

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz 10 mg/10 mg comprimate filmate

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz 10 mg/20 mg comprimate filmate

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz 10 mg/40 mg comprimate filmate

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz 10 mg/80 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz 10 mg/10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ezetimib 10 mg și atorvastatină 10 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz 10 mg/20 mg comprimate filmate

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

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz 10 mg/40 mg comprimate filmate

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

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz 10 mg/80 mg comprimate filmate

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

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat de Ezetimib/Atorvastatină Sandoz 10 mg/ 10 mg conține lactoză 2,74 mg.

Fiecare comprimat filmat de Ezetimib/Atorvastatină Sandoz 10 mg/ 20 mg conține lactoză 3,76 mg.

Fiecare comprimat filmat de Ezetimib/Atorvastatină Sandoz 10 mg/ 40 mg conține lactoză 5,81 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz 10 mg/10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu diametrul de aproximativ 8,1 mm.

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz 10 mg/20 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, ovale, biconvexe, de culoare albă, cu dimensiuni de aproximativ 11,6 x 7,1 mm.

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz 10 mg/40 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, biconvexe, în formă de capsulă, de culoare albă, cu dimensiuni de aproximativ 16,1 x 6,1 mm.

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz 10 mg/80 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, biconvexe, oblongi, de culoare galbenă, cu dimensiuni de aproximativ 19,1 x 7,6 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenirea evenimentelor cardiovasculare

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz este indicat pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare (vezi pct. 5.1) la pacienții cu boală coronariană (BC) și antecedente de sindrom coronarian acut (SCA), tratați anterior cu o statină sau nu.

Hipercolesterolemie

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz este indicat ca tratament, suplimentar față regimul alimentar, pentru utilizare la adulți cu hipercolesterolemie primară (heterozigotă familială și non-familială) sau hiperlipidemie mixtă, atunci când utilizarea unui medicament sub formă de combinație în doză fixă este adecvată.

- pacienți care nu sunt controlați corespunzător numai cu o statină
- pacienți tratați deja cu o statină și ezetimib

Hipercolesterolemia familială homozigotă (HFHo)

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz este indicat ca tratament, suplimentar față de regimul alimentar, pentru utilizare la adulții cu HFHo. Pacienții pot beneficia, de asemenea, de tratamente adjuvante (de exemplu, afereza lipoproteinelor cu densitate scăzută [LDL]).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Hipercolesterolemie și/sau boală coronariană (cu antecedente de SCA)

Pacientul trebuie să urmeze o dietă hipolipemiantă adecvată și trebuie să continue această dietă în timpul tratamentului cu Ezetimib/Atorvastatină Sandoz.

Intervalul de valori de doze de Ezetimib/Atorvastatină Sandoz este de 10/10 mg/zi, până la 10/80 mg/zi.

Doza tipică este de 10/10 mg, o dată pe zi. Valoarea colesterolului lipoproteinic cu densitate scăzută (LDL-C) al pacientului, statusul de risc pentru boala coronariană și răspunsul la terapia curentă de scădere a colesterolului trebuie luate în considerare la începerea tratamentului sau ajustarea dozei.

Doza de Ezetimib/Atorvastatină Sandoz trebuie individualizată pe baza eficacității cunoscute a diferitelor concentrații ale dozei de Ezetimib/Atorvastatină Sandoz (vezi pct. 5.1, Tabelul 4) și a răspunsului la terapia curentă de scădere a colesterolului. Ajustarea dozei trebuie făcută la intervale de 4 săptămâni sau mai mult.

Doza de Ezetimib/Atorvastatină Sandoz la pacienții cu HF homozigotă este de 10/10 mg, până la 10/80 mg zilnic. Ezetimib/Atorvastatină Sandoz poate fi utilizat ca adjuvant la alte tratamente hipolipemiente (de exemplu, LDL afereză) la acești pacienți sau dacă astfel de tratamente nu sunt disponibile.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Administrarea Ezetimib/Atorvastatină Sandoz trebuie să efectuată fie cu ≥ 2 ore înainte, fie cu ≥ 4 ore după utilizarea unui medicament chelator de acizi biliari.

La pacienții tratați cu agenți antivirali pentru hepatita C elbasvir/grazoprevir concomitent cu Ezetimib/Atorvastatină Sandoz, doza de Ezetimib/Atorvastatină Sandoz nu trebuie să depășească 10/20 mg/zi (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Ezetimib/Atorvastatină Sandoz la copii și adolescenți nu au fost stabilite (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.4 și 5.2). Ezetimib/Atorvastatină Sandoz este contraindicat la pacienții cu afecțiune hepatică activă (vezi pct. 4.3).

Pacienți cu insuficiență renală

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

Mod de administrare

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz se administrează pe cale orală. Ezetimib/Atorvastatină Sandoz 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 Sandoz este contraindicat în timpul sarcinii și alăptării și la femeile cu potențial fertil, care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate (vezi pct. 4.6).

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

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz este contraindicat la pacienții tratați pentru hepatită C cu medicamentul antiviral glecaprevir/pibrentasvir.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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 crescut de rabdomioliză.

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz conține 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 care poate pune viața în pericol, caracterizată prin creșterea semnificativă a valorii creatinfosfokinazei (CPK) (>10 ori LSVN), mioglobinemie și mioglobinurie, care pot duce la insuficiență renală.

În câteva cazuri s-a raportat că statinele induc miastenia gravis *de novo* sau agravează miastenia gravis sau miastenia oculară preexistentă (vezi punctul 4.8). Tratamentul cu Ezetimib/Atorvastatină Sandoz trebuie întrerupt în cazul agravării simptomelor. S-au raportate recurențe în cazul în care s-a (re)administrat aceeași statină sau una diferită.

Înainte de tratament

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz 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 heredocolaterale 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 cazurile în care se consumă cantități substanțiale de alcool etilic,
- la vârstnici (>70 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 plasmaticice, cum sunt interacțiunile medicamentoase (vezi pct. 4.5) și la grupele speciale de pacienți, cum sunt 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 CPK, deoarece în aceste cazuri interpretarea valorilor va fi dificilă. Dacă valorile CPK sunt crescute semnificativ la momentul inițial (>5 ori LSVN), valorile trebuie remăsurate la 5-7 zile, pentru a confirma rezultatele.

Monitorizare 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 Sandoz.
- Dacă aceste simptome apar în timp ce pacientul se află sub tratament cu Ezetimib/Atorvastatină Sandoz, atunci trebuie măsurate valorile CPK. Dacă valorile CPK sunt semnificativ crescute (>5 ori LSVN), tratamentul trebuie oprit.
- Dacă simptomele musculare sunt severe și produc disconfort, chiar dacă valorile CPK sunt crescute dar ≤5 ori LSVN, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

- Dacă simptomele se remit, iar valorile CPK revin la normal, atunci reintroducerea Ezetimib/Atorvastatină Sandoz sau introducerea altui medicament care conține statină trebuie efectuată cu doza cea mai mică și sub monitorizare atentă.
- Tratamentul cu Ezetimib/Atorvastatină Sandoz trebuie întrerupt dacă apar creșteri semnificative din punct de vedere clinic ale valorilor CPK (>10 ori LSVN) sau dacă rabdomioliza este diagnosticată sau suspectată.
- Au existat raportări foarte rare de miopatie necrozantă mediată imun (IMNM) în timpul sau după tratamentul cu unele statine. IMNM 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 Sandoz, riscul de rabdomioliză este crescut atunci când atorvastatina se administrează concomitent cu anumite medicamente, care pot crește concentrația plasmatică a atorvastatinei, cum sunt inhibitorii puternici ai CYP3A4 sau ai proteinelor de transport (de exemplu ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol și inhibitori ai proteazei HIV, incluzând ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). De asemenea, riscul de miopatie poate fi crescut în cazul utilizării concomitente cu gemfibrozil și a alți derivați de acid fibric, medicamente antivirale utilizate pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitic C (VHC) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), eritromicină sau niacină. Dacă este posibil, trebuie considerate 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 Sandoz, trebuie evaluat cu atenție beneficiul și riscul tratamentului asociat. Atunci când pacienților li se administrează medicamente care cresc concentrația plasmatică a atorvastatinei, se recomandă o doză maximă mai mică de Ezetimib/Atorvastatină Sandoz. În plus, în cazul inhibitorilor puternici ai CYP3A4, trebuie considerată o doză inițială mai mică de Ezetimib/Atorvastatină Sandoz și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți (vezi pct. 4.5).

Atorvastatina nu trebuie administrat concomitent cu acid fusidic administrat sistemic sau în decurs de 7 zile de la oprirea tratamentului cu acid fusidic. În cazul pacienților 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 (incluzând unele cazuri letale) la pacienții cărora li s-au administrat statine concomitent cu acid fusidic (vezi pct. 4.5). Pacientul trebuie sfătuit să solicite imediat asistență medicală în cazul în care prezintă orice simptome de slăbiciune musculară, durere sau sensibilitate.

Tratamentul cu statine poate fi reintrodus după șapte zile de la administrarea ultimei doze de acid fusidic.

În situații excepționale, în care este necesar tratamentul de lungă durată cu acid fusidic, de exemplu, pentru tratamentul infecțiilor severe, necesitatea administrării concomitente a Ezetimib/Atorvastatină Sandoz și a acidului fusidic poate fi luată în considerare numai pentru cazuri individuale, sub supraveghere medicală atentă.

Daptomicină

Au fost raportate cazuri de miopatie și/sau rabdomioliză la administrarea de inhibitori de HMG-COA reductază (de exemplu, atorvastatină și ezetimib/atorvastatină) concomitent cu daptomicină. Trebuie să se procedeze cu precauție la prescrierea inhibitorilor de HMG-COA reductază concomitent cu daptomicină, deoarece oricare dintre substanțe poate provoca miopatie și/sau rabdomioliză, atunci când este administrată în monoterapie. Trebuie avută în considerare întreruperea temporară a administrării Ezetimib/Atorvastatină

Sandoz la pacienții tratați cu daptomicină, cu excepția cazului în care beneficiile administrării concomitente depășesc riscurile. Consultați informațiile de prescriere ale daptomicinei pentru a obține informații suplimentare despre această interacțiune potențială cu inhibitorii de HMG-COA reductază (de exemplu, atorvastatină și ezetimib/atorvastatină) și pentru recomandări suplimentare legate de monitorizare (vezi pct. 4.5.).

Enzime hepatice

În studiile controlate de administrare concomitentă, la pacienții tratați cu ezetimib și o statină, s-au observat creșteri consecutive ale transaminazelor (≥ 3 ori limita superioară a valorii normale (LSVN) (vezi pct. 4.8).

Testele funcției hepatice trebuie efectuate înainte de începerea tratamentului și periodic după aceea. Pacienții care dezvoltă orice semn sau simptom sugestiv pentru afecțiune hepatică, trebuie să efectueze teste ale funcției hepatice. Pacienții care prezintă valori crescute ale transaminazelor, trebuie monitorizați până când anomalia(iile) se remite(e). Dacă o creștere a transaminazelor de peste 3 ori LSVN persistă, se recomandă reducerea dozei sau întreruperea Ezetimib/Atorvastatină Sandoz.

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz trebuie utilizat cu prudență la pacienții care consumă cantități excesive de alcool etilic și/sau prezintă antecedente de afecțiune hepatică.

Insuficiență hepatică

Ca urmare a efectelor necunoscute ale expunerii crescute la ezetimib, Ezetimib/Atorvastatină Sandoz nu este recomandat 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. Astfel, nu se recomandă administrarea concomitentă de Ezetimib/Atorvastatină Sandoz și fibrați (vezi pct. 4.5).

Ciclosporină

Se recomandă precauție atunci când se inițiază tratamentul cu Ezetimib/Atorvastatină Sandoz pe fondul unui terapii cu ciclosporină. Concentrația plasmatică a ciclosporinei trebuie monitorizată la pacienții tratați concomitent cu Ezetimib/Atorvastatină Sandoz și ciclosporină (vezi pct. 4.5).

Anticoagulante

Dacă Ezetimib/Atorvastatină Sandoz este adăugat la terapia cu warfarină, alt anticoagulant cumarinic sau fluindionă, trebuie monitorizat corespunzător Raportul Internațional Standardizat (INR) (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 infarct sau un accident 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 la înrolarea în studiu. Pentru pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral hemoragic sau infarct lacunar, raportul între riscurile și beneficiile administrării de atorvastatină 80 mg este incert și riscul potențial de accident vascular cerebral hemoragic trebuie analizat cu atenție înainte de inițierea tratamentului (vezi pct 5.1).

Boală pulmonară interstițială

La unele statine au fost raportate cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, mai ales în tratamentele de lungă durată (vezi pct. 4.8). Caracteristicile prezente pot include dispnee, tuse neproductivă

și deteriorare a stării generale de sănătate (oboseală, pierdere 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 că statinele, ca și clasă de medicamente, cresc glicemia și, la anumiți pacienți cu risc crescut de a dezvolta diabet zaharat, pot induce valori hiperglicemice 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 a opri tratamentul cu statine. Pacienții cu risc (glicemia în condiții de repaus alimentar între 5,6 și 6,9 mmol/L, IMC > 30 kg/m², valori crescute ale trigliceridelor, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați atât clinic, cât și biochimic, conform ghidurilor naționale.

Excipienți

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni rare ereditare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz conține 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

Interacțiuni farmacodinamice

Mecanisme multiple pot contribui la interacțiunile potențiale cu inhibitori ai HMG Co-A reductazei. Medicamentele sau produsele pe bază de plante medicinale care inhibă anumite enzime (de exemplu, CYP3A4) și/sau sisteme de transport (de exemplu, OATP1B) pot crește concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și pot conduce la un risc crescut de miopatie/rabdomioliză.

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

Interacțiuni farmacodinamice

Atorvastatina este metabolizată de citocromul P450 3A4 (CYP3A4) și este un substrat al transportorilor hepatici, transportorul organic de anioni polipeptidic 1B1 (OATP1B1) și 1B3 (OATP1B3). Metaboliții atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1. Atorvastatina este, de asemenea, identificată ca substrat al proteinei 1 de rezistență multidrog (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 ai proteinelor transportoare poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de atorvastatină și la creșterea riscului de miopatie. Riscul poate fi, de asemenea, crescut la administrarea concomitentă de Ezetimib/Atorvastatină Sandoz cu alte medicamente care au potențial de a induce miopatie, cum sunt derivații acidului fibric și ezetimib (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

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

Efectele altor medicamente asupra Ezetimib/Atorvastatină Sandoz

Ezetimib

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

Colestiramină: Administrarea concomitentă a colestiraminei scade media ariei de sub curba concentrației plasmatice (ASC) a ezetimibului total (ezetimib + ezetimib glucuronoconjugat) cu aproximativ 55%. Scăderea progresivă a colesterolului lipoproteinic cu densitate scăzută (LDL-colesterol) datorată adăugării de ezetimib la colestiramină poate fi diminuată de către această interacțiune (vezi pct. 4.2).

Ciclosporină: Într-un studiu la opt pacienți la care s-a efectuat un transplant renal, cu clearance al creatininei de >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 cuprins între 2,3 și 7,9) a mediei ASC pentru ezetimib total, comparativ cu lotul de control sănătos, dintr-un alt studiu (n=17), care a utilizat doar ezetimib. Într-un alt studiu, un pacient cu transplant renal, cu insuficiență renală severă, tratat cu ciclosporină și multiple alte medicamente, a prezentat o creștere de 12 ori a expunerii la ezetimib total, comparativ cu grupul de control care a utilizat doar ezetimib. Într-un studiu clinic încrucișat, efectuat pe două perioade de timp, la 12 subiecți sănătoși, administrarea zilnică a 20 mg ezetimib timp de 8 zile concomitent cu o doză unică de 100 mg 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. Un studiu controlat cu privire la efectul administrării concomitente a ezetimibului asupra expunerii la ciclosporină la pacienții cu transplant renal nu a fost realizat. Se recomandă prudență atunci când se inițiază tratamentul cu Ezetimib/Atorvastatină Sandoz pe fondul terapiei cu ciclosporină. Concentrațiile plasmatice de ciclosporină trebuie monitorizate la pacienții cărora li se administrează Ezetimib/Atorvastatină Sandoz concomitent cu 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 Sandoz și fibrați nu este recomandată.

Atorvastatină

Inhibitori CYP3A4: S-a demonstrat că inhibitorii puternici 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 cu inhibitori puternici de CYP3A4 (de exemplu ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, unele medicamente antivirale utilizate în tratamentul infecției cu VHC (de exemplu, elbasvir/grazoprevir) și inhibitori de protează HIV, incluzând ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). În cazurile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu atorvastatină nu poate fi evitată, trebuie luate în considerare doze inițiale și doze maxime mai mici pentru atorvastatină și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a pacienților (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 în cazul utilizării eritromicinei concomitent cu statine. Nu au fost efectuate studii de interacțiune care să evalueze efectele amiodaronei sau ale verapamilului asupra atorvastatinei. Atât amiodarona, cât și verapamilul sunt cunoscute pentru inhibarea activității CYP3A4, iar administrarea concomitentă cu Ezetimib/Atorvastatină Sandoz poate determina o creștere a expunerii la atorvastatină. Astfel, trebuie luată în considerare o doză

maximă mai mică de Ezetimib/Atorvastatină Sandoz și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a pacientului, atunci când se administrează concomitent inhibitori moderați ai CYP3A4. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată după inițiere sau după ajustări ulterioare ale dozei de inhibitor.

Inhibitori ai proteinelor asociate cu rezistența la cancerul mamar (BCRP): Administrarea concomitentă de medicamente care sunt inhibitori ai BCRP (de exemplu elbasvir și grazoprevir) poate conduce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale atorvastatinei și la un risc crescut de apariție a miopatiei; prin urmare, trebuie luată în considerare ajustarea 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 Sandoz nu trebuie să depășească 10/20 mg zilnic 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 a atorvastatinei cu inductori ai citocromului P450 3A4 (de exemplu, efavirenz, rifampicină, sunătoare) poate duce la scăderi variabile ale concentrației plasmatice de atorvastatină. Pe baza mecanismului dublu de interacțiune al rifampicinei (inductor al citocromului P450 3A4 și inhibitor al transportorului de captare hepatocitar OATP1B1), se recomandă administrarea simultană de atorvastatină și rifampicină, deoarece administrarea întârziată a atorvastatinei, după administrarea rifampicinei a fost asociată cu o reducere semnificativă a concentrației plasmatice a atorvastatinei. Efectul rifampicinei asupra concentrațiilor atorvastatinei în hepatocite este totuși necunoscut și dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru evaluarea eficacității.

Inhibitori ai transportorilor: Inhibitorii proteinelor de transport (de exemplu, ciclosporină) pot crește expunerea sistemică la atorvastatină (vezi Tabelul 1). Efectul inhibării transportorilor de captare hepatocitară asupra concentrațiilor de atorvastatină la nivelul hepatocitelor nu este cunoscut. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă reducerea dozei de Ezetimib/Atorvastatină Sandoz și monitorizarea clinică privind eficacitatea (vezi Tabelul 1).

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 de derivați ai acidului fibric și atorvastatină.

Ezetimib: Utilizarea ezetimib 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 atentă a acestor pacienți.

Colestipol: Atunci când s-au administrat concomitent colestipol și atorvastatină, concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și metaboliților săi activi au fost mai mici (concentrația relativă de atorvastatină: 0,74). Cu toate acestea, efectele hipolipemiente au fost mai mari la administrarea concomitentă de colestipol și atorvastatină, comparativ cu administrarea în monoterapie a fiecărui medicament.

Acid fusidic: Riscul apariției miopatiei, incluzând rabdomioliza, poate fi crescut prin utilizarea concomitentă a acidului fusidic administrat sistemic și statine. Mecanismul acestei interacțiuni (fie farmacodinamică, fie farmacocinetică, sau ambele) este încă necunoscut. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele cazuri letale) la pacienții cărora li s-au administrat concomitent aceste medicamente. Dacă este necesar tratamentul cu acid fusidic, tratamentul cu atorvastatină trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic (vezi pct. 4.4.).

Colchicină: Cu toate că nu au fost efectuate studii privind interacțiunea atorvastatinei cu colchicina, au fost raportate cazuri de miopatie după administrarea concomitentă de atorvastatină și colchicină și se recomandă prudență atunci când se prescriu concomitent atorvastatină și colchicină.

Daptomicină: Riscul apariției miopatiei și/sau rabdomiolizei poate fi crescut de administrarea concomitentă a inhibitorilor HMG-CoA reductazei și daptomicină. Trebuie avută în considerare întreruperea temporară a Ezetimib/Atorvastatină Sandoz la pacienții tratați cu daptomicină, cu excepția cazului în care beneficiile administrării concomitente depășesc riscurile (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 Sandoz, se ia în considerare inițierea terapiei cu cea mai mică doză de Ezetimib/Atorvastatină Sandoz, cu creșterea progresivă a dozei până la obținerea efectului clinic dorit, în timp ce se monitorizează pacientul pentru siguranță, fără a se depăși doza zilnică de 10/20 mg. Pentru pacienții aflați în tratament cu Ezetimib/Atorvastatină Sandoz, doza de Ezetimib/Atorvastatină Sandoz nu trebuie să depășească o doză zilnică de 10/20 mg în timpul administrării concomitente cu boceprevir.

Efectele Ezetimib/Atorvastatină Sandoz 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 enzimele citocromului P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 și 3A4 sau de N-acetiltransferază.

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

Atorvastatină

Digoxin: Atunci când au fost administrate concomitent doze repetate de digoxin și atorvastatină 10 mg, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale digoxinului au crescut ușor. Pacienții tratați cu digoxin trebuie monitorizați corespunzător.

Contraceptive orale: Administrarea concomitentă a atorvastatinei cu un contraceptiv oral duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale noretisteronei și ale etinilestradiolului.

Warfarină: Într-un studiu clinic efectuat la pacienți care urmează tratament cronic cu warfarină, administrarea concomitentă de atorvastatină 80 mg zilnic și warfarină a determinat o scădere ușoară cu aproximativ 1,7 secunde a timpului de protrombină în timpul primelor 4 zile de tratament, care a revenit la normal în decurs de 15 zile de tratament cu atorvastatină. Cu toate că au fost raportate doar cazuri foarte rare de interacțiuni semnificative clinic cu anticoagulantele, timpul de protrombină trebuie determinat înainte de începerea tratamentului cu atorvastatină la pacienții cărora li se administrează anticoagulante cumarinice și în mod suficient de frecvent în perioada de început a 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 determinați la intervalele recomandate în mod obișnuit pentru pacienții tratați cu anticoagulante cumarinice. Dacă se modifică doza de atorvastatină sau se întrerupe tratamentul, trebuie repetată aceeași procedură. Tratamentul cu atorvastatină nu a fost asociat cu sângerări sau modificări ale timpului de protrombină la pacienții care nu utilizează anticoagulante.

Tabelul 1: Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra farmacocineticii atorvastatinei

Medicamentul administrat concomitent și schema terapeutică	Atorvastatină		Ezetimib/Atorvastatină Sandoz
	Doza (mg)	Modificarea ASC ^{&}	Recomandare clinică [#]
Tipranavir 500 mg BID (de două ori pe zi)/Ritonavir 200 mg BID (de două ori pe zi), 8 zile (zilele 14 până la 21)	40 mg în ziua 1, 10 mg în ziua 20	↑9,4	În cazurile în care este necesară administrarea concomitentă de Ezetimib/Atorvastatină Sandoz, nu trebuie depășită doza de 10/10 mg Ezetimib/Atorvastatină Sandoz pe zi. Se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Ciclosporină 5,2 mg/kg/zi, doză stabilă	10 mg, OD (o dată pe zi), timp de 28 zile	↑8,7	
Lopinavir 400 mg BID (de două ori pe zi)/Ritonavir 100 mg BID (de două ori pe zi), 14 zile	20 mg, OD (o dată pe zi), timp de 4 zile	↑5,9	În cazurile în care administrarea concomitentă cu Ezetimib/Atorvastatină Sandoz este necesară, se recomandă doze de întreținere mai mici pentru atorvastatină. La doze de Ezetimib/Atorvastatină Sandoz care depășesc 10/20 mg, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Claritromicină 500 mg BID (de două ori pe zi), 9 zile	80 mg, OD (o dată pe zi), timp de 8 zile	↑4,4	
Saquinavir 400 mg BID/Ritonavir 300 mg BID (de două ori pe zi (de la zilele 5-7, crește la 400 mg BID (de două ori pe zi) în ziua 8), zilele 4-18, 30 min după administrarea atorvastatinei	40 mg, OD (o dată pe zi), timp de 4 zile	↑3,9	În cazurile în care administrarea concomitentă cu Ezetimib/Atorvastatină Sandoz este necesară, se recomandă doze de întreținere mai mici pentru Ezetimib/Atorvastatină Sandoz. La doze de Ezetimib/Atorvastatină Sandoz care depășesc 10/40 mg, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Darunavir 300 mg BID (de două ori pe zi)/ Ritonavir 100 mg BID (de două ori pe zi), 9 zile	10 mg, OD (o dată pe zi), timp de 4 zile	↑3,3	
Itraconazol 200 mg OD (o dată pe zi), 4 zile	40 mg, SD (doză unică)	↑3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID (de două ori pe zi)/ Ritonavir 100 mg BID (de două ori pe zi)	10 mg, OD (o dată pe zi), timp de 4 zile	↑2,5	

zi), 14 zile			
Fosamprenavir 1400 mg BID (de două ori pe zi), 14 zile	10 mg, OD (o dată pe zi), timp de 4 zile	↑2,3	
Nelfinavir 1250 mg BID (de două ori pe zi), 14 zile	10 mg, OD (o dată pe zi), timp de 28 zile	↑1,7^	Fără recomandări specifice.
Suc de grepfrut, 240 ml OD (o dată pe zi)*	40 mg, SD (doză unică)	↑37%	Nu este recomandată administrarea concomitentă a Ezetimib/Atorvastatină Sandoz cu cantități mari de suc de grepfrut.
Diltiazem 240 mg OD (o dată pe zi), 28 zile	40 mg, SD (doză unică)	↑51%	După inițierea tratamentului sau după modificarea dozei de diltiazem, se recomandă monitorizarea clinică corespunzătoare a acestor pacienți.
Eritromicină 500 mg QID (de patru ori pe zi), 7 zile	10 mg, SD (doză unică)	↑33%^	Se recomandă doze maxime mai mici și monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Amlodipină 10 mg, SD (doză unică)	80 mg, SD (doză unică)	↑18%	Fără recomandări specifice.
Cimetidină 300 mg QID (de patru ori pe zi), 2 săptămâni	10 mg, OD (o dată pe zi), timp de 2 săptămâni	Mai puțin de 1%	Fără recomandări specifice.
Suspensie antiacidă de hidroxid de magneziu și hidroxid de aluminiu, 30 ml QID (de patru ori pe zi), 2 săptămâni	10 mg, OD (o dată pe zi), timp de 4 săptămâni	↓35%^	Fără recomandări specifice.
Efavirenz 600 mg OD (o dată pe zi), 14 zile	10 mg, timp de 3 zile	↓41%	Fără recomandări specifice.
Rifampicină 600 mg OD (o dată pe zi), 7 zile (administrată concomitent)	40 mg, SD (doză unică)	↑30%	Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă administrarea simultană de Ezetimib/Atorvastatină Sandoz și rifampicină sub monitorizare clinică.
Rifampicină 600 mg OD (o dată pe zi), 5 zile (doze separate)	40 mg, SD (doză unică)	↓80%	
Gemfibrozil 600 mg BID (de două ori pe zi), 7 zile	40 mg, SD (doză unică)	↑35%	Se recomandă o doză inițială mai mică și monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Fenofibrat 160 mg OD (o dată pe zi), 7 zile	40 mg, SD (doză unică)	↑3%	Se recomandă o doză inițială mai mică și monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Boceprevir 800 mg TID (de trei ori pe zi), 7 zile	40 mg, SD (doză unică)	↑2,3	Se recomandă o doză inițială mai mică și monitorizarea

			clinică a acestor pacienți. Doza de Ezetimib/Atorvastatină Sandoz nu trebuie să depășească o doză zilnică de 10/20 mg pe parcursul administrării concomitente cu boceprevir.
Elbasvir 50 mg OD (o dată pe zi)/ Grazoprevir 200 mg OD (o dată pe zi), 13 zile	10 mg SD (doză unică)	↑1,94	Doza de Ezetimib/Atorvastatină Sandoz nu trebuie să depășească o doză zilnică de 10/20 mg în timpul administrării concomitente cu medicamente care conțin elbasvir sau grazoprevir.
Glecaprevir 400 mg OD (o dată pe zi)/ Pibrentasvir 120 mg OD (o dată pe zi), 7 zile	10 mg OD (o dată pe zi), 7 zile	↑8,3	Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin glecaprevir sau pibrentasvir este contraindicată (vezi pct. 4.3).

& Datele exprimate ca modificare de x ori reprezintă un raport simplu între utilizarea de atorvastatină ca terapie concomitentă și în monoterapie (adică de 1 ori = nicio modificare). Datele furnizate ca % modificare reprezintă % diferență față de atorvastatină în monoterapie (adică 0% = nicio modificare).

Vezi pct. 4.4 și 4.5 pentru semnificație clinică.

* Conține una sau mai multe componente care inhibă CYP3A4 și poate 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 orto-hidroxi activ. Cantități mari de suc de grepfrut (peste 1,2 l zilnic timp de 5 zile) au crescut ASC a atorvastatinei de 2,5 ori și ASC al inhibitorilor activi (atorvastatină și metaboliți) ai HMG-CoA reductazei de 1,3 ori.

^ Activitatea totală echivalentă a atorvastatinelor

Creșterea este indicată ca "↑", scăderea ca "↓"

OD = o dată pe zi; SD = 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

Doza de atorvastatină și schema de terapeutică	Medicament administrat concomitent		Ezetimib/Atorvastatină Sandoz
	Medicament/Doză (mg)	Modificarea ASC&	Recomandare clinică
80 mg OD (o dată pe zi), timp de 10 zile	Digoxin 0,25 mg OD (o dată pe zi), 20 zile	↑15%	Pacienții tratați cu digoxin trebuie monitorizați corespunzător.
40 mg OD (o	Contraceptive orale OD (o dată pe		Fără recomandare specifică.

dată pe zi) timp de 22 zile	zi), 2 luni -noretisteronă 1 mg -etinilestradiol 35 µg	↑28% ↑19%	
80 mg OD (o dată pe zi), timp de 15 zile	* Fenazonă, 600 mg SD (doză unică)	↑3%	Fără recomandare specifică.
10 mg, OD (o dată pe zi), timp de 4 zile	Fosamprenavir 1400 mg BID (de două ori pe zi), 14 zile	↓27%	Fără recomandare specifică.

* Reprezintă raportul între tratamente (medicamentul administrat concomitent plus atorvastatină față de atorvastatină în monoterapie).

* Administrarea concomitentă a unor doze repetate de atorvastatină și fenazonă a determinat puține efecte detectabile sau nu a determinat efecte detectabile asupra clearance-ului fenazonei.

Creșterea este indicată ca "↑", scăderea ca "↓"

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

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, în mod obișnuit, întreruperea administrării medicamentelor hipolipemiente în timpul sarcinii ar trebui să aibă un impact redus asupra riscului pe termen lung asociat cu hipercolesterolemia primară.

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea Ezetimib/Atorvastatină Sandoz în timpul sarcinii. Ezetimib/Atorvastatină Sandoz nu trebuie utilizat la femeile gravide, care încearcă să rămână gravide sau la care se suspectează sarcina. Tratamentul cu Ezetimib/Atorvastatină Sandoz trebuie suspendat pe durata sarcinii sau până când se stabilește că femeia nu este gravidă (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină la femelele de șobolan gestante a indicat faptul că a existat o creștere legată de substanța testată a variației scheletice "osificare redusă a sternului" în grupul tratat cu doze mari de ezetimib/atorvastatină. Aceasta poate fi legată de scăderea observată a greutatei corporale fetale. La femelele de iepure gestante s-a observat o incidență scăzută a deformărilor scheletice (segmente ale sternului fuzionate, vertebre caudale fuzionate și variații asimetrice ale segmentelor sternului).

Atorvastatină

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

Ezetimib

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

Alăptarea

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz este contraindicat în timpul alăptării. Din cauza potențialului de reacții adverse grave, femeile tratate cu Ezetimib/Atorvastatină Sandoz nu trebuie să-și alăpteze copiii. Studiile efectuate la șobolani au demonstrat că ezetimib este secretat în laptele matern. La șobolani, concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și metaboliților săi activi sunt similare cu cele din lapte. Nu se cunoaște dacă componentele active ale Ezetimib/Atorvastatină Sandoz sunt secretate în laptele uman. (Vezi pct. 4.3.)

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectele Ezetimib/Atorvastatină Sandoz asupra fertilității la om.

Atorvastatină

În studiile la animale, atorvastatina nu a avut niciun efect asupra fertilității masculilor sau femelelor.

Ezetimib

Ezetimib nu a avut niciun efect asupra fertilității șobolanilor masculi sau femele.

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

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje, trebuie luat în considerare că a fost raportată amețeala.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Combinația ezetimib/atorvastatină (sau administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină echivalent cu ezetimib/atorvastatină) a fost evaluată din punct de vedere al siguranței la peste 2400 pacienți în 7 studii clinice.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în studiile clinice cu ezetimib/atorvastatină (sau administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină echivalent cu ezetimib/atorvastatină) sau ezetimib sau atorvastatină sau raportate după punerea pe piață a medicamentelor care conțin ezetimib/atorvastatină sau ezetimib sau atorvastatină sunt enumerate în Tabelul 3. Aceste reacții sunt prezentate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3

Reacții adverse

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Frecvență	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, erupție cutanată tranzitorie 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; parestezie
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
Necunoscute	hipertensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	dispnee
Cu frecvență necunoscută	tuse; durere faringolaringiană; epistaxis
Tulburări gastrointestinale	
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 accelerat; gastrită; greață; disconfort la nivelul stomacului
Cu frecvență necunoscută	pancreatită; boala de reflux gastroesofagian; eructații; vărsături; xerostomie
Tulburări hepatobiliare	
Cu frecvență necunoscută	hepatită; litiază biliară; colecistită; colestază; insuficiență hepatică letală și non-letală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	acnee; urticarie

Cu frecvență necunoscută	alopecie; erupție cutanată; prurit; eritem polimorf; angioedem; dermatită buloasă, inclusiv 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
Cu frecvență necunoscută	miopatie/rabdomioliză; ruptură musculară; tendinopatie, uneori complicată de ruptură; dureri la nivelul gâtului; tumefiere a articulațiilor; miozită; sindrom asemănător lupusului; 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 general de rău; edem
Cu frecvență necunoscută	dureri toracice; durere; edem periferic; febră
Investigații	
Mai puțin frecvente	valori serice crescute ale ALT și/sau AST; valori crescute ale fosfatazei alcaline; creștere a valorii creatinfosfokinazei sanguine (CPK); valori crescute ale gama-glutamyltransferazei; valori crescute ale enzimelor hepatice; valori anormale ale testelor funcției hepatice; creștere în greutate
Cu frecvență necunoscută	rezultat pozitiv pentru globule albe în urină

Valori de laborator

În studiile clinice controlate, incidența creșterilor semnificative clinic ale valorilor serice ale transaminazelor (ALT și/sau AST $\geq 3 \times$ LSVN, 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 valorile inițiale spontan sau după întreruperea tratamentului. (Vezi pct. 4.4.)

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru unele statine:

- disfuncție sexuală
- cazuri excepționale de pneumopatie interstițială, în special în tratamentul de lungă durată (vezi pct. 4.4)
- diabet zaharat: frecvența depinde de prezența sau absența factorilor de risc (glicemia după repaus alimentar $\geq 5,6$ mmol/l, indice de masă corporală (IMC) >30 kg/m², valoare crescută a trigliceridelor, hipertensiune arterială în antecedente).

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:

Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, trebuie instituite măsuri simptomatice și de susținere a funcțiilor vitale. 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 14 zile sau 40 mg/zi la 18 pacienți cu hipercolesterolemie primară timp de 56 de zile a fost în general bine tolerată. Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj; majoritatea nu au fost asociate cu reacții adverse. Reacțiile 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 șobolan și șoarece și de 3000 mg/kg la câine.

Atorvastatină

Din cauza legării în proporție mare 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: medicamente hipolipemiante, inhibitori ai HMG-CoA reductazei asociați cu alte medicamente hipolipemiante, codul ATC: C10BA05.

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz (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 acțiune

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz

Colesterolul plasmatic este derivat din absorbția intestinală și sinteza endogenă. Ezetimib/Atorvastatină Sandoz conține ezetimib și atorvastatină, doi compuși hipolipemianți cu mecanisme complementare de acțiune. Ezetimib/Atorvastatină Sandoz reduce colesterolul total crescut (total-C), LDL-C, apolipoproteina B (Apo B), trigliceridele (TG) și colesterolul lipoproteinic cu densitate non-crescută (non-HDL-C) și crește colesterolul lipoproteinic cu densitate mare (HDL-C) prin inhibarea dublă a absorbției și sintezei colesterolului.

Ezetimib

Ezetimib este inclus într-o nouă clasă de compuși hipolipidemianți, care inhibă selectiv absorbția intestinală a colesterolului și sterolilor vegetali aferenți. Ezetimib este activ pe cale orală și are un mecanism de acțiune care diferă de cel al altor clase de compuși care reduc valoarea colesterolului (de exemplu, statine, chelatori ai acidului biliar [rășini], derivați ai acidului fibric și stanoli vegetali). 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 scăderea aportului de colesterol intestinal către ficat; statinele reduc sinteza colesterolului la nivel hepatic și împreună aceste mecanisme distincte oferă o reducere complementară a colesterolului. Într-un studiu clinic, cu durata de 2 săptămâni, la 18 pacienți cu hipercolesterolemie, ezetimib a inhibat absorbția colesterolului intestinal 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 a vitaminelor liposolubile A și D.

Atorvastatină

Prin comparație, atorvastatina este un inhibitor selectiv, competitiv al biosintezei hepatice a colesterolului. Inhibă HMG-CoA reductaza, enzima responsabilă de limitarea vitezei de transformare a 3-hidroxi-3-metilglutaril-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 mică (VLDL), așa-numite proteine de transport. Aceste proteine de transport sunt eliberate în plasmă pentru a fi distribuite către țesuturile periferice. Lipoproteinele cu densitate mică (LDL) se formează din VLDL și sunt catabolizate în principal prin intermediul receptorului cu afinitate mare pentru LDL.

Atorvastatina scade concentrațiile plasmatice de colesterol și lipoproteinele serice prin inhibarea biosintezei colesterolului la nivelul ficatului și crește numărul receptorilor LDL hepatici de la suprafața celulelor pentru creșterea captării și catabolizării LDL.

Atorvastatina reduce sinteza 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 eficientă în reducerea LDL-colesterolului la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă, o populație care de obicei nu răspunde la medicamentele hipolipemice.

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

Prin urmare, medicamentul combinat scade valorile crescute de colesterol total (C-total), LDL-colesterol, apolipoproteină B (Apo B), trigliceride (TG) și de colesterol lipoproteinic cu densitate mică (non-HDL-C) și crește colesterolul lipoproteinic cu densitate mare (HDL-C) prin dubla inhibare a absorbției și sintezei colesterolului.

Eficacitate clinică

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

Hipercolesterolemie primară

Într-un studiu controlat cu placebo, 628 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 simultan în concentrații echivalente cu cele din combinația 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 / atorvastatina a scăzut 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

(Modificarea medie procentuală la 12 săptămâni, față de valoarea inițială fără tratament)

Tratament (Doza zilnică)	N	Total-C	LDL-C	Apo B	TG ^a	HDL-C	Non-HDL-C
Datele cumulate (Toate dozele de ezetimib/atorvastatină) ^c	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Datele 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 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 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, modificarea procentuală mediană față de momentul inițial

b Valoare inițială - fără medicamente hipolipemiente

c Ezetimib/atorvastatină doze cumulate (10/10-10/80 mg) au redus semnificativ C total, LDL-C, Apo B, TG, non-HDL-C și au crescut semnificativ HDL-C, comparativ cu toate dozele de atorvastatină cumulate (10-80 mg).

Într-un studiu controlat privind titrarea dozelor de atorvastatină față de adăugarea ezetimibului la atorvastatină la pacienții cu hipercolesterolemie (studiul TEMPO), la 184 de pacienți cu o valoare a LDL-C $\geq 2,6$ mmol/l și $\leq 4,1$ mmol/l și cu risc moderat crescut de BC s-a administrat atorvastatină 20 mg timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de randomizare. Pacienții care nu au atins valoarea LDL-C $< 2,6$ mmol/l au fost randomizați pentru a li se administra concomitent ezetimib și atorvastatină (echivalent cu ezetimib/atorvastatină 10/20) sau atorvastatină 40 mg timp de 6 săptămâni.

Ezetimib / atorvastatină 10/20 a fost semnificativ mai eficace decât dublarea dozei de atorvastatină la 40 mg în reducerea suplimentară a valorii 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 tratați cu ezetimib /

atorvastatină 10/20 au atins LDL-C <2,6 mmol/l, comparativ cu cei tratați cu atorvastatină 40 mg, 84% față de 49%.

Într-un studiu 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 pacienți cu risc cardiovascular crescut, cu valori ale LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l și $\leq 4,1$ mmol/l s-a administrat atorvastatină 40 mg timp de minimum 4 săptămâni, înainte de randomizare. Pacienții care nu au atins valoarea LDL-C <1,8 mmol/l au fost randomizați pentru a li se administra fie concomitent ezetimib și atorvastatină (echivalent cu ezetimib/atorvastatină 10/40), fie atorvastatină 80 mg timp de 6 săptămâni.

Ezetimib/atorvastatină 10/40 a fost semnificativ mai eficace decât dublarea dozei de atorvastatină la 80 mg în reducerea suplimentară a valorii 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 tratați cu ezetimib/atorvastatină 10/40 au atins LDL-C <1,8 mmol/l, comparativ cu cei tratați cu atorvastatină 80 mg, 74% față de 32%.

Într-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 8 săptămâni, 308 pacienți cu hipercolesterolemie cărora li s-a administrat atorvastatină și nu au atins obiectivul LDL-C al Programului Național de Educație pentru Colesterol (NCEP) (obiectiv LDL-C bazat pe statusul inițial de risc LDL-C și CHD) au fost randomizați pentru a li se administra fie ezetimib 10 mg, fie placebo, în plus față de tratamentul continuu cu atorvastatină.

În rândul pacienților care nu au atins obiectivul LDL-C la momentul inițial (~83%), semnificativ mai mulți pacienți cărora li s-a administrat ezetimib concomitent cu atorvastatină și-au atins obiectivul LDL-C, comparativ 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, de asemenea, semnificativ C total, Apo B și TG, comparativ cu placebo adăugat la tratamentul cu atorvastatină.

Într-un studiu controlat, cu durata de 12 săptămâni, în 2 faze, 1539 pacienți cu risc cardiovascular crescut, cu o valoare a LDL-C cuprinsă între 2,6 și 4,1 mmol/l, tratați zilnic cu atorvastatină 10 mg au fost randomizați pentru a li se administra: atorvastatină 20 mg, rosuvastatină 10 mg sau ezetimib/atorvastatină 10/10. După 6 săptămâni de tratament (faza I), pacienții tratați cu atorvastatină 20 mg și care nu au reușit să atingă o valoare LDL-C <2,6 mmol/l au fost trecuți fie la atorvastatină 40 mg, fie la ezetimib/atorvastatină 10/20 timp de 6 săptămâni (faza II), iar pacienții similari tratați cu rosuvastatină 10 mg în timpul fazei I au fost trecuți fie la rosuvastatină 20 mg, fie la ezetimib/atorvastatină 10/20. Reducerile LDL-C și comparațiile între 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 la administrarea de atorvastatină 10 mg zilnic la momentul inițial

Tratament	N	Modificarea procentuală față de momentul inițial [†]					
		C Total	LDL-C	Apo B	TG [‡]	HDL-C	Non-HDL-C
Faza I							
Trecere 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							
Trecere 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	-3.8 ^p	-6.9 ^p	-5.4	-3.1	+1.7	-5.8 ^p
Trecere 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	-4.5 ^p	-7.5 ^p	-4.1 ^p	-3.2 [§]	+0.8	-6.4 ^p

* Administrat concomitentă de ezetimib și atorvastatină în doze echivalente cu ezetimib/atorvastatină 10/10 sau ezetimib/atorvastatină 10/20

† Estimări M (pe baza metodei Huber; Î 95% și valoarea p au fost obținute prin ajustarea unui model robust de regresie cu termenii de tratament și valoarea inițială)

‡ Modificările procentuale medii geometrice față de momentul inițial 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 (media geometrică – 1) înmulțită cu 100

§ p<0,001 comparativ cu ezetimib/atorvastatină 10/10

¶ p<0,01 comparativ cu ezetimib/atorvastatină 10/10

p<0,05 comparativ cu ezetimib/atorvastatină 10/10

p p<0,001 comparativ cu ezetimib/atorvastatină 10/20

β p<0,05 comparativ cu ezetimib/atorvastatină 10/20

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

Într-un studiu controlat cu placebo, studiul privind reducerea 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 timpul fazei acute, după internarea în spital și a durat 16 săptămâni. Atorvastatina 80 mg pe zi a determinat o reducere cu 16% (p=0,048) a riscului pentru criteriul final de evaluare principal combinat : deces de orice cauză, IM non-letal, stop cardiac resuscitat sau angină pectorală cu semne de ischemie miocardică care necesită spitalizare. Aceasta s-a datorat în principal unei reduceri cu 26% a respitalizării pentru angina pectorală cu dovezi de ischemie miocardică (p=0,018).

Ezetimib/atorvastatina conține atorvastatină. Într-un studiu controlat cu placebo, studiul anglo-scandinav privind efectele cardiace – ramura hipolipemiantă (ASCOT-LLA), efectul atorvastatinei 10 mg asupra BC letale și non-letale a fost evaluat la 10305 pacienți hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 40 și 80 de ani, cu valori ale C total ≤6,5 mmol/l și cel puțin trei factori de risc cardiovascular. Pacienții au fost urmăriți pentru o durată mediană de 3,3 ani. Atorvastatina 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%); și evenimente coronariene totale cu 29% (reducerea riscului absolut = 1,4%).

Într-un studiu controlat cu placebo, studiul privind diabetul efectuat cu atorvastatină în regim de colaborare (CARDS), efectul atorvastatinei 10 mg asupra obiectivelor finale ale bolilor 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 urmăriți pentru o durată mediană de 3,9 ani.

Atorvastatina 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 cu ezetimib/simvastatină, multicentric, randomizat, dublu-orb, cu control activ, 18144 pacienți s-au înrolat în decurs de 10 zile de la spitalizare pentru sindrom coronarian acut (SCA; fie infarct miocardic acut [IM], fie angină pectorală instabilă [API]). Toți pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra fie ezetimib/simvastatină 10/40 mg (n=9067), fie simvastatină 40 mg (n=9077) și urmăriți pentru o perioadă mediană de 6,0 ani.

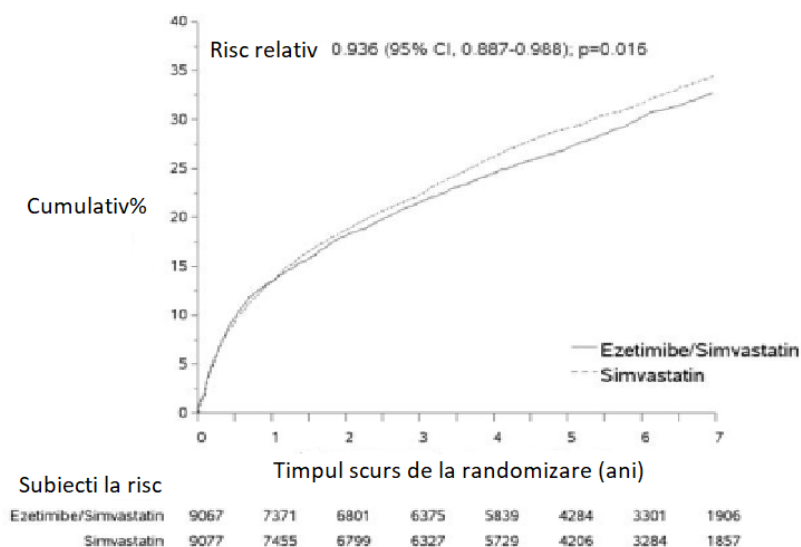
Pacienții au avut o vârstă medie de 63,6 ani; 76% au fost bărbați, 84% au fost caucazieni și 27% aveau diabet. Valoarea medie a LDL-C la momentul evenimentului de calificare din studiu a fost de 80 mg/dl (2,1 mmol/l) pentru cei cărora li s-a administrat terapie hipolipemiantă (n=6390) și 101 mg/dl (2,6 mmol/l) pentru cei care nu urmau anterior tratament hipolipemiant (n=11594). Înainte de spitalizarea pentru evenimentul SCA calificant, 34% dintre pacienți urmau tratament cu statine. La un an, LDL-C medie 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 un criteriu compus, constând în deces de cauză cardiovasculară, evenimente coronariene majore (ECM; definite ca infarct miocardic non-letal, angină instabilă documentată care a necesitat spitalizare sau orice procedură de revascularizare coronariană care apare la cel puțin 30 de zile după alocarea randomizată a tratamentului) și accident vascular cerebral non-letal. Studiul a demonstrat că tratamentul cu ezetimib/simvastatină a oferit beneficii incrementale în reducerea criteriului final principal compus de deces de cauză cardiovasculară, ECM și accident vascular cerebral non-letal, comparativ cu simvastatina în monoterapie (reducerea riscului relativ de 6,4%, $p=0,016$). Criteriul final principal de evaluare a fost atins la 2572 din 9067 pacienți (rata Kaplan-Meier [KM] la 7 ani 32,72%) din grupul tratat cu ezetimib/simvastatină și la 2742 din 9077 pacienți (rata KM la 7 ani 34,67%) în grupul tratat cu simvastatină în monoterapie. (Vezi Figura 1 și Tabelul 6.) Este de așteptat ca acest beneficiu incremental să fie similar cu 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 creștere mică, nesemnificativă, a incidenței accidentului vascular cerebral hemoragic 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 cu rezultate pe termen lung nu a fost evaluat.

Efectul tratamentului cu ezetimib/simvastatină a fost, în general, în concordanță cu rezultatele globale din mai multe subgrupuri, incluzând sexul, vârsta, rasa, antecedentele medicale de diabet zaharat, valorile inițiale ale lipidelor, tratamentul anterior cu statine, accidentul vascular cerebral anterior și hipertensiunea arterială.

Figura 1: Efectul ezetimib/simvastatină asupra criteriului final principal compus din deces cardiovascular, eveniment coronarian major sau accident vascular cerebral non-letal



Tabelul 6

Evenimente cardiovasculare majore pe grupuri de tratament la toți pacienții randomizați în studiul IMPROVE-IT

Rezultat	Ezetimib/ Simvastatină 10/40 mg* (N=9067)		Simvastatină 40 mg [†] (N=9077)		Risc relativ (ÎÎ 95%)	valoare p
	n	K-M % [‡]	n	K-M % [‡]		
Criteriul final principal compus de evaluare a eficacității						
(deces CV, evenimente coronariene majore și accident vascular cerebral non-letal)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Componentele criteriului principal final compus și criteriile finale de evaluare a eficacității selectate (primele apariții ale unui anumit eveniment 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%	1083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Angină pectorală instabilă care necesită spitalizare	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Revascularizare coronariană după 30 de zile	1690	21,84%	1793	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

* la 6% s-au administrat treptat doze crescătoare până la doza de ezetimib/simvastatină 10/80 mg.

† la 27% s-au administrat treptat doze crescătoare până la doza de simvastatină 80 mg.

‡ Estimarea Kaplan-Meier la 7 ani.

Hipercolesterolemie familială homozigotă (HFHo)

A fost efectuat un studiu dublu-orb, randomizat, cu durată de 12 săptămâni, la pacienți cu diagnostic clinic și/sau genotipic de HFHo. Datele au fost analizate de la un subgrup de pacienți (n=36) tratați cu atorvastatină 40 mg la momentul inițial. Creșterea dozei de atorvastatină de la 40 la 80 mg (n = 12) a determinat o reducere a LDL-C de 2%, față de valoarea inițială determinată în cazul 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 hiperlipidemie mixte (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Combinația ezetimib/atorvastatină s-a dovedit a fi bioechivalentă cu administrarea concomitentă a dozelor corespunzătoare de comprimate de ezetimib și atorvastatină.

Absorbție

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz

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

Ezetimib

După administrarea orală, ezetimibul este absorbit rapid și conjugat în proporție semnificativă la un glucuronoconjugat fenolic activ farmacologic (ezetimib-glucuronoconjugat). Media concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) se atinge în decurs de 1 până la 2 ore pentru ezetimib-glucuronoconjugat și în decurs de 4 până la 12 ore pentru ezetimib. Biodisponibilitatea absolută a ezetimib nu poate fi determinată, deoarece compusul este practic insolubil în mediu apos adecvat forme injectabile.

Administrarea concomitentă cu alimente (mese bogate în grăsimi sau fără grăsimi) nu a avut nici un efect asupra biodisponibilității orale a ezetimib, atunci când a fost administrat sub formă de comprimate de 10 mg.

Atorvastatină

Atorvastatina este rapid absorbită după administrare orală; concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) apar în decurs de 1-2 ore. Gradul de absorbție crește proporțional cu doza de atorvastatină. După administrare pe

cale orală, comprimatele de atorvastