REZUMATUL CARACTERISTICILOR MEDICAMENTULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sortis Plus 10 mg/10 mg comprimate filmate
Sortis Plus 10 mg/20 mg comprimate filmate
Sortis Plus 10 mg/40 mg comprimate filmate
Sortis Plus 10 mg/80 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține ezetimib 10 mg și atorvastatină 10, 20, 40 sau 80 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).

Excipient(ți) cu efect cunoscut:
Fiecare comprimat filmat de 10 mg/10 mg conține lactoză 153.83 mg (sub formă de monohidrat).
Fiecare comprimat filmat de 10 mg/20 mg conține lactoză 180.79 mg (sub formă de monohidrat).
Fiecare comprimat filmat de 10 mg/40 mg conține lactoză 234.71 mg (sub formă de monohidrat).
Fiecare comprimat filmat de 10 mg/80 mg conține lactoză 342.55 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat de 10 mg/10 mg: Comprimate filmate biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, de forma unei capsule, cu dimensiuni de aproximativ 13 mm x 5 mm, marcate cu „1T” pe o față și netede pe cealaltă față.
Comprimat de 10 mg/20 mg: Comprimate filmate biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, de forma unei capsule, cu dimensiuni de aproximativ 15 mm x 6 mm, marcate cu „2T” pe o față și netede pe cealaltă față.
Comprimat de 10 mg/40 mg: Comprimate filmate biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, de forma unei capsule, cu dimensiuni de aproximativ 16 mm x 6 mm, marcate cu „4T” pe o față și netede pe cealaltă față.
Comprimat de 10 mg/80 mg:
Comprimate filmate biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, de forma unei capsule, cu dimensiuni de aproximativ 19 mm x 8 mm, marcate cu „8T” pe o față și netede pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenirea evenimentelor cardiovasculare
Sortis Plus este indicat pentru reducerea riscului evenimentelor cardiovasculare (vezi pct. 5.1) la

pacienții cu boală coronariană (BC) și antecedente de sindrom coronarian acut (SCA), care au fost sau nu tratați anterior cu o statină.

Hipercolesterolemie
Sortis Plus este indicat ca tratament suplimentar față de regimul alimentar la adulți cu hipercolesterolemie primară (heterozigotă familială și non-familială) sau hiperlipidemie mixtă, în cazul în care utilizarea unui medicament sub formă de combinație în doză fixă este adecvată.

- pacienți a căror afecțiune nu este controlată corespunzător cu o statină administrată în monoterapie
- pacienți care se află deja în tratament cu o statină și ezetimib

Hipercolesterolemie familială homozigotă (HFHo)
Sortis Plus este indicat ca tratament suplimentar față de regimul alimentar la adulții cu HFHo. Pacienții pot beneficia, de asemenea, de tratamente adjuvante (de exemplu, afereza lipoproteinelor cu densitate joasă [LDL]).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze
Hipercolesterolemie și/sau boală coronariană (cu antecedente de SCA)
Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar adecvat hipolipemiant și trebuie să continue acest regim alimentar în timpul tratamentului cu ezetimib/atorvastatină.

Intervalul de doze pentru ezetimib/atorvastatină este de la 10/10 mg/zi până la 10/80 mg/zi. Doza uzuală este de 10/10 mg, o dată pe zi. La începerea tratamentului sau la ajustarea dozei trebuie luate în considerare valoarea colesterolului lipoproteinic cu densitate mică (LDL-C) al pacientului, gradul de risc pentru boală coronariană și răspunsul la tratamentul curent de scădere a colesterolului.

Doza de ezetimib/atorvastatină trebuie individualizată pe baza eficacității cunoscute a dozelor de diferite concentrații de ezetimib/atorvastatină (vezi pct. 5.1, tabelul 4) și de răspunsul la tratamentul curent de scădere a colesterolului. Ajustarea dozei trebuie făcută la intervale de 4 săptămâni sau mai mult.

Hipercolesterolemie familială homozigotă (HF)
Doza de ezetimib/atorvastatină la pacienții cu HF homozigotă este de 10/10 până la 10/80 mg pe zi. La acești pacienți ezetimib/atorvastatină poate fi utilizat ca tratament adjuvant la alte tratamente hipolipemiante (de exemplu, afereza LDL) sau dacă aceste tratamente nu sunt disponibile.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente
Combinația ezetimib/atorvastatină trebuie administrată fie cu ≥ 2 ore înainte sau cu ≥ 4 ore după administrarea unui medicament sechestrant al acizilor biliari.

La pacienții cărora li se administrează elbasvir/grazoprevir, medicamente antivirale pentru hepatita C sau letermovir pentru profilaxia infecției cu citomegalovirus, concomitent cu ezetimib/atorvastatină, doza de ezetimib/atorvastatină nu trebuie să depășească 10/20 mg pezi (vezi pct. 4.4 și 4.5).
Nu se recomandă utilizarea ezetimib/atorvastatină la pacienții tratați cu letermovir administrat concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Vârstnici
Nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică
Ezetimib/atorvastatină trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2). Ezetimib/atorvastatină este contraindicat la pacienții cu afecțiune hepatică activă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea ezetimib/atorvastatină la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare
Ezetimib/atorvastatină se administrează pe cale orală. Ezetimib/atorvastatină poate fi administrat în doză unică în orice moment al zilei, cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Tratamentul cu ezetimib/atorvastatină este contraindicat în timpul sarcinii și alăptării precum și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate (vezi pct. 4.6).

Ezetimib/atorvastatină este contraindicat la pacienții cu afecțiune hepatică activă sau cu creșteri persistente inexplicabile ale transaminazelor serice de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN).

Ezetimib/atorvastatină este contraindicat la pacienții tratați cu glecaprevir/pibrentasvir, medicamente antivirale utilizate pentru tratamentul hepatitei C.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În câteva cazuri, s-a raportat faptul că statinele pot induce de novo sau agrava miastenia gravis preexistentă sau miastenia oculară (vezi pct. 4.8). Administrarea Sortis Plus trebuie întreruptă în cazul agravării simptomelor. Au fost raportate recidive când a fost (re)administrată aceeași statină sau o altă statină.

Miopatie/rabdomioliză
În cadrul experienței acumulate după punerea pe piață a ezetimibului, au fost raportate cazuri de miopatie și rabdomioliză. Majoritatea pacienților care au dezvoltat rabdomioliză, au luat o statină concomitent cu ezetimib. Cu toate acestea, rabdomioliza a fost raportată foarte rar în monoterapia cu ezetimib și foarte rar după adăugarea ezetimibului la alte medicamente cunoscute a fi asociate cu un risc ridicat de rabdomioliză.

Sortis Plus comprimate filmate conține substanța activă atorvastatină.
Atorvastatina, ca și alți inhibitori ai HMG-CoA reductazei, în cazuri rare, poate să afecteze musculatura scheletică și să cauzeze mialgie, miozită și miopatie, care pot progresa către rabdomioliză, o afecțiune ce poate pune viața în pericol, caracterizată prin valori semnificativ crescute ale creatin-fosfokinazei (CPK) (> 10 ori LSVN), mioglobinemie și mioglobinurie, putând duce la insuficiență renală.

Înainte de tratament
Ezetimib/atorvastatină trebuie prescris cu precauție la pacienții cu factori predispozanți pentru rabdomioliză. Valoarea CPK trebuie măsurată înainte de inițierea tratamentului în următoarele situații:

- insuficiență renală,
- hipotiroidism,
- antecedente personale sau familiale de afecțiuni musculare ereditare,
- antecedente de toxicitate musculară ca urmare a administrării unei statine sau a unui fibrat,
- antecedente de boală hepatică și/sau în cazul în care se consumă cantități substanțiale de alcool;
- la vârstnici (vârsta > 70 de ani), trebuie luată în considerare necesitatea acestor măsurători în funcție de prezența altor factori predispozanți pentru rabdomioliză,
- situațiile în care pot apărea creșteri ale valorilor plasmatice, cum ar fi interacțiunile

medicamentoase (vezi pct. 4.5) și categoriile speciale de pacienți, inclusiv subpopulațiile genetice (vezi pct. 5.2).

În astfel de situații, riscul tratamentului trebuie analizat în relație cu posibilele beneficii și se recomandă monitorizarea clinică.

Dacă valorile CPK sunt crescute semnificativ (> 5 ori LSVN) la momentul inițial, tratamentul nu trebuie inițiat.

Dozarea creatinfosfokinazei
Creatinfosfokinaza (CPK) nu trebuie determinată după efectuarea unui efort fizic intens sau în prezența unei cauze alternative plauzibile de creștere a valorii CPK, deoarece în aceste cazuri interpretarea valorilor va fi dificilă. Dacă valorile CPK sunt crescute semnificativ la momentul inițial (> 5 ori LSVN), acestea trebuie remăsurate ulterior, în decurs de 5 până la 7 zile, pentru a confirma rezultatele.

În timpul tratamentului
- Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat durerea musculară, crampele musculare sau slăbiciunea musculară, mai ales dacă se asociază cu stare generală de rău sau febră sau dacă semnele și simptomele musculare persistă și după întreruperea tratamentului cu ezetimib/atorvastatină.
- Dacă astfel de simptome apar în timp ce un pacient se află sub tratament cu ezetimib/atorvastatină, atunci trebuie măsurate valorile CPK ale acestuia. Dacă se constată că aceste valori sunt semnificativ crescute (> 5 ori LSVN), tratamentul trebuie oprit.
- Dacă simptomele musculare sunt severe și provoacă disconfort zilnic, chiar dacă valorile CPK sunt crescute la ≤ 5 ori LSVN, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.
- Dacă simptomele se remit, iar valorile CPK revin la normal, atunci se poate lua în considerare reintroducerea tratamentului cu ezetimib/atorvastatină sau introducerea unui alt medicament care conține statine, caz în care trebuie inițiată doza cea mai mică și sub monitorizare atentă.
- Tratamentul cu ezetimib/atorvastatină trebuie întrerupt dacă apare o creștere semnificativă clinic a valorilor CPK (> 10 ori LSVN) sau dacă rabdomioliza este diagnosticată sau suspectată.
- Au fost raportate cazuri foarte rare de miopatie necrotică mediată imun (MNMI) în timpul sau după tratamentul cu unele statine. MNMI se caracterizează clinic prin slăbiciune musculară proximală persistentă și valori crescute ale creatinkinazei serice, care persistă în ciuda întreruperii tratamentului cu statine.

Din cauza componentei atorvastatină din ezetimib/atorvastatină, riscul de rabdomioliză este crescut atunci când ezetimib/atorvastatină se administrează concomitent cu anumite medicamente, care pot crește concentrația plasmatică a atorvastatinei, cum ar fi inhibitorii potenți ai CYP3A4 sau ai proteinelor de transport (de exemplu, ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir și inhibitori ai proteazei HIV, inclusiv ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir etc.). De asemenea, riscul de miopatie poate fi crescut și în cazul utilizării concomitente cu gemfibrozil și alți derivați ai acidului fibric, medicamente antivirale pentru tratamentul hepatitei C (VHC) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicină sau niacină. Dacă este posibil, trebuie luate în considerare tratamente alternative (care nu interacționează) în locul acestor medicamente (vezi pct. 4.8).

În cazurile în care este necesară administrarea concomitentă a acestor medicamente cu ezetimib/atorvastatină, trebuie evaluate cu atenție beneficiul și riscul tratamentului concomitent. Atunci când pacienților li se administrează medicamente care cresc concentrația plasmatică a atorvastatinei, se recomandă o doză maximă mai mică de ezetimib/atorvastatină. În plus, în cazul inhibitorilor potenți ai CYP3A4, trebuie considerată o doză inițială mai mică de ezetimib/atorvastatină și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți (vezi pct. 4.5).

Atorvastatina nu trebuie administrată concomitent cu acid fusidic administrat sistemic sau în decurs de 7 zile de la oprirea tratamentului cu acid fusidic. În cazul pacienţilor pentru care utilizarea acidului

fusidic administrat sistemic este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (unele letale) la pacienții cărora li s-au administrat concomitent acid fusidic și statine (vezi pct. 4.5). Pacientul trebuie sfătuit să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă orice simptome de slăbiciune, durere sau sensibilitate la nivelul mușchilor.

Terapia cu statine poate fi reintrodusă la șapte zile de la ultima doză de acid fusidic.

În circumstanțe excepționale, în care este necesar tratamentul de lungă durată cu acid fusidic, de exemplu, pentru tratamentul infecțiilor severe, necesitatea administrării concomitente de ezetimib/atorvastatină și acid fusidic trebuie luată în considerare numai de la caz la caz și sub strictă supraveghere medicală.

Daptomicină
Au fost raportate cazuri de miopatie și/sau rabdomioliză în cazul inhibitorilor de HMG-CoA reductază (de exemplu, atorvastatină și ezetimib/atorvastatină) administrați concomitent cu daptomicină. Se recomandă prudență atunci când se prescriu inhibitori de HMG-CoA reductază cu daptomicină, deoarece oricare dintre agenți poate provoca miopatie și/sau rabdomioliză, atunci când este administrat în monoterapie. Trebuie luată în considerare suspendarea temporară a tratamentului cu ezetimib/atorvastatină la pacienții aflați în tratament cu daptomicină, cu excepția cazului în care beneficiile administrării concomitente depășesc riscul. Consultați informațiile de prescriere ale daptomicinei pentru a obține informații suplimentare despre această potențială interacțiune cu inhibitorii ai HMG-CoA reductazei (de exemplu, atorvastatină și ezetimib/atorvastatină) și pentru îndrumări suplimentare legate de monitorizare (vezi pct. 4.5).

Enzime hepatice
În studiile controlate de administrare concomitentă la pacienții care primesc ezetimib și atorvastatină, s-au observat creșteri consecutive ale transaminazelor [≥ 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN)] (vezi pct. 4.8).

Testele funcției hepatice trebuie efectuate înainte de începerea tratamentului și periodic după aceea. La pacienții care dezvoltă orice semn sau simptom care sugerează afecțiuni hepatice, trebuie să se efectueze teste ale funcției hepatice. Pacienții care prezintă valori crescute ale transaminazelor, trebuie monitorizați până când anomalia(iile) se remit(e). În cazul în care o creștere a transaminazelor de peste 3 ori LSVN persistă, se recomandă reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu ezetimib/atorvastatină.

Ezetimib/atorvastatină trebuie utilizat cu prudență la pacienții care consumă cantități substanțiale de alcool etilic și/sau au antecedente de afecțiune hepatică.

Insuficiență hepatică
Ca urmare a efectelor necunoscute ale expunerii crescute la ezetimib, nu este recomandat tratamentul cu ezetimib/atorvastatină la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Fibrați
Siguranța și eficacitatea ezetimibului administrat împreună cu fibrați nu au fost stabilite; prin urmare, administrarea concomitentă de ezetimib/atorvastatină și fibrați nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Ciclosporină
Se recomandă precauție atunci când se inițiază tratamentul cu ezetimib/atorvastatină pe fondul unui tratament cu ciclosporină. Concentrațiile ciclosporinei trebuie monitorizate la pacienții cărora li se administrează ezetimib/atorvastatină și ciclosporină (vezi pct. 4.5).

Anticoagulante
Dacă ezetimib/atorvastatină se adaugă la terapia cu warfarină, un alt anticoagulant cumarinic sau fluindionă, Raportul Internațional Standardizat (INR) trebuie monitorizat în mod corespunzător (vezi pct. 4.5).

Prevenirea accidentului vascular cerebral prin reducerea agresivă a valorilor colesterolului (SPARCL)
Într-o analiză post-hoc a subtipurilor de accident vascular cerebral la pacienții fără boală coronariană (BC) care au prezentat recent un accident vascular cerebral sau un atac ischemic tranzitoriu (AIT), s-a observat o incidență mai mare a accidentului vascular cerebral hemoragic la pacienții cărora li s-a inițiat tratamentul cu atorvastatină 80 mg, comparativ cu placebo. Riscul crescut a fost observat în special la pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral hemoragic sau infarct lacunar cerebral la înrolarea în studiu. Pentru pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral hemoragic sau infarct cerebral lacunar, raportul dintre riscurile și beneficiile administrării de atorvastatină 80 mg este incert, iar riscul potențial de accident vascular cerebral hemoragic trebuie evaluat cu atenție înainte de inițierea tratamentului (vezi pct. 5.1).

Boală pulmonară interstițială
Au fost raportate cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială la unele statine, în special în cazul tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.8). Caracteristicile prezentate pot include dispnee, tuse neproductivă și deteriorarea stării generale de sănătate (oboseală, scădere în greutate și febră). Dacă se suspectează că un pacient a dezvoltat boală pulmonară interstițială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

Diabet zaharat
Unele date sugerează faptul că statinele, ca și clasă de medicamente, cresc glicemia și, la anumiți pacienți, cu risc crescut de a dezvolta diabet zaharat în viitor, pot induce hiperglicemie, pentru care se indică tratament antidiabetic conform ghidurilor. Cu toate acestea, acest risc este contrabalansat de reducerea riscului vascular de către statine și astfel nu ar trebui să constituie un motiv pentru întreruperea tratamentului cu statine. Pacienții cu risc (glicemie în condiții de repaus alimentar de 5,6 până la 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m^2, trigliceride crescute, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați atât clinic, cât și biochimic, conform ghidurilor naționale.

Excipienți
Sortis Plus conține lactoză.
Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sortis Plus conține sodiu
Acest medicament conţine sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Mecanisme multiple pot contribui la interacțiuni potențiale cu inhibitorii de HMG CoA reductazei. Medicamentele sau produsele pe bază de plante medicinale care inhibă anumite enzime (de exemplu, CYP3A4) și/sau căile transportoare (de exemplu, OATP1B) pot crește concentrațiile plasmatice de atorvastatină și pot duce la un risc crescut de miopatie/rabdomioliză.

Consultați informațiile de prescriere ale tuturor medicamentelor administrate concomitent pentru a obține informații suplimentare despre potențialele interacțiuni ale acestora cu atorvastatina și/sau potențialul de modificări ale enzimelor sau ale transportorilor și posibilele ajustări ale dozei și schemelor de administrare a acestora.

Interacțiuni farmacodinamice
Atorvastatina este metabolizată de citocromul P450 3A4 (CYP3A4) și este un substrat al transportorilor hepatici, polipeptida transportoare de anioni organici 1B1 (OATP1B1) și pentru transportorul 1B3 (OATP1B3). Metaboliții atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1. Atorvastatina este, de asemenea, identificată ca un substrat al proteinei 1 rezistente la medicamente multiple (MDR1) și al proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP), care pot limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei (vezi pct. 5.2).
Administrarea concomitentă de medicamente care sunt inhibitori ai CYP3A4 sau proteine de transport

poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de atorvastatină și la un risc crescut de miopatie. Riscul poate fi, de asemenea, crescut la administrarea concomitentă de ezetimib/atorvastatină cu alte medicamente care au potențialul de a induce miopatie, cum ar fi derivate de acid fibric și ezetimib (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

Ezetimib/atorvastatină în combinație
Nu s-a observat nicio interacțiune farmacocinetică semnificativă clinic atunci când ezetimib a fost administrat concomitent cu atorvastatină.

Efectele altor medicamente asupra ezetimib/atorvastatină

Ezetimib

Antiacide: Administrarea concomitentă a antiacidelor scade viteza de absorbție a ezetimibului, dar fără efecte asupra biodisponibilității ezetimibului. Această scădere a ratei de absorbție nu este considerată semnificativă clinic.

Colestiramină: Administrarea concomitentă a colestiraminei scade valoarea medie a ariei de sub curba a concentrației plasmatice (ASC) a ezetimibului total (ezetimib + ezetimib glucuronoconjugat) cu aproximativ 55%. Scăderea progresivă a valorii colesterolului cu lipoproteine cu densitate scăzută (LDL-C) datorată adăugării de ezetimib/atorvastatină la colestiramină poate fi diminuată prin această interacțiune (vezi pct. 4.2).

Ciclosporină: Într-un studiu efectuat la opt pacienți la care s-a efectuat un transplant renal, cu clearance al creatininei > 50 ml/min, tratați cu o doză fixă de ciclosporină, administrarea unei doze unice de 10 mg de ezetimib a dus la o creștere de 3,4 ori (interval de 2,3 până la 7,9 ori) a mediei ASC pentru ezetimib total, comparativ cu o populație de control sănătoasă, la care s-a administrat ezetimib în monoterapie, dintr-un alt studiu (n = 17). Într-un alt studiu, la un pacient cu transplant renal, cu insuficiență renală severă, tratat cu ciclosporină și multe alte medicamente, s-a demonstrat o creștere de 12 ori a expunerii la ezetimib total, comparativ cu populația de control la care s-a administrat concomitent ezetimib în monoterapie. Într-un studiu încrucișat, efectuat pe două perioade de timp, la 12 subiecți sănătoși, administrarea zilnică a 20 mg de ezetimib timp de 8 zile cu o doză unică de 100 mg de ciclosporină în Ziua 7 a dus la o creștere medie de 15% a ASC pentru ciclosporină (interval minus 10% până la plus 51%), comparativ cu monoterapia cu o doză unică de 100 mg de ciclosporină. Nu a fost efectuat un studiu controlat privind efectul ezetimibului administrat concomitent asupra expunerii la ciclosporină la pacienții cu transplant renal. Se recomandă precauție la inițierea tratamentului cu ezetimib/atorvastatină pe fondul unui tratament cu ciclosporină. Concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei trebuie monitorizate la pacienții cărora li se administrează concomitent ezetimib/atorvastatină și ciclosporină (vezi pct. 4.4).

Fibrați: Administrarea concomitentă a fenofibratului sau gemfibrozilului crește concentrațiile plasmatice ale ezetimibului total cu aproximativ 1,5 și, respectiv 1,7 ori. Cu toate că aceste creșteri nu sunt considerate semnificative din punct de vedere clinic, administrarea concomitentă de ezetimib/atorvastatină și fibrați nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Atorvastatină

Inhibitori ai CYP3A4: S-a demonstrat că inhibitorii potenți ai CYP3A4 determină o creștere marcată a concentrației plasmatice de atorvastatină (vezi Tabelul 1 și informațiile specifice de mai jos). Dacă este posibil, trebuie evitată administrarea concomitentă de inhibitori potenți ai CYP3A4 (de exemplu, ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, unele medicamente antivirale utilizate în tratamentul VHC (de exemplu, elbasvir/grazoprevir) și inhibitori de protează HIV, inclusiv lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir etc.). În cazurile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu ezetimib/atorvastatină nu poate fi evitată, trebuie luată în considerare administrarea de doze inițiale și maxime mai mici de

ezetimib/atorvastatină și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a pacientului (vezi tabelul 1).

Inhibitorii moderați ai CYP3A4 (de exemplu, eritromicină, diltiazem, verapamil și fluconazol) pot crește concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei (vezi Tabelul 1). S-a observat un risc crescut de miopatie la utilizarea eritromicinei concomitent cu statine. Nu au fost efectuate studii de interacțiune care să evalueze efectele amiodaronei sau verapamilului asupra atorvastatinei. Se știe că atât amiodarona, cât și verapamilul inhibă activitatea CYP3A4, iar administrarea concomitentă cu ezetimib/atorvastatină poate duce la creșterea expunerii la atorvastatină. Prin urmare, trebuie luată în considerare o doză maximă mai mică de ezetimib/atorvastatină și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a pacientului atunci când se utilizează concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A4. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată după inițierea sau după ajustarea dozei de inhibitor.

Inhibitori ai proteinei rezistente la cancerul mamar (BCRP): Administrarea concomitentă de medicamente care sunt inhibitori ai BCRP (de exemplu, elbasvir și grazoprevir) poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de atorvastatină și la un risc crescut de miopatie; prin urmare, trebuie avută în vedere o ajustare a dozei de atorvastatină în funcție de doza prescrisă. Administrarea concomitentă de elbasvir și grazoprevir cu atorvastatină crește concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei de 1,9 ori (vezi Tabelul 1); prin urmare, doza de ezetimib/atorvastatină nu trebuie să depășească 10/20 mg pe zi la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care conțin elbasvir sau grazoprevir (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Inductori ai citocromului P450 3A4: Administrarea concomitentă de atorvastatină cu inductori ai citocromului P450 3A4 (de exemplu efavirenz, rifampicină, sunătoare) poate duce la scăderi variabile ale concentrațiilor plasmatice de atorvastatină. Având în vedere mecanismul dublu de interacțiune al rifampicinei (inducerea citocromului P450 3A4 și inhibarea transportorului de captare hepatocitar OATP1B1), se recomandă administrarea concomitentă simultană de ezetimib/atorvastatină și rifampicină, deoarece administrarea întârziată a atorvastatinei după administrarea rifampicinei a fost asociată cu o scădere semnificativă a concentrațiilor plasmatice de atorvastatină. Efectul rifampicinei asupra concentrațiilor de atorvastatină în hepatocite este, totuși, necunoscut, iar dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru evaluarea eficacității.

Inhibitori ai transportorilor: Inhibitorii proteinelor de transport (ciclosporina) pot crește expunerea sistemică la atorvastatină. Ciclosporina și letermovirul sunt ambii inhibitori ai transportorilor implicați în eliminarea atorvastatinei, adică OATP1B1/1B3, gp-P și BCRP, ceea ce duce la o expunere sistemică crescută la atorvastatină (vezi tabelul 1). Efectul inhibării transportorilor de captare hepatică asupra concentrațiilor de atorvastatină în hepatocite este necunoscut. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă reducerea dozei de ezetimib/atorvastatină și monitorizarea clinică pentru evaluarea eficacității (vezi tabelul 1).
Utilizarea atorvastatinei nu este recomandată la pacienții tratați cu letermovir administrat concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.4).

Gemfibrozil/derivați ai acidului fibric: Utilizarea fibraților în monoterapie se asociază ocazional cu reacții adverse musculare, inclusiv rabdomioliză. Riscul acestor reacții adverse poate fi crescut în cazul utilizării concomitente a derivaților de acid fibric și a atorvastatinei.

Ezetimib: Utilizarea ezetimibului în monoterapie se asociază cu reacții adverse musculare, inclusiv rabdomioliză. Riscul acestor reacții adverse poate fi crescut în cazul utilizării concomitente de ezetimib și atorvastatină. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți.

Colestipol: Concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi au fost mai scăzute (cu aproximativ 25%) atunci când colestipol a fost administrat concomitent cu atorvastatina. Cu toate acestea, efectele lipidice au fost mai mari atunci când atorvastatina și colestipolul au fost administrate concomitent, decât atunci când oricare dintre medicamente a fost administrat în monoterapie.

Acid fusidic: Riscul apariției miopatiei, incluzând rabdomioliza poate fi crescut prin administrarea concomitentă a acidului fusidic sistemic și statine. Mecanismul acestei interacțiuni (fie

farmacodinamică, fie farmacocinetică, sau ambele) este încă necunoscut. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele letale) la pacienții cărora li s-au administrat această combinaţie.

Dacă este necesar tratamentul cu acid fusidic cu utilizare sistemică, tratamentul cu atorvastatină trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. **A se vedea, de asemenea, pct. 4.4.**

Colchicină: Cu toate că nu au fost efectuate studii privind interacţiunea atorvastatinei cu colchicina, au fost raportate cazuri de miopatie când atorvastatina a fost administrată concomitent cu colchicina; se recomandă precauţie atunci când se prescrie atorvastatină concomitent cu colchicină.

Daptomicină: Riscul apariției miopatiei și/sau rabdomiolizei poate fi crescut prin administrarea concomitentă de inhibitori de HMG-CoA reductază și daptomicină. Trebuie luată în considerare suspendarea temporară a tratamentului cu ezetimib/atorvastatină la pacienții aflați în tratament cu daptomicină, cu excepția cazului în care beneficiile administrării concomitente depășesc riscul (vezi pct. 4.4).

Boceprevir: Expunerea la atorvastatină a fost crescută atunci când a fost administrată concomitent cu boceprevir. Atunci când este necesară administrarea concomitentă cu ezetimib/atorvastatină, trebuie luată în considerare inițierea cu cea mai mică doză posibilă de ezetimib/atorvastatină, creșterea progresivă a dozei până la obținerea efectului clinic dorit, în timp ce se monitorizează siguranța, fără a se depăși doza zilnică de 10/20 mg. Pentru pacienții care utilizează în prezent ezetimib/atorvastatină, doza de ezetimib/atorvastatină nu trebuie să depășească o doză zilnică de 10/20 mg în timpul administrării concomitente cu boceprevir.

Efectul combinației ezetimib/atorvastatină asupra farmacocineticii altor medicamente

Ezetimib
În studiile preclinice, s-a demonstrat că ezetimib nu induce activitatea enzimelor citocromului P450 care metabolizează medicamente. Nu s-a observat nicio interacțiune farmacocinetică semnificativă clinic între ezetimib și medicamente cunoscute a fi metabolizate de citocromii P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 și 3A4 sau N-acetiltransferaza.

Anticoagulante: Administrarea concomitentă de ezetimib (10 mg o dată pe zi) nu a avut niciun efect semnificativ asupra biodisponibilității warfarinei și a timpului de protrombină într-un studiu efectuat la 12 adulți sănătoși de sex masculin. Cu toate acestea, după punerea pe piață au existat rapoarte de creștere a raportului internațional normalizat (IRN) la pacienții cărora li s-a adăugat ezetimib la terapia cu warfarină sau fluindionă. În cazul în care ezetimib/atorvastatină este administrat cu warfarină,, un alt anticoagulant cumarinic sau fluindionă, atunci INR-ul trebuie monitorizat adecvat (vezi pct. 4.4).

Atorvastatină
Digoxină: Atunci când au fost administrate concomitent doze multiple de digoxină și 10 mg de atorvastatină, concentrațiile plasmatice ale digoxinei la starea de echilibru au crescut ușor. Pacienții tratați cu digoxină trebuie monitorizați corespunzător.

Contraceptive orale: Administrarea concomitentă de atorvastatină cu un contraceptiv oral a determinat creșteri ale concentrațiilor plasmatice de noretisteronă și etinilestradiol.

Warfarină: Într-un studiu clinic la pacienții care urmează tratament cronic cu warfarină, administrarea concomitentă de atorvastatină 80 mg pe zi cu warfarină a determinat o scădere ușoară cu aproximativ 1,7 secunde a timpului de protrombină în primele 4 zile de administrare, care a revenit la normal în decurs de 15 zile de la tratamentul cu atorvastatină. Deși au fost raportate doar cazuri foarte rare de interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic cu anticoagulantele, timpul de protrombină trebuie determinat înainte de începerea tratamentului cu ezetimib/atorvastatină la pacienții cărora li se administrează anticoagulante cumarinice și suficient de frecvent în timpul fazelor inițiale ale tratamentului pentru a se asigura că nu apare nicio modificare semnificativă a timpului de protrombină. Odată ce s-a obținut un timp de protrombină stabil, timpii de protrombină pot fi monitorizați la intervalele recomandate de obicei pentru pacienții tratați cu anticoagulante cumarinice.

Dacă doza de ezetimib/atorvastatină este modificată sau administrarea este întreruptă, trebuie repetată aceeași procedură. Tratamentul cu atorvastatină nu a fost asociat cu sângerări sau cu modificări ale timpului de protrombină la pacienții care nu utilizează anticoagulante.

Tabelul 1
Efectele medicamentelor administrate concomitent asupra farmacocineticii atorvastatinei

Medicament administrat concomitent și schema terapeutică	**Atorvastatină**		**Ezetimib/atorvastatină**
	Doză (mg)	**Modificare a ASC[&]**	**Recomandare clinică[#]**
Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 8 zile (Zilele 14 până la 21)	40 mg în Ziua 1, 10 mg în Ziua 20	↑ de 9,4 ori	În cazurile în care este necesară administrarea concomitentă cu ezetimib/atorvastatină, nu trebuie depășită doza zilnică de 10/10 mg ezetimib/atorvastatină. Se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți
Ciclosporină 5,2 mg/kg/zi, doză stabilă	10 mg OD timp de 28 de zile	↑ de 8,7 ori	
Lopinavir 400 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 zile	20 mg OD timp de 4 de zile	↑ de 5,9 ori	În cazurile în care este necesară administrarea concomitentă cu ezetimib/atorvastatină, se recomandă administrarea de doze de întreținere de ezetimib/atorvastatină mai mici. La doze de ezetimib/atorvastatină care depășesc 10/20 mg, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Claritromicină 500 mg BID, 9 zile	80 mg OD timp de 8 de zile	↑ de 4,4 ori	
Saquinavir 400 mg BID/ritonavir 300 mg BID din Zilele 5-7 (crescut la 400 mg BID în Ziua 8), Zilele 5-18, 30 min. după administrarea dozei de atorvastatină	40 mg OD timp de 4 de zile	↑ de 3,9 ori	În cazurile în care este necesară administrarea concomitentă cu ezetimib/atorvastatină, se recomandă administrarea de doze de întreținere de ezetimib/atorvastatină mai mici. La doze de ezetimib/atorvastatină care depășesc 10/40 mg, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Darunavir 300 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 9 zile	10 mg OD timp de 4 de zile	↑ de 3,3 ori	
Itraconazol 200 mg OD, 4 zile	40 mg DU	↑ de 3,3 ori	
Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 zile	10 mg OD timp de 4 de zile	↑ de 2,5 ori	
Fosamprenavir 1 400 mg BID, 14 zile	10 mg OD timp de 4 de zile	↑ de 2,3 ori	
Nelfinavir 1 250 mg BID, 14 zile	10 mg OD timp de 28 de zile	↑ de 1,7 ori^	Fără o recomandare specifică.
Suc de grepfrut, 240 ml OD*	40 mg DU	↑ 37%	Nu se recomandă administrarea concomitentă de cantități mari de suc de grepfrut și

Medicament administrat concomitent și schema terapeutică	Atorvastatină		Ezetimib/atorvastatină
	Doză (mg)	**Modificare a ASC[&]**	**Recomandare clinică[#]**
			ezetimib/atorvastatină.
Diltiazem 240 mg OD, 28 de zile	40 mg DU	↑ 51%	După inițierea sau după ajustarea dozei de diltiazem, se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți.
Eritromicină 500 mg BID, 7 zile	10 mg DU	↑ 33%^	Se recomandă doza maximă cea mai redusă și monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Amlodipină 10 mg, doză unică	80 mg DU	↑ 18%	Fără o recomandare specifică.
Cimetidină 300 mg QID, 2 săptămâni	10 mg OD timp de 4 săptămâni	↓ mai puțin de 1%^	Fără o recomandare specifică.
Suspensie antiacidă de hidroxizi de magneziu și aluminiu, 30 ml QID, 2 săptămâni	10 mg OD timp de 4 săptămâni	↓ 35%^	Fără o recomandare specifică.
Efavirenz 600 mg OD, 14 zile	10 mg timp de 3 zile	↓ 41%	Fără o recomandare specifică.
Rifampicină 600 mg OD, 7 zile (administrată concomitent)	40 mg DU	↑ 30%	Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă administrarea concomitentă de ezetimib/atorvastatină cu rifampicină cu monitorizare clinică.
Rifampicină 600 mg OD, 5 zile (doze separate)	40 mg DU	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 zile	40 mg DU	↑ 35%	Nu se recomandă.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 zile	40 mg DU	↑ 3%	Nu se recomandă.
Boceprevir 800 mg TID, 7 zile	40 mg DU	↑ de 2,3 ori	Se recomandă doza inițială mai mică și monitorizarea clinică a acestor pacienți. Doza de ezetimib/atorvastatină nu trebuie să depășească o doză zilnică de 10/20 mg în timpul administrării concomitente cu boceprevir.
Elbasvir 50 mg OD/grazoprevir 200 mg OD, 13 zile	10 mg, DU	↑ de 1,94 ori	Doza de ezetimib/atorvastatină nu trebuie să depășească o doză zilnică de 10/20 mg în timpul administrării concomitente cu medicamente care conțin elbasvir sau grazoprevir.

Medicament administrat concomitent și schema terapeutică	Atorvastatină		Ezetimib/atorvastatină
	Doză (mg)	**Modificare a ASC[&]**	**Recomandare clinică[#]**
Glecaprevir 400 mg OD/pibrentasvir 120 mg OD, 7 zile	10 mg OD timp de 7 de zile	↑ de 8,3 ori	Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin glecaprevir sau pibrentasvir este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Letermovir 480 mg OD, 10 zile	20 mg DU	↑ de 3,29 ori	Doza de ezetimib/atorvastatină nu trebuie să depășească o doză zilnică de 10/20 mg în timpul administrării concomitente cu medicamente care conțin letermovir.

[&] Datele prezentate ca modificare de x ori reprezintă un raport simplu între administrarea concomitentă și administrarea în monoterapie a atorvastatinei (adică, de 1 ori = nicio modificare). Datele prezentate ca modificare procentuală reprezintă diferența procentuală față de atorvastatina administrată în monoterapie (adică 0% = nicio modificare)

[#] Vezi pct. 4.4 și 4.5 pentru semnificația clinică.

[*] Conține una sau mai multe componente care inhibă CYP3A4 și pot crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP3A4. Consumul unui pahar de 240 ml de suc de grepfrut a dus, de asemenea, la o scădere a ASC de 20,4% pentru metabolitul activ ortohidroxi. Cantități mari de suc de grepfrut (peste 1,2 l pe zi timp de 5 zile) au crescut ASC a atorvastatinei de 2,5 ori și ASC a substanței active (atorvastatină și metaboliți).

[^] Activitate totală echivalentă a atorvastatinei

Creșterea este indicată ca „↑”, scăderea ca „↓”

OD = o dată pe zi; DU = doză unică; BID = de două ori pe zi; TID = de trei ori pe zi; QID = de patru ori pe zi

Tabelul 2

Efectul atorvastatinei asupra farmacocineticii medicamentelor administrate concomitent

Atorvastatină și schema de administrare	Medicament administrat concomitent		Ezetimib/atorvastatină
	Medicament/doză (mg)	**Modificare a ASC [&]**	**Recomandare clinică**
80 mg OD timp de 10 de zile	Digoxină 0,25 mg OD, 20 de zile	↑ 15%	Pacienții care iau digoxină trebuie monitorizați corespunzător.
40 mg OD timp de 22 de zile	Contraceptiv oral OD, 2 luni - noretisteron 1 mg - etinilestradiol 35 micrograme	 ↑ 28% ↑ 19%	Fără o recomandare specifică.
80 mg OD timp de 15 de zile	*Fenazonă, 600 mg DU	↑ 3%	Nicio recomandare specifică
10 mg, OD timp de 4 zile	Fosamprenavir 1 400 mg BID, 14 zile	↓ 27%	Nicio recomandare specifică

[&] Datele prezentate ca modificare procentuală reprezintă diferența procentuală față de atorvastatina administrată în monoterapie (adică 0% = nicio modificare)

[*] Administrarea concomitentă de doze repetate de atorvastatină și fenazonă a arătat un efect mic sau deloc detectabil în clearance-ul fenazonei.

Creșterea este indicată ca „↑”, scăderea ca „↓”

OD = o dată pe zi; DU = doză unică; BID = de două ori pe zi

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului (vezi pct. 4.3).

Sarcina
Ateroscleroza este un proces cronic și, de obicei, întreruperea medicamentelor hipolipemiante în timpul sarcinii ar trebui să aibă un impact redus asupra riscului pe termen lung asociat cu hipercolesterolemia primară.

Ezetimib/atorvastatină
Ezetimib/atorvastatină este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Nu sunt disponibile date clinice cu privire la utilizarea combinației ezetimib/atorvastatină în timpul sarcinii. Combinația ezetimib/atorvastatină nu trebuie utilizată la femeile gravide, care intenționează să rămână gravide sau care cred că ar putea fi gravide. Tratamentul cu ezetimib/atorvastatină trebuie întrerupt pe durata sarcinii sau până când s-a stabilit că femeia nu este gravidă (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină la femelele de șobolani gestante a indicat că a existat o creștere legată de substanța testată în ceea ce privește variația scheletică „reducere a osificării sternale” în grupul tratat cu doză mare de ezetimib/atorvastatină. Acest lucru poate fi legat de scăderea greutății corporale fetale observată. La femelele de iepure gestante s-a observat o incidență scăzută a deformărilor scheletice (segmente fuzionate ale sternului, vertebre caudale fuzionate și variație asimetrică a segmentelor sternului).

Atorvastatină
Nu a fost stabilită siguranța la femeile însărcinate. Nu au fost efectuate studii clinice controlate cu atorvastatină la femeile însărcinate. Au fost raportate cazuri rare de malformații congenitale ca urmare a expunerii intrauterine la inhibitori de HMG-CoA reductază. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Tratamentul matern cu atorvastatină poate reduce concentrațiile fetale de mevalonat, care este un precursor al biosintezei colesterolului.

Ezetimib
Nu sunt disponibile date clinice cu privire la utilizarea ezetimibului în timpul sarcinii. Studiile la animale privind utilizarea ezetimibului în monoterapie nu au arătat nicio dovadă de efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embriofetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Alăptarea
Ezetimib/atorvastatină este contraindicat în timpul alăptării. Din cauza potențialului de reacții adverse grave, femeile care utilizează ezetimib/atorvastatină nu trebuie să își alăpteze sugarii. Studiile la șobolani au arătat că ezetimibul se secretă în laptele matern. La șobolani, concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi sunt similare cu cele din lapte. Nu se cunoaște dacă componentele active ale combinației ezetimib/atorvastatină sunt secretate în laptele matern uman. (Vezi pct. 4.3.)

Fertilitatea
Nu au fost efectuate studii asupra fertilității cu ezetimib/atorvastatină.

Atorvastatină
În studiile la animale, atorvastatina nu a prezentat niciun efect asupra fertilității masculine sau feminine.

Ezetimib
Ezetimib nu a prezentat niciun efect asupra fertilității masculilor sau femelelor de șobolan.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ezetimib/atorvastatină nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje, trebuie luat în considerare faptul că au fost raportate cazuri de amețeli.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță
Administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină a fost evaluată în ceea ce privește siguranța la peste 2400 de pacienți în 7 studii clinice.

Lista tabelară a reacțiilor adverse
Reacțiile adverse observate în studiile clinice privind ezetimib/atorvastatină sau (administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină echivalent cu ezetimib/atorvastatină) sau ezetimib sau atorvastatină ori raportate după introducerea pe piață a ezetimib/atorvastatină sau ezetimib sau atorvastatină sunt enumerate în tabelul 3. Aceste reacții sunt clasificate pe aparate aparate, sisteme și organe, precum şi în funcţie de frecvenţă. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 și < 1/10), mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100), rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000), foarte rare (< 1/10 000) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3 Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe Frecvența	**Reacție adversă**
Infecții și infestări	
Mai puțin frecvente	gripă
Cu frecvență necunoscută	rinofaringită
Tulburări hematologice și limfatice	
Cu frecvență necunoscută	trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Cu frecvență necunoscută	hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie, angioedem, erupții cutanate și urticarie
Tulburări metabolice și de nutriție	
Cu frecvență necunoscută	Scădere a apetitului alimentar; anorexie; hiperglicemie; hipoglicemie
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente	depresie; insomnie; tulburări de somn
Cu frecvență necunoscută	coșmaruri
Tulburări ale sistemului nervos	
Mai puțin frecvente	amețeală; disgeuzie; cefalee; parestezii
Cu frecvență necunoscută	hipoestezie; amnezie; neuropatie periferică; miastenia gravis
Tulburări oculare	
Cu frecvență necunoscută	vedere încețoșată; tulburări de vedere, miastenie oculară
Tulburări acustice și vestibulare	
Cu frecvență necunoscută	tinitus; pierdere a auzului
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	bradicardie sinusală
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente	bufeuri
Cu frecvență necunoscută	hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	dispnee

Aparate, sisteme și organe Frecvența	**Reacție adversă**
Cu frecvență necunoscută	tuse; durere faringolaringiană; epistaxis
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	diaree
Mai puțin frecvente	disconfort abdominal; distensie abdominală; dureri abdominale; dureri la nivelul abdomenului inferior; dureri la nivelul abdomenului superior; constipație; dispepsie; flatulență; peristaltism accentuat; gastrită; greață; disconfort la nivelul stomacului
Cu frecvență necunoscută	pancreatită; boală de reflux gastro-esofagian; eructație; vărsături; xerostomie
Tulburări hepatobiliare	
Cu frecvență necunoscută	hepatită; colelitiază; colecistită; colestază; insuficiență hepatică letală și non - letală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	acnee; urticarie
Cu frecvență necunoscută	alopecie; erupții cutanate; prurit; eritem polimorf; angioedem; dermatită buloasă, incluzând eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	mialgie
Mai puțin frecvente	artralgie; dureri de spate; oboseală musculară; spasme musculare; slăbiciune musculară; durere la nivelul extremităților
Rare	ruptură musculară
Foarte rare	sindrom asemănător lupusului
Cu frecvență necunoscută	miopatie/rabdomioliză; tendinopatie, uneori complicată de ruptură; dureri la nivelul gâtului; tumefiere a articulațiilor; miozită; miopatie necrozantă mediată imun (vezi pct. 4.4)
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Cu frecvență necunoscută	ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente	astenie; oboseală; stare generală de rău; edem
Cu frecvență necunoscută	dureri toracice; durere; edem periferic; pirexie
Investigații diagnostice	
Mai puțin frecvente	creșteri ale valorilor ALT și/sau AST; fosfatază alcalină crescută; creatin-fosfokinază sanguină (CPK) crescută; gamma-glutamiltransferază crescută; valori crescute ale enzimelor hepatice; test anormal al funcției hepatice; creștere în greutate
Cu frecvență necunoscută	pozitiv pentru globule albe în urină

Valori de laborator

În studiile clinice controlate, incidența creșterilor semnificative clinic ale valorilor transaminazelor serice (ALT și/sau AST ≥ 3 x LSN, consecutiv) a fost de 0,6% pentru pacienții tratați cu ezetimib/atorvastatină. Aceste creșteri au fost, în general, asimptomatice, nu au fost asociate cu colestaza și au revenit la valoarea de la momentul inițial spontan sau după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Următoarele evenimente adverse au fost raportate cu unele statine:

- disfuncție sexuală
- cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, în special în cazul tratamentului pe termen

lung (vezi pct. 4.4)

- diabet zaharat: frecvența va depinde de prezența sau absența factorilor de risc (glicemie în repaus alimentar ≥ 5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m^2, trigliceridemie crescută, antecedente de hipertensiune arterială)

Raportarea reacțiilor adverse suspectate
Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Ezetimib/atorvastatină
În caz de supradozaj, trebuie instituite măsuri simptomatice și de susținere. Trebuie efectuate teste pentru evaluarea funcției hepatice, precum și monitorizarea valorilor concentrațiilor plasmatice de creatinfosfokinază CPK.

Ezetimib
În studiile clinice, administrarea de ezetimib 50 mg/zi la 15 subiecți sănătoși timp de până la 14 zile sau 40 mg/zi la 18 pacienți cu hiperlipidemie primară timp de până la 56 de zile, a fost, în general, bine tolerată. Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj; majoritatea nu au fost asociate cu reacţii adverse. Reacţiile adverse raportate nu au fost grave. La animale, nu s-a observat nicio toxicitate după administrarea orală de doze unice de 5000 mg/kg de ezetimib la șobolani și șoareci și de 3000 mg/kg la câini.

Atorvastatină
Din cauza legării extensive a atorvastatinei de proteinele plasmatice, nu se așteaptă creșterea semnificativă a clearance-ului atorvastatinei prin hemodializă..

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți de modificare a lipidelor, combinații de diverși agenți modificatori ai lipidelor, cod ATC: C10BA05

Ezetimib/atorvastatină este un medicament hipolipemiant care inhibă selectiv absorbția intestinală a colesterolului și a sterolilor vegetali înrudiți și inhibă sinteza endogenă a colesterolului.

Mecanism de acţiune
Ezetimib/atorvastatină
Colesterolul plasmatic provine din absorbția intestinală și sinteza endogenă. Ezetimib și atorvastatină sunt doi compuși hipolipemianți cu mecanisme complementare de acțiune. Combinația ezetimib/atorvastatină reduce colesterolul total (C-total), LDL-C, apolipoproteina B (Apo B), trigliceridele (TG) și colesterolul fără lipoproteine cu densitate crescută (non-HDL-C) și crește colesterolul cu lipoproteine cu densitate ridicată (HDL-C) prin inhibarea dublă a absorbției și sintezei colesterolului.

Ezetimib
Ezetimib inhibă absorbția intestinală a colesterolului. Ezetimib este activ după administrare orală și are un mecanism de acțiune care diferă de alte clase de compuși care reduc colesterolul (de exemplu,

statine, chelatori de acizi biliari [rășini], derivați ai acidului fibric și stanoli din plante). Ținta moleculară a ezetimibului este transportorul sterolic, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), care este responsabil de captarea intestinală a colesterolului și fitosterolilor.

Ezetimib se localizează la nivelul marginii în perie a intestinului subțire și inhibă absorbția colesterolului, ducând la o scădere a aportului de colesterol intestinal către ficat; statinele reduc sinteza colesterolului în ficat și, împreună, aceste mecanisme distincte asigură o scădere suplimentară a colesterolului. Într-un studiu clinic de 2 săptămâni, la 18 pacienți cu hipercolesterolemie, ezetimib a inhibat absorbția intestinală a colesterolului cu 54%, comparativ cu placebo.

Numeroase studii preclinice au fost efectuate pentru a determina selectivitatea ezetimibului pentru inhibarea absorbției colesterolului. Ezetimib a inhibat absorbția colesterolului marcat cu [^{14}C], fără a avea un efect asupra absorbției trigliceridelor, acizilor grași, acizilor biliari, progesteronului, etinilestradiolului sau vitaminelor liposolubile A și D.

Atorvastatină
Atorvastatina este un inhibitor selectiv, competitiv al HMG-CoA reductazei, enzima responsabilă de limitarea vitezei de transformare a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzimei A în mevalonat, un precursor al sterolilor, incluzând și colesterolul. Trigliceridele și colesterolul de la nivelul ficatului sunt încorporate în lipoproteine cu densitate foarte scăzută (VLDL) și eliberate în plasmă pentru a fi distribuite către țesuturile periferice. Lipoproteina cu densitate scăzută (LDL) se formează din VLDL și este catabolizată în principal prin intermediul receptorului cu afinitate mare pentru LDL (receptorul LDL).

Atorvastatina scade concentrațiile serice ale colesterolului plasmatic și ale lipoproteinelor prin inhibarea HMG-CoA reductazei și, ulterior, a biosintezei colesterolului la nivelul ficatului și crește numărul de receptori LDL hepatici de la suprafața celulelor pentru creșterea captării și catabolismului LDL.

Atorvastatina reduce producerea de LDL și numărul de particule LDL. Atorvastatina induce o creștere importantă și susținută a activității receptorului LDL, asociată cu o modificare favorabilă a calității particulelor LDL circulante. Atorvastatina este eficace în reducerea LDL-colesterolului la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă, o populație care de obicei nu a răspuns la medicamentele hipolipemiante.

Într-un studiu clinic doză-răspuns, s-a demonstrat că atorvastatina scade concentrațiile de C total (30%-46%), LDL-C (41%-61%), apolipoproteină B (34%-50%) și trigliceride (14%-33%), producând în același timp creșteri variabile ale HDL-C și apolipoproteinei A1. Aceste rezultate sunt concludente la pacienții cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, forme non-ereditare de hipercolesterolemie și hiperlipidemie mixtă, inclusiv la pacienții cu diabet zaharat non-insulino-dependent.

<u>Eficacitate și siguranță clinică</u>

În studiile clinice controlate, ezetimib/atorvastatina a redus semnificativ C-total, LDL-C, Apo B și TG și a crescut HDL-C la pacienții cu hipercolesterolemie.

Hipercolesterolemie primară
Într-un studiu controlat cu placebo, 628 de pacienți cu hiperlipidemie au fost randomizați pentru a li se administra placebo, ezetimib (10 mg), atorvastatină (10 mg, 20 mg, 40 mg sau 80 mg) sau ezetimib și atorvastatină administrate concomitent, echivalent cu ezetimib/atorvastatină (10/10, 10/20, 10/40 și 10/80) timp de până la 12 săptămâni.

Pacienții cărora li s-au administrat toate dozele de ezetimib/atorvastatină au fost comparați cu cei cărora li s-au administrat toate dozele de atorvastatină. Ezetimib/atorvastatină a scăzut valorile C-total, LDL-C, Apo B, TG și non-HDL-C și a crescut HDL-C semnificativ mai mult decât atorvastatina în monoterapie. (Vezi tabelul 4.)

Tabelul 4
Răspunsul la ezetimib/atorvastatină la pacienții cu hiperlipidemie primară
(Variaţie medie[a] % de la valoarea inițială[b] la valorea obținută după 12 săptămâni de tratament)

Tratament (doză zilnică)	N	C-total	LDL-C	Apo B	TG[a]	HDL-C	Non-HDL-C
Date cumulate (toate dozele de ezetimib/atorvastatină)[c]	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Date cumulate (toate dozele de atorvastatină)[c]	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
Ezetimib/atorvastatină în funcție de doză							
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
Atorvastatină în funcție de doză							
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

[a] Pentru trigliceride, mediana modificării procentuale față de valoarea inițială
[b] Valoarea inițială - fără vreun medicament hipolipemiant
[c] Ezetimib/atorvastatina cumulat (10/10-10/80 mg) a redus semnificativ valorile C-total, LDL-C, Apo B, TG, non-HDL-C și a crescut semnificativ HDL-C în comparație cu toate dozele de atorvastatină combinate (10-80 mg).

Într-un studiu clinic controlat privind titrarea dozelor de atorvastatină față de adăugarea ezetimibului la atorvastatină la pacienții cu hipercolesterolemie (TEMPO), 184 de pacienți, cu un nivel LDL-C ≥ 2,6 mmol/l și ≤ 4,1 mmol/l și cu risc crescut moderat de BC, au primit atorvastatină 20 mg timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de randomizare. Pacienții care nu aveau un nivel LDL-C < 2,6 mmol/l au fost randomizați pentru a li se administra fie ezetimib și atorvastatină administrate concomitent (echivalent cu ezetimib/atorvastatină 10/20), fie atorvastatină 40 mg timp de 6 săptămâni.

Combinația ezetimib/atorvastatină 10/20 a fost semnificativ mai eficientă decât dublarea dozei de atorvastatină la 40 mg în scăderea suplimentară a C-total (-20% față de -7%), LDL-C (-31% față de -11%), Apo B (-21% față de -8%) și non-HDL-C (-27% față de -10%). Rezultatele pentru HDL-C și TG între cele două grupuri de tratament nu au fost semnificativ diferite. De asemenea, semnificativ mai mulți pacienți la care s-a administrat ezetimib/atorvastatină 10/20 au atins LDL-C <2,6 mmol/l, comparativ cu cei cărora li s-a administrat atorvastatină 40 mg, 84% față de 49%.

Într-un studiu clinic controlat, privind titrarea dozelor de ezetimib plus atorvastatină față de atorvastatină pentru atingerea țintelor de LDL-C mai scăzute la pacienții cu hipercolesterolemie (EZ-PATH), la 556 de pacienți cu risc cardiovascular ridicat, cu un nivel LDL-C ≥ 1,8 mmol/l și ≤ 4,1 mmol/l s-a administrat atorvastatină 40 mg timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de randomizare. Pacienții care nu aveau o valoare a LDL-C < 1,8 mmol/l au fost randomizați pentru a li se administra fie ezetimib și atorvastatină în combinație (echivalent cu ezetimib/atorvastatină 10/40), fie atorvastatină 80 mg timp de 6 săptămâni.

Combinația ezetimib/atorvastatină 10/40 a fost semnificativ mai eficientă decât dublarea dozei de atorvastatină la 80 mg în scăderea suplimentară a C-total (-17% față de -7%), LDL-C (-27% față de -11%), Apo B (-18% față de -8%), TG (-12% față de -6%) și non-HDL-C (-23% față de -9%). Rezultatele pentru HDL-C între cele două grupuri de tratament nu au fost semnificativ diferite. De asemenea, semnificativ mai mulți pacienți la care s-a administrat ezetimib/atorvastatină 10/40 au atins

LDL-C <1,8 mmol/l, comparativ cu cei cărora li s-a administrat atorvastatină 80 mg, 74% față de 32%.

Într-un studiu clinic cu durata de 8 săptămâni, placebo controlat, efectuat la 308 pacienți cu hipercolesterolemie cărora li s-a administrat atorvastatină și care nu au atins obiectivul LDL-C al Programului Național de Educație pentru Colesterol (NCEP) (obiectivul LDL-C bazat pe LDL-C și starea riscului de BC la momentul inițial) au fost randomizați pentru a li se administra fie ezetimib 10 mg, fie placebo, în plus față de terapia continuă cu atorvastatină.

Printre pacienții care nu au atins obiectivul LDL-C la momentul inițial (aproximativ 83%), semnificativ mai mulți pacienți cărora li s-a administrat ezetimib concomitent cu atorvastatină și-au atins obiectivul LDL-C, în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat placebo concomitent cu atorvastatină, 67% față de 19%. Ezetimib adăugat la tratamentul cu atorvastatină a scăzut LDL-C semnificativ mai mult decât placebo adăugat la tratamentul cu atorvastatină, 25% față de 4%. Ezetimib adăugat la tratamentul cu atorvastatină a scăzut semnificativ, de asemenea, C-total, Apo B și TG în comparație cu placebo adăugat la tratamentul cu atorvastatină.

Într-un studiu clinic controlat, cu durata de 12 săptămâni, în 2 faze de tratament, 1539 de pacienți cu risc cardiovascular crescut, cu o nivel valoare a LDL-C cuprinsă între 2,6 și 4,1 mmol/l, cărora li s-a administrat atorvastatină 10 mg pe zi, au fost randomizați să li se administreze: atorvastatină 20 mg, rosuvastatină 10 mg sau ezetimib/atorvastatină 10/10. După 6 săptămâni de tratament (Faza I), pacienții care au luat atorvastatină 20 mg și care nu au reușit să atingă o valoare a LDL-C < 2,6 mmol/l au fost trecuți fie la administrarea de atorvastatină 40 mg, fie la administrarea de ezetimib/atorvastatină 10/20 timp de 6 săptămâni (Faza II), iar pacienții cu caracteristici similare care au luat rosuvastatină 10 mg în timpul Fazei I au fost trecuți fie la administrarea de rosuvastatină 20 mg, fie la administrarea de ezetimib/atorvastatină 10/20. Reducerile LDL-C și comparațiile dintre grupul tratat cu ezetimib/atorvastatină și alte grupuri de tratament studiate sunt prezentate în tabelul 5.

Tabelul 5
Răspunsul la ezetimib/atorvastatină* la pacienții cu risc crescut, cu o valoare a LDL-C cuprinsă între 2,6 și 4,1 mmol/l, cu tratament cu atorvastatină 10 mg pe zi la momentul inițial

Tratament	N	Modificare procentuală față de momentul inițial†					
		C-total	LDL-C	Apo B	TG‡	HDL-C	Non-HDL-C
Faza I Schimbați de la atorvastatină 10 mg							
Ezetimib/atorvastatină 10/10	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3
Atorvastatină 20 mg	480	-6,4§	-9,5§	-6,0¶	-3,9	-1,1	-8,1§
Rosuvastatină 10 mg	939	-7,7§	-13,0§	-6,9#	-1,1	+1,1	-10,6§
Faza II Schimbați de la atorvastatină 20 mg							
Ezetimib/atorvastatină 10/20	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
Atorvastatină 40 mg	124	-3,8Þ	-6,9Þ	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8Þ
Schimbați de la rosuvastatină 10 mg							
Ezetimib/atorvastatină 10/20	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
Rosuvastatină 20 mg	205	-4,5Þ	-7,5Þ	-4,1Þ	-3.2ß	+0,8	-6,4Þ

* Ezetimib și atorvastatină administrate concomitent echivalent cu ezetimib/atorvastatină 10/10 sau ezetimib/atorvastatină 10/20

† Estimările M (pe baza metodei lui Huber; IÎ 95% și valoarea p au fost obținute din ajustarea unui model de regresie robust cu termeni pentru tratament și valoarea inițială)

‡ Modificările procentuale medii geometrice față de valoarea inițială ale TG au fost calculate pe baza transformării inverse prin ridicarea la putere a mediilor celor mai mici pătrate (LS) bazate pe model și exprimate ca (medie geometrică – 1) înmulțită cu 100

§ p < 0,001 față de ezetimib/atorvastatină 10/10

¶ p < 0,01 față de ezetimib/atorvastatină 10/10

\# p < 0,05 față de ezetimib/atorvastatină 10/10

Þ p < 0,001 față de ezetimib/atorvastatină 10/20

ß p < 0,05 față de ezetimib/atorvastatină 10/20

Tabelul 5 nu conține date care să compare efectele ezetimibului/atorvastatinei 10/10 sau 10/20 cu doze mai mari decât atorvastatină 40 mg sau rosuvastatină 20 mg.

Într-un studiu clinic placebo controlat, studiul de reducere a ischemiei miocardice cu scăderea agresivă a colesterolului (MIRACL), pacienții cu sindrom coronarian acut (IM fără undă Q sau angină pectorală instabilă) au fost randomizați pentru a li se administra atorvastatină 80 mg/zi (n = 1538) sau placebo (n = 1548). Tratamentul a fost inițiat în faza acută după internarea în spital și a durat 16 săptămâni. Atorvastatină 80 mg/zi a determinat o reducere cu 16% (p = 0,048) a riscului pentru criteriul final de evaluare principal combinat: deces din orice cauză, IM non-letal, stop cardiac resuscitat sau angină pectorală cu dovezi de ischemie miocardică care necesită spitalizare. Acest lucru s-a datorat în principal unei reduceri cu 26% a reinternării pentru angina pectorală cu dovezi de ischemie miocardică (p = 0,018).

Ezetimib/atorvastatină conține atorvastatină. Într-un studiu clinic placebo controlat, studiul anglo-scandinav privind efectele cardiace – ramura hipolipemiantă (ASCOT-LLA), efectul atorvastatinei 10 mg asupra BC letale și non-letale a fost evaluat la 10 305 pacienți hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 40 și 80 de ani, cu valori ale CT ≤ 6,5 mmol/l și cel puțin trei factori de risc cardiovascular. Pacienții au fost monitorizați pentru o perioadă mediană de 3,3 ani. Atorvastatină 10 mg a redus semnificativ (p < 0,001) riscul relativ pentru: BC letală plus IM non-letal cu 36% (reducerea riscului absolut = 1,1%); evenimente cardiovasculare totale și proceduri de revascularizare cu 20% (reducerea riscului absolut = 1,9%); iar evenimentele coronariene totale cu 29% (reducerea riscului absolut = 1,4%).

Într-un studiu clinic placebo controlat, studiul privind diabetul efectuat cu atorvastatină în regim de colaborare (CARDS), efectul atorvastatinei 10 mg asupra criteriilor finale de evaluare constând în boli cardiovasculare (BCV) a fost evaluat la 2838 de pacienți, cu vârsta cuprinsă între 40 și 75 de ani, cu diabet zaharat de tip 2, unul sau mai mulți factori de risc cardiovascular, LDL ≤ 4,1 mmol/l și TG ≤ 6,8 mmol/l. Pacienții au fost monitorizați pentru o perioadă mediană de 3,9 ani. Atorvastatină 10 mg a redus semnificativ (p < 0,05): rata evenimentelor cardiovasculare majore cu 37% (reducerea riscului absolut = 3,2%); riscul de accident vascular cerebral cu 48% (reducerea riscului absolut = 1,3%) și riscul de IM cu 42% (reducerea riscului absolut = 1,9%).

Prevenirea evenimentelor cardiovasculare
Într-un studiu clinic cu control activ, multicentric, randomizat, dublu-orb privind ezetimib/simvastatină, 18144 de pacienți au fost înrolați în decurs de 10 zile de la spitalizare pentru sindrom coronarian acut (SCA; fie infarct miocardic acut [IM], fie angină pectorală instabilă [AI]). Toți pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1 pentru a li se administra fie ezetimib/simvastatină 10/40 mg (n = 9067), fie simvastatină 40 mg (n = 9077) și monitorizați pentru o perioadă mediană de 6 ani.

Pacienții au avut o vârstă medie de 63,6 ani; 76% au fost bărbați, 84% au fost caucazieni și 27% au fost diabetici. Valoarea medie a LDL-C la momentul evenimentului de calificare pentru studiu a fost de 80 mg/dl (2,1 mmol/l) pentru cei cu tratament hipolipemiant (n = 6390) și de 101 mg/dl (2,6 mmol/L) pentru cei fără tratament anterioar hipolipemiant (n = 11594). Înainte de spitalizarea pentru evenimentul de calificare SCA, 34% dintre pacienți urmau tratament cu statine. La un an, valoarea medie a LDL-C pentru pacienții care au continuat tratamentul a fost de 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) pentru grupul tratat cu ezetimib/simvastatină și de 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) pentru grupul tratat cu simvastatină în monoterapie.

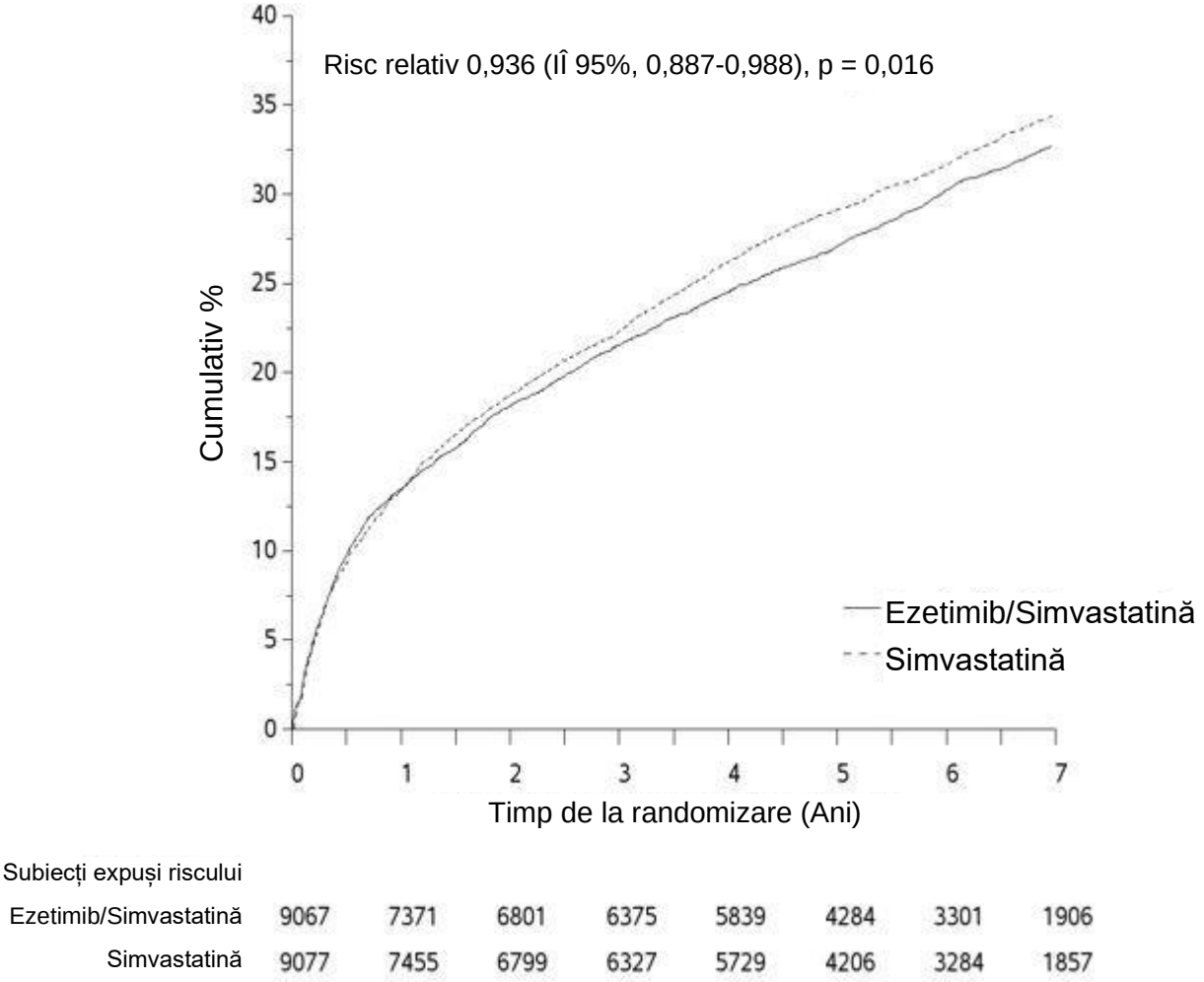
Criteriul final principal de evaluare a fost unul compozit, constând din deces cardiovascular, evenimente coronariene majore (ECM; definite ca infarct miocardic non-letal, angină pectorală instabilă documentată care a necesitat spitalizare sau orice procedură de revascularizare coronariană care a avut loc la cel puțin 30 de zile după repartizarea tratamentului randomizat) și accident vascular cerebral non-letal. Studiul a demonstrat că tratamentul cu ezetimib/simvastatină a furnizat un beneficiu crescător în reducerea criteriului principal final de evaluare definit ca o combinație de deces din cauză cardiovasculară, ECM și accident vascular cerebral neletal, comparativ cu simvastatina în monoterapie

(reducerea riscului relativ cu 6,4%, p = 0,016). Criteriul principal final de evaluare a fost atins la 2572 din 9067 de pacienți (rata Kaplan-Meier [KM] pe 7 ani de 32,72%) în grupul tratat cu ezetimib/simvastatină și la 2742 din 9077 de pacienți (rata KM pe 7 ani de 34,67%) în grupul tratat cu simvastatină în monoterapie. (A se vedea figura 1 și tabelul 6.) Acest beneficiu crescător este de așteptat să fie similar cu cel din administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină. Mortalitatea totală a rămas neschimbată în acest grup cu risc crescut.

A existat un beneficiu general pentru toate accidentele vasculare cerebrale; cu toate acestea, a existat o mică creștere nesemnificativă a numărului de accidente vasculare cerebrale hemoragice în grupul tratat cu ezetimib-simvastatină, comparativ cu grupul tratat cu simvastatină în monoterapie. Riscul de accident vascular cerebral hemoragic pentru ezetimib administrat concomitent cu statine cu potență mai mare în studiile privind rezultatele pe termen lung nu a fost evaluat.

Efectul tratamentului cu ezetimib/simvastatină a fost, în general, în concordanță cu rezultatele generale ale multor subgrupuri, inclusiv sex, vârstă, rasă, antecedente medicale de diabet zaharat, valori inițiale ale lipidelor, tratamentul anterior cu statine, accident vascular cerebral anterior și hipertensiune arterială.

Figura 1: Efectul combinației ezetimib/simvastatină asupra criteriului principal final de evaluare combinat constând din deces cardiovascular, eveniment coronarian major sau accident vascular cerebral neletal



Tabelul 6
Evenimente cardiovasculare majore la toți pacienții randomizați, în studiul IMPROVE-IT în funcție de grupa de tratament

Rezultat	**Ezetimib/Simvastatină 10/40 mg* (N = 9067)**		**Simvastatină 40 mg† (N =9077)**		**Risc relativ (IÎ 95%)**	**Valoarea p**
	n	K-M%‡	n	K-M%‡		
Criteriul principal final de evaluare a eficacității						
(deces din cauză CV, evenimente coronariene majore și accident vascular cerebral non-letal)	2 572	32,72%	2 742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Componentele criteriului principal final combinat și criterii finale de evaluare a eficacității selectate (primele apariții ale evenimentului specificat în orice moment)						
Deces cardiovascular	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Eveniment coronarian major						
IM non-letal	945	12,77%	1 083	14,41 %	0,871 (0,798, 0,950)	0,002

Rezultat	Ezetimib/Simvastatină 10/40 mg* (N = 9067)		Simvastatină 40 mg† (N =9077)		Risc relativ (IÎ 95%)	Valoarea p
Angină pectorală instabilă care necesită spitalizare	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1326)	0,618
Revascularizare coronariană după 30 de zile	1 690	21,84%	1 793	23,36 %	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Accident vascular cerebral non-letal	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010

* 6% s-au administrat treptat doze crescătoare până la doza de 10/80 mg ezetimib/simvastatină.
† la 27% s-au administrat treptat doze crescătoare până la doza de 80 mg simvastatină.
‡ Rata Kaplan-Meier estimată la 7 ani.

Hipercolesterolemie familială homozigotă (HFHo)
A fost efectuat un studiu clinic dublu-orb, randomizat, de 12 săptămâni la pacienții cu diagnostic clinic și/sau genotipic de HFHo. Au fost analizate date de la un subgrup de pacienți (n = 36) cărora li s-a administrat atorvastatină 40 mg la momentul inițial. Creșterea dozei de atorvastatină de la 40 la 80 mg (n = 12) a produs o reducere a LDL-C cu 2% față de momentul inițial al tratamentului cu atorvastatină 40 mg.
Administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină echivalent cu ezetimib/atorvastatină (10/40 și 10/80 combinate, n = 24), a produs o reducere a LDL-C cu 19% față de momentul inițial al tratamentului cu atorvastatină 40 mg. La pacienții cărora li s-a administrat concomitent ezetimib și atorvastatină echivalent cu ezetimib/atorvastatină (10/80, n = 12), s-a produs o reducere a LDL-C cu 25% față de momentul inițial al tratamentului cu atorvastatină 40 mg.
După finalizarea studiului de 12 săptămâni, pacienții eligibili (n = 35), cărora li s-a administrat atorvastatină 40 mg la momentul inițial, au fost repartizați pentru administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină echivalent cu ezetimib/atorvastatină 10/40 timp de până la 24 de luni suplimentare. După cel puțin 4 săptămâni de tratament, doza de atorvastatină a putut fi dublată până la o doză maximă de 80 mg. La sfârșitul celor 24 de luni, combinația ezetimib/atorvastatină (combinații 10/40 și 10/80) a produs o reducere a LDL-C care a fost în concordanță cu cea observată în studiul de 12 săptămâni.

Agenția Europeană a Medicamentelor (EMA) a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ezetimib/atorvastatină la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul hipercolesterolemiei și hiperlipidemiei mixte (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ezetimib/atorvastatină în combinație
Combinația ezetimib/atorvastatină s-a demonstrat că este bioechivalentă cu administrarea concomitentă a comprimatelor cu dozele echivalente de ezetimib și atorvastatină.

Absorbție
Ezetimib/atorvastatină în combinație
Efectele unei mese bogate în grăsimi asupra farmacocineticii ezetimibului și atorvastatinei atunci când sunt administrate sub formă de comprimate de ezetimib/atorvastatină sunt comparabile cu cele raportate pentru comprimatele individuale.

Ezetimib
După administrarea orală, ezetimibul este absorbit rapid și conjugat extensiv într-un glucuronoconjugat fenolic activ farmacologic (ezetimib- glucuronoconjugat). Concentrațiile plasmatice maxime medii (C_{max}) apar în decurs de 1 până la 2 ore pentru ezetimib- glucuronoconjugat și în 4 până la 12 ore pentru ezetimib. Biodisponibilitatea absolută a ezetimibului nu poate fi determinată, deoarece compusul este practic insolubil în medii apoase adecvate pentru injectare.

Administrarea concomitentă de alimente (mese bogate în grăsimi sau fără grăsimi) nu a avut niciun

efect asupra biodisponibilității orale a ezetimibului, atunci când a fost administrat sub formă de comprimate de 10 mg.

Atorvastatină
Atorvastatina este absorbită rapid după administrarea orală; concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) apar în decurs de 1 până la 2 ore. Gradul de absorbție crește proporțional cu doza de atorvastatină. După administrarea orală, comprimatele filmate de atorvastatină sunt biodisponibile în proporție de 95% până la 99%, comparativ cu soluția orală. Biodisponibilitatea absolută a atorvastatinei este de aproximativ 12%, iar disponibilitatea sistemică a activității inhibitoare a HMG-CoA reductazei este de aproximativ 30%. Disponibilitatea sistemică mică este atribuită clearance-ului pre-sistemic la nivelul mucoasei gastrointestinale și/sau metabolizării de prim pasaj hepatic.

Distribuție
Ezetimib
Ezetimib și ezetimib- glucuronoconjugat se leagă în proporție de 99,7% și, respectiv, de 88 până la 92% de proteinele plasmatice umane.

Atorvastatină
Volumul mediu de distribuție al atorvastatinei este de aproximativ 381 l. Atorvastatina se leagă în proporție ≥ 98% de proteinele plasmatice.

Metabolizare
Ezetimib
Ezetimib este metabolizat în principal la nivelul intestinului subțire și în ficat prin glucuroconjugare (o reacție de fază II), și excretat ulterior prin bilă. La toate speciile evaluate s-a observat o metabolizare oxidativă minimă (reacție de fază I). Ezetimib și ezetimib-glucuronidul sunt compușii principali derivați din medicament detectați în plasmă, constituind aproximativ 10 până la 20% și, respectiv, 80 până la 90% din totalul medicamentului din plasmă. Atât ezetimib, cât și ezetimib-glucuronoconjugat sunt eliminați lent din plasmă, cu dovezi de reciclare enterohepatică semnificativă. Timpul de înjumătățire plasmatică pentru ezetimib și ezetimib- glucuronoconjugat este de aproximativ 22 de ore.

Atorvastatină
Atorvastatina este metabolizată de către citocromul P450 3A4 în derivați orto- și para-hidroxilați și diferiți metaboliți de beta-oxidare. Pe lângă alte căi de metabolizare, acești produși sunt metabolizați în continuare prin glucuronoconjugare. *In vitro,* inhibarea HMG-CoA reductazei de către metaboliții orto- și parahidroxilați este echivalentă cu cea a atorvastatinei. Aproximativ 70% din activitatea inhibitorie circulantă pentru HMG-CoA reductază este atribuită metaboliților activi.

Eliminare
Ezetimib
După administrarea orală de ezetimib ^{14}C (20 mg) la subiecți umani, ezetimib total a reprezentat aproximativ 93% din radioactivitatea totală din plasmă. Aproximativ 78% și 11% din radioactivitatea administrată s-a regăsit în materii fecale și, respectiv, urină, pe o perioadă de colectare de 10 zile. După 48 de ore, nu au existat valori de radioactivitate în plasmă.

Atorvastatină
Atorvastatina se elimină în principal pe cale biliară după metabolizarea hepatică și/sau extrahepatică. Cu toate acestea, medicamentul nu pare să sufere o recirculare enterohepatică semnificativă. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al atorvastatinei la om este de aproximativ 14 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică al activității inhibitorii a HMG-CoA-reductazei este de aproximativ 20 până la 30 de ore, datorită contribuției metaboliților activi.

Atorvastatina este un substrat pentru transportorii hepatici, polipeptidele transportoare de anioni organici 1B1 (OATP1B1) și pentru transportorul 1B3 (OATP1B3). Metaboliții atorvastatinei reprezintă substraturi pentru OATP1B1. Atorvastatina este, de asemenea, identificată ca un substrat al transportorilor de eflux proteina 1 asociată cu rezistența la medicamente multiple (MDR1) și pentru

proteina asociată cu rezistență la cancerul de sân (BCRP), care poate limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei.

Copii și adolescenți

Ezetimib

Farmacocinetica ezetimibului este similară la copiii cu vârsta ≥ 6 ani și la adulți. Nu sunt disponibile date farmacocinetice la copii și adolescenți cu vârsta < 6 ani. Experiența clinică la copii și adolescenți include pacienți cu HhoF, HheF sau sitosterolemie.

Atorvastatină

Într-un studiu clinic deschis, cu durata de 8 săptămâni, pacienții copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă în stadiul Tanner 1 (n = 15) și stadiul Tanner 2 (n = 24) și cu valori inițiale ale LDL-C ≥ 4 mmol/l, au fost tratați cu doze de atorvastatină 5 sau 10 mg sub formă de comprimate masticabile ori cu doze de atorvastatină de 10 sau 20 mg sub formă de comprimate filmate, o dată pe zi. Greutatea corporală a fost singurul factor covariabil semnificativ în modelul farmacocinetic populațional al atorvastatinei. Clearance-ul oral aparent al atorvastatinei la copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți atunci când s-a ajustat în mod alometric, în funcție de greutatea corporală. Au fost observate scăderi semnificative ale valorilor LDL-C și CT pe intervalul de expunere la atorvastatină și o-hidroxiatorvastatină.

Vârstnici

Ezetimib

Concentrațiile plasmatice de ezetimib total sunt de aproximativ 2 ori mai mari la vârstnici (≥ 65 de ani) față de tineri (cu vârsta cuprinsă între 18 şi 45 de ani). Scăderea LDL-colesterolului și profilul de siguranță sunt comparabile între vârstnici și tinerii tratați cu ezetimib.

Atorvastatină

Concentrațiile plasmatice de atorvastatină și metaboliții săi activi sunt mai mari la subiecții vârstnici sănătoși decât la adulții tineri, în timp ce efectul asupra lipidelor a fost comparabil cu cel observat la pacienții mai tineri.

Insuficiență hepatică

Ezetimib

După o doză unică de ezetimib 10 mg, ASC medie pentru ezetimib total a crescut de aproximativ 1,7 ori la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5 sau 6), comparativ cu subiecții sănătoși. Într-un studiu de 14 zile, cu doze repetate (10 mg pe zi), la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7 până la 9), ASC medie pentru ezetimib total a crescut de aproximativ 4 ori în Ziua 1 și în Ziua 14, comparativ cu subiecții sănătoși. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nu se recomandă utilizarea ezetimibului la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scor Child-Pugh > 9), din cauza efectelor necunoscute ale expunerii crescute la ezetimib la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Atorvastatină

Concentrațiile plasmatice de atorvastatină și metaboliții săi activi sunt semnificativ crescute (de aproximativ 16 ori pentru C_{max} și de aproximativ 11 ori pentru ASC) la pacienții cu afecțiune hepatică cronică cauzată de alcoolism (Child-Pugh B).

Insuficiență renală

Ezetimib

După o doză unică de 10 mg de ezetimib administrată pacienților cu insuficiență renală severă (n = 8; Cl Cr mediu ≤ 30 ml/min/1,73 m^2), ASC medie pentru ezetimib total a crescut de aproximativ 1,5 ori, comparativ cu subiecții sănătoși (n = 9).

Un alt pacient suplimentar din acest studiu (care a suferit transplant renal și a primit mai multe medicamente inclusiv ciclosporină) a prezentat o expunere de 12 ori mai mare la ezetimib total.

Atorvastatină

Boala renală nu influențează concentrațiile plasmatice sau efectele hipolipemiante ale atorvastatinei și a metaboliților săi activi.

Sex
Ezetimib
Concentrațiile plasmatice ale ezetimibului total sunt ușor mai crescute la femei (aproximativ 20%) față de bărbați. Scăderea LDL-C și profilul de siguranță sunt comparabile între subiecții bărbați și femei tratați cu ezetimib.

Atorvastatină
Concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și metaboliților săi activi diferă la femei față de bărbați (femei: cu aproximativ 20% mai mare pentru C_{max} și cu aproximativ 10% mai mici pentru ASC). Aceste diferențe nu au semnificație clinică, astfel că nu există diferențe semnificative clinic între femei și bărbați în ceea ce privește efectele asupra concentraţiei lipidelor..

Polimorfism SLCO1B1
Atorvastatină
Captarea hepatică a tuturor inhibitorilor de HMG-CoA reductază, inclusiv atorvastatina, implică transportorul OATP1B1. La pacienții cu polimorfism SLCO1B1, există un risc de expunere crescută la atorvastatină, care poate duce la un risc crescut de rabdomioliză (vezi pct. 4.4). Polimorfismul genei care codifică OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) este asociat cu o expunere (ASC) de 2,4 ori mai mare la atorvastatină față de indivizii fără această variantă de genotip (c.521TT). La acești pacienți este, de asemenea, posibilă o insuficiență genetică a captării hepatice pentru atorvastatină. Consecințele posibile asupra eficacității sunt necunoscute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Ezetimib/atorvastatină
În studiile de administrare concomitentă de ezetimib și atorvastatină pe o perioadă de trei luni, efectuate la șobolan și câine, au fost observate efectele toxice asociate de obicei cu statinele. Modificările histopatologice asemănătoare statinei au fost limitate la ficat. Unele dintre efectele toxice au fost mai pronunțate decât cele observate în timpul tratamentului cu statine în monoterapie. Acest lucru este atribuit interacțiunilor farmacocinetice și/sau farmacodinamice după administrarea concomitentă.

Administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină la femelele de șobolan gestante a indicat că a existat o creștere legată de substanța testată în ceea ce privește variația scheletică „reducere a osificării segmentelor sternului” în grupul tratat cu doză mare de ezetimib/atorvastatină (1000/108,6 mg/kg). Acest lucru poate fi legat de scăderea greutății corporale fetale observată. La femelele de iepure gestante s-a observat o incidență scăzută a deformărilor scheletice (segmente fuzionate ale sternului, vertebre caudale fuzionate și variație asimetrică a segmentelor sternului).

Într-o serie de teste *in vivo* și *in vitro*, ezetimib, administrat în monoterapie sau concomitent cu atorvastatina, nu a prezentat potențial genotoxic.

Ezetimib
Studiile la animale privind toxicitatea cronică a ezetimibului nu au identificat niciun organ țintă pentru efecte toxice. La câinii tratați timp de patru săptămâni cu ezetimib (≥ 0,03 mg/kg/zi), concentrația de colesterol din bila din canalul cistic a crescut de 2,5 până la 3,5 ori.
Cu toate acestea, într-un studiu cu durata de un an efectuat la câini cărora li s-au administrat doze de până la 300 mg/kg/zi, nu s-a observat o incidență crescută a colelitiazelor sau a altor efecte hepatobiliare. Semnificația acestor date pentru oameni nu este cunoscută. Nu poate fi exclus un risc litogen asociat cu utilizarea terapeutică a ezetimibului.

Testele de carcinogenitate pe termen lung pentru ezetimib au fost negative.

Ezetimib nu a avut niciun efect asupra fertilității la masculi sau femele de șobolani, nici nu s-a dovedit

a fi teratogen la șobolani sau iepuri și nici nu a afectat dezvoltarea prenatală sau postnatală. Ezetimib a traversat bariera placentară la femele gestante de șobolan și iepure cărora li s-au administrat doze repetate de 1000 mg/kg și zi.

Atorvastatină
Atorvastatina a fost negativă pentru potențialul mutagen și clastogen într-un set de 4 teste *in vitro* și 1 test *in vivo*. Atorvastatina nu s-a dovedit a fi cancerigenă la șobolani, dar administrarea de doze mari la șoareci (rezultând ASC_{0-24h} de 6-11 ori mai mare decât cea atinsă la om la cea mai mare doză recomandată) a determinat apariția de adenoame hepatocelulare la masculi și carcinoame hepatocelulare la femele. Există dovezi din studiile experimentale efectuate la animale că inhibitorii de HMG-CoA reductază pot afecta dezvoltarea embrionilor sau a fătului. La șobolani, iepuri și câini, atorvastatina nu a avut efect asupra fertilității și nu a fost teratogenă, totuși, la doze toxice pentru mamă, s-a observat toxicitatea fetală la șobolani și iepuri. Dezvoltarea puilor de șobolan a fost întârziată, iar supraviețuirea postnatală a fost redusă în cazul expunerii mamelor la doze mari de atorvastatină. La șobolani, există dovezi de transfer placentar. La șobolani, concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei sunt similare cu cele din lapte. Nu se știe dacă atorvastatina sau metaboliții săi sunt excretați în laptele uman.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului
Stratul de ezetimib
Lactoză monohidrat
Croscarmeloză sodică
Povidonă
Laurilsulfat de sodiu
Celuloză, microcristalină
Stearat de magneziu

Stratul de atorvastatină
Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Carbonat de calciu
Croscarmeloză sodică
Hidroxipropilceluloză
Polisorbat 80
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului
Hipromeloză
Lactoză monohidrat
Dioxid de titan (171)
Macrogol
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 de luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu 10, 30, 90 și 100 de comprimate filmate în blistere din aluminiu/aluminiu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN,
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15292/2024/01-04
15293/2024/01-04
15294/2024/01-04
15295/2024/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2024