	Depresia		Neznáme*	
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Časté		Časté
	Závrat	Menej časté	Neznáme*	
	Hypoestézia, dysgeúzia,	Menej časté		

	amnézia			
	Parestézia	Menej časté	Neznáme*	Menej časté
	Periférna neuropatia	Zriedkavé		
	Myasténia gravis	Neznáme		
Poruchy oka	Rozmazané videnie	Menej časté		
	Porucha zraku	Zriedkavé		
	Očná myasténia	Neznáme		
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	Menej časté		
	Strata sluchu	Veľmi zriedkavé		
Poruchy ciev	Návaly horúčavy, hypertenzia		Menej časté	
	Vaskulitída	Zriedkavé		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Faryngolaryngeálna bolesť, epistaxa	Časté		
	Kašeľ		Menej časté	
	Dyspnoe		Neznáme*	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Flatulencia, hnačka	Časté	Časté	
	Zápcha	Časté	Neznáme*	
	Nevoľnosť, dyspepsia	Časté	Menej časté	
	Vracanie, eruktácia	Menej časté		
	Pankreatitída	Menej časté	Neznáme*	
	Abdominálna bolesť	Menej časté	Časté	
	Gastroezofageálna refluxná choroba		Menej časté	
	Sucho v ústach, gastritída			Menej časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Hepatitída	Menej časté	Neznáme*	
	Cholestáza	Zriedkavé		
	Zlyhanie pečene	Veľmi zriedkavé		
	Cholelitiáza, cholecystitída		Neznáme*	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Urtikária, kožná vyrážka, pruritus	Menej časté		Menej časté
	Alopécia	Menej časté		
	Angioneurotický edém, bulózna dermatitída vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy	Zriedkavé		
	Multiformný erytém	Zriedkavé	Neznáme*	
	Lichenoidná reakcia na lieky	Zriedkavé		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia, svalové spazmy	Časté	Menej časté	
	Opuch kĺbov	Časté		
	Bolesť v končatinách, bolesť chrbta	Časté		Menej časté
	Únava svalov	Menej časté		
	Svalová slabosť	Menej časté		Menej časté
	Bolesť krku	Menej časté	Menej časté	
	Myalgia	Časté	Neznáme*	Časté
	Myozitída, tendinopatia (niekedy komplikovaná ruptúrou)	Zriedkavé		
	Nekrotizujúca myopatia sprostredkovaná imunitným	Neznáme		

	systémom (pozri časť 4.4)			
	Myopatia/rabdomyolýza/ruptúra svalov	Zriedkavé	Neznáme*	
	Syndróm podobný lupusu	Veľmi zriedkavé		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Gynekomastia	Veľmi zriedkavé		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Periférny edém	Menej časté		Menej časté
	Asténia	Menej časté	Neznáme*	Menej časté
	Bolesť hrudníka	Menej časté	Menej časté	
	Únava	Menej časté	Časté	
	Malátnosť, pyrexia	Menej časté		
	Bolesť		Menej časté	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Abnormálne výsledky funkcie pečene, zvýšenie CPK v krvi	Časté	Menej časté	
	Pozitívny výsledok na prítomnosť leukocytov v moči	Menej časté		
	Zvýšenie ALT a/alebo AST		Menej časté	Časté
	Zvýšenie gamaglutamyltransferázy		Menej časté	

* Postmarketingové skúsenosti (so statínom alebo bez statínu)

Nasledujúce nežiaduce udalosti boli hlásené v súvislosti s niektorými statínmi:

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

Laboratórne hodnoty

V kontrolovaných klinických skúšaní monoterapie bola incidencia klinicky významného zvýšenia sérových transamináz (ALT a/alebo AST $\geq 3 \times$ HHN, konsekutívne) podobná pri ezetimibe (0,5 %) a placebo (0,3 %). V skúšaní súbežného podávania bola incidencia 1,3 % u pacientov liečených ezetimibom v kombinácii so statínom a 0,4 % u pacientov liečených samotným statínom. Tieto zvýšenia boli vo všeobecnosti asymptomatické, neboli spojené s cholestázou a vrátili sa na východiskovú hodnotu po prerušení liečby alebo pri jej pokračovaní (pozri časť 4.4).

V klinických skúšaní bola CPK $> 10 \times$ HHN hlásená u 4 z 1 674 (0,2 %) pacientov, ktorí dostávali ezetimib samotný oproti 1 zo 786 (0,1 %) pacientov, ktorí dostávali placebo, a u 1 z 917 (0,1 %) pacientov, ktorí dostávali súbežne ezetimib a statín oproti 4 z 929 (0,4 %) pacientov, ktorí dostávali samotný statín. V porovnaní s príslušnou kontrolnou vetvou (placebo alebo samotný statín) sa v súvislosti s ezetimibom nevyskytla nadmerná myopatia alebo rabdomyolýza (pozri časť 4.4).

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

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

Ezetimib

Molekulovým cieľom ezetimibu je sterolový transportér Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ktorý je zodpovedný za intestinálne vychytávanie cholesterolu a fytosterolov. Ezetimib inhibuje črevnú absorpciu cholesterolu na kefkovitom leme tenkého čreva a znižuje privádzanie črevného cholesterolu do pečene.

Ukázalo sa, že ezetimib inhibuje > 50 – 55 % absorpcie cholesterolu u pacientov s miernou až stredne silnou hypercholesterolémiou.

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

Atorvastatín

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

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

Atorvastatín znižuje tvorbu LDL a počet LDL častíc. Atorvastatín zapríčiňuje výrazné a trvalé zvýšenie aktivity LDL receptorov spojené s prospešnými zmenami kvality cirkulujúcich LDL častíc.

Atorvastatín účinne znižuje hladiny LDL-C u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, čo je populácia, ktorá obvykle nereaguje na liečivá znižujúce lipidy.

V 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.

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

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

Pacienti dostávajúci všetky dávky atorvastatínu/ezetimibu boli porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali všetky dávky atorvastatínu. Atorvastatín/ezetimib znížil celkový-C, LDL-C, Apo B, TG a non-HDL-C a zvýšil HDL-C významne viac ako atorvastatín osamote.

V multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií 621 dospelých pacientov s HeFH, ischemickou chorobou srdca alebo viacnásobnými (≥ 2) kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi a hladinou LDL-C ≥ 130 mg/dl dostávali po 6 až 10 týždňoch diétnej stabilizácie a užívaní atorvastatínu (10 mg/deň) v otvorenej časti štúdie atorvastatín 10 mg + ezetimib 10 mg alebo atorvastatín 20 mg. Dávka atorvastatínu v oboch skupinách sa zdvojnásobila po 4 týždňoch, 9 týždňoch alebo po oboch týchto dobách, keď hladina LDL-C nedosiahla cieľovú hodnotu ≤ 100 mg/dl) na maximum 40 mg v kombinovanej skupine a 80 mg v skupine s monoterapiou. Podiel subjektov dosahujúcich cieľovú hladinu LDL-C ≤ 100 mg/dl bol v kombinovanej skupine významne vyšší ako v skupine s monoterapiou atorvastatínom (22 % oproti 7 %; $P < 0,01$). Po 4 týždňoch boli hladiny LDL-C, triglyceridov a lipoproteínového cholesterolu s nízkou hustotou významne viac znížené kombinovanou terapiou ako zdvojnásobením dávky atorvastatínu (LDL-C -22,8 % oproti -8,6 %; $P < 0,01$).

V ďalšej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií 450 hypercholesterolemických pacientov s ischemickou chorobou srdca, ktorí nedosiahli svoj cieľ LDL-C $\leq 2,60$ mmol/l pri stabilnej dávke 10 alebo 20 mg atorvastatínu denne počas ≥ 6 týždňov, dostávali buď atorvastatín + ezetimib alebo atorvastatín + placebo. Významne viac pacientov dosiahlo cieľ LDL-C $\leq 2,60$ mmol/l pri ezetimibe ako pri placebe (81,3 % oproti 21,8 %; $p < 0,001$). V porovnaní s placebom viedlo súčasné podávanie ezetimibu s prebiehajúcim atorvastatínom k signifikantne ($P \leq 0,001$) výraznejšiemu zníženiu LDL-C, TC, TG, non-HDL-C a apolipoproteínu B; hladina HDL-C sa významne zvýšila ($P \leq 0,05$).

Prevenencia kardiovaskulárnych príhod

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

Priemerný vek pacientov bol 63,6 rokov; 76 % bolo mužov, 84 % belochov a 27 % diabetikov. Priemerná hodnota LDL-C v čase príhody spĺňajúcej podmienky na zaradenie do štúdie bola 80 mg/dl

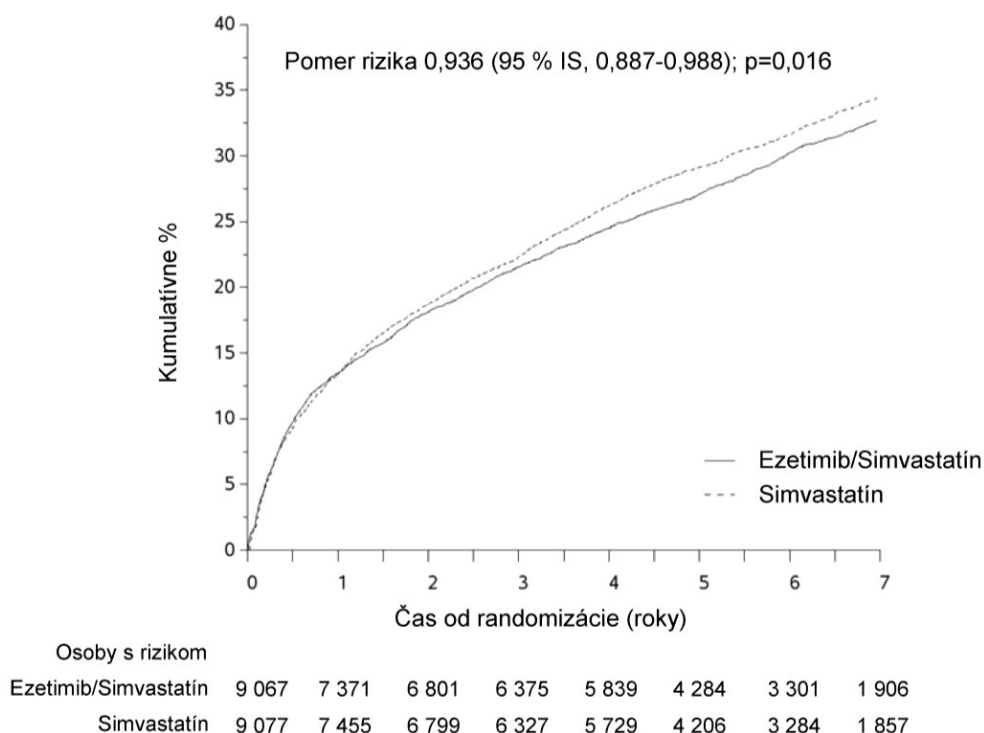
(2,1 mmol/l) u pacientov užívajúcich liečbu na zníženie tukov (n = 6 390) a 101 mg/dl (2,6 mmol/l) u pacientov bez predchádzajúcej liečby na zníženie tukov (n = 11 594). Pred hospitalizáciou z dôvodu príhody AKS spĺňajúcej podmienky na zaradenie do štúdie bolo 34 % pacientov na liečbe statínom. U pacientov pokračujúcich v liečbe bola po jednom roku priemerná LDL-C 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) v skupine užívajúcej ezetimib/simvastatín a 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) v skupine užívajúcej simvastatín v monoterapii.

Primárny cieľový ukazovateľ bol zložený z kardiovaskulárneho úmrtia, veľkých koronárnych príhod (MCE [major coronary events], definované ako nefatálny infarkt myokardu, dokumentovaná nestabilná angína pectoris vyžadujúca hospitalizáciu alebo akýkoľvek koronárny revaskularizačný výkon, ktorý sa uskutočnil aspoň 30 dní po randomizovanom priradení liečby) a nefatálnej cievnej mozgovej príhody. Štúdia preukázala, že liečba ezetimibom/simvastatínom poskytla dodatočný prínos pri znižovaní primárneho cieľového ukazovateľa zloženého z kardiovaskulárneho úmrtia, MCE a nefatálnej cievnej mozgovej príhody v porovnaní so samotným simvastatínom (zníženie relatívneho rizika 6,4 %, $p = 0,016$). Primárny cieľový ukazovateľ sa vyskytol u 2 572 z 9 067 pacientov (7-ročná Kaplanova-Meierova [KM] miera 32,72 %) v skupine užívajúcej ezetimib/simvastatín a u 2 742 z 9 077 pacientov (7-ročná KM miera 34,67 %) v skupine užívajúcej samotný simvastatín. (Pozri obrázok 1 a tabuľku 3). Očakáva sa, že tento dodatočný prínos bude podobný pri súbežnom podávaní ezetimibu a atorvastatínu. Celková úmrtnosť sa v tejto vysoko rizikovej skupine nezmenila.

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

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

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



Tabuľka 3: Veľké kardiovaskulárne príhody podľa liečebnej skupiny u všetkých randomizovaných pacientov v štúdiu IMPROVE-IT

Výsledok	Ezetimib/ simvastatín 10/40 mg* (N = 9 067)		Simvastatín 40 mg† (N = 9 077)		Pomer rizika (95 % IS)	Hodnota p
	n	K-M%‡	n	K-M%‡		
Primárny zložený cieľový ukazovateľ účinnosti						
(KV úmrtie, veľké koronárne príhody a nefatálna cievna mozgová príhoda)	2 572	32,72 %	2 742	34,67 %	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Zložky primárneho zloženého cieľového ukazovateľa a vybrané cieľové ukazovatele účinnosti (prvý výskyt špecifikovanej príhody v akomkoľvek čase)						
Kardiovaskulárne úmrtie	537	6,89 %	538	6,84 %	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Veľká koronárna príhoda						
Nefatálny IM	945	12,77 %	1 083	14,41 %	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Nestabilná angína pectoris vyžadujúca hospitalizáciu	156	2,06 %	148	1,92 %	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Koronárna revaskularizácia po 30 dňoch	1 690	21,84 %	1 793	23,36 %	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Nefatálna cievna mozgová príhoda	245	3,49 %	305	4,24 %	0,802 (0,678; 0,949)	0,010

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

† 27 % bolo vytitrovaných na simvastatín 80 mg.

‡ Odhad v 7. roku podľa Kaplan-Meiera.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpcia

Ezetimib

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

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

Atorvastatín

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

Distribúcia

Ezetimib

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

Atorvastatín

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

Biotransformácia

Ezetimib

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

Atorvastatín

Atorvastatín sa metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 na orto- a parahydroxylované deriváty a rôzne produkty beta oxidácie. Okrem iných ciest sa tieto produkty ďalej metabolizujú glukuronidáciou. Inhibícia HMG-CoA-reduktázy prostredníctvom orto- a parahydroxylovaných metabolitov *in vitro* je ekvivalentná inhibícii atorvastatínom. Približne 70 % cirkulujúcej inhibičnej aktivity HMG-CoA-reduktázy sa pripisuje aktívnym metabolitom.

Eliminácia

Ezetimib

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

Atorvastatín

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

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky skúšani pre Zetovar vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie.

Ezetimib

Farmakokinetika ezetimibu je podobná medzi ≥ 6 ročnými deťmi a dospelými. Farmakokinetické údaje pre pediatrickú populáciu < 6 rokov nie sú k dispozícii. Klinická skúsenosť u pediatrických a adolescentných pacientov zahŕňa pacientov s HoFH, HeFH alebo sitosterolémiou.

Atorvastatín

V otvorenom, 8 týždňov trvajúcom 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 ≥ 4 mmol/l liečili dennou dávkou 5 mg alebo 10 mg atorvastatínu vo forme žuvacích tabliet alebo 10 mg alebo 20 mg vo forme tabliet. Telesná hmotnosť bola jedinou významnou premennou v atorvastatínovom populačnom farmakokinetickom modeli. Zdanlivý klírens atorvastatínu po perorálnom podaní u detských a dospievajúcich pacientov sa zdal byť podobný klírensu 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 (≥ 65 rokov) asi 2-krát vyššie ako u mladých ľudí (18 až 45 rokov). Zníženie LDL-C a bezpečnostný profil sú porovnateľné medzi staršími a mladšími jedincami liečenými ezetimibom.

Atorvastatín

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

Porucha funkcie pečene

Ezetimib

Po jednorazovej 10 mg dávke ezetimibu sa priemerná AUC celkového ezetimibu zvýšila približne 1,7-násobne u pacientov s miernou insuficienciou pečene (Childovo-Pughovo skóre 5 alebo 6) v porovnaní so zdravými osobami. V 14-dňovom skúšaní opakovaných dávok (10 mg denne) u pacientov so stredne závažnou insuficienciou pečene (Childovo-Pughovo skóre 7 až 9) bola priemerná AUC celkového ezetimibu zvýšená približne 4-násobne v 1. a 14. deň v porovnaní so zdravými osobami. U pacientov s miernou insuficienciou pečene nie je potrebná úprava dávky. Vzhľadom na neznáme účinky zvýšenej expozície ezetimibu u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou (Childovo-Pughovo skóre > 9) hepatálnou insuficienciou sa ezetimib u týchto pacientov neodporúča (pozri časti 4.2 a 4.4).

Atorvastatín

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

Porucha funkcie obličiek

Ezetimib

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

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

Atorvastatín

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

Pohlavie

Ezetimib

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

Atorvastatín

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

Polymorfizmus SLCO1B1

Atorvastatín

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ezetimib

Skúšania chronickej toxicity ezetimibu na zvieratách neidentifikovali žiadne cieľové orgány pre toxické účinky. U psov liečených štyri týždne ezetimibom ($\geq 0,03$ mg/kg/deň) sa koncentrácia cholesterolu v žľazníkovej žľazi zvýšila 2,5 až 3,5-násobne. V jednoročnom skúšaní na psoch, ktorým sa podávali dávky do 300 mg/kg/deň, sa však nepozorovalo zvýšenie incidencie cholelitiázy alebo iné hepatobiliárne účinky. Významnosť týchto údajov pre ľudí nie je známa. Riziko litogenity spojené s terapeutickým užívaním ezetimibu nemožno vylúčiť. Dlhodobé testy karcinogenity ezetimibu boli negatívne. Ezetimib nemal žiadny účinok na fertilitu samcov alebo samíc potkanov, ani sa nezistilo, že by bol teratogénny u potkanov alebo králikov a nemal vplyv ani na prenatalný a postnatalný vývoj. Ezetimib prechádzal cez placentárnu bariéru u gravidných potkanov a králikov, ktorým boli podané viacnásobné dávky 1 000 mg/kg/deň.

Atorvastatín

Atorvastatín mal negatívny mutagénny a klastogénny potenciál v sérii 4 testov *in vitro* a v 1 skúške *in vivo*. Nezistilo sa, že by bol atorvastatín karcinogénny u potkanov, ale vysoké dávky u myší (vedúce k 6 – 11-násobku AUC_{0-24 hod} dosiahnutej u ľudí pri najvyššej odporúčanej dávke) preukázali vznik hepatocelulárnych adenómov u samcov a hepatocelulárnych karcinómov u samíc. Z experimentálnych skúšaní na zvieratách existuje dôkaz, že inhibitory 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 štúdiách súbežného podávania ezetimibu a statínov (vrátane atorvastatínu) boli pozorované toxické účinky v podstate tie, ktoré sú obvykle spájané so statínmi. Niektoré z toxických účinkov boli výraznejšie ako toxické účinky, ktoré sa pozorovali pri liečbe samotnými statínmi. To sa pripisuje farmakokinetickým a farmakodynamickým interakciám pri súbežnom podávaní. V klinických štúdiách sa takéto interakcie nevyskytli. Myopatie sa vyskytli u potkanov až po expozícii dávkam, ktoré boli niekoľkokrát vyššie ako terapeutická dávka u ľudí (približne 20-krát vyššie ako AUC pre statíny a 500

až 2000-krát vyššie ako AUC pre aktívne metabolity). V sérii *in vivo* a *in vitro* testov ezetimib podávaný spolu so statínmi nevykazoval žiadny genotoxický potenciál. Súbežné podávanie ezetimibu a statínov nebolo u potkanov teratogénne. U gravidných králikov sa pozoroval malý počet kostných deformít (fúzané hrudné a kaudálne stavce, znížený počet kaudálnych stavcov). Súbežné podávanie ezetimibu s lovastatínom malo za následok embryoletálne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
uhličitan vápenatý (E170)
mikrokryštalická celulóza (E460)
laurylsíran sodný (E487)
sodná soľ kroskarmelózy (E468)
povidón K30 (E1201)
hydroxypropylcelulóza
stearát horečnatý (E470b)
polysorbát 80 (E433)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Zetovar 10 mg/10, 20, 40 a 80 mg tablety sú dostupné v baleniach po 10, 30, 90 a 100 tabliet v blistri OPA/hliník/PVC pokrytom hliníkovou fóliou v škatuli.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Zetovar 10 mg/ 10 mg tablety: 31/0292/19-S

Zetovar 10 mg/ 20 mg tablety: 31/0293/19-S

Zetovar 10 mg/ 40 mg tablety: 31/0294/19-S

Zetovar 10 mg/ 80 mg tablety: 31/0295/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. septembra 2019

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. apríla 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2025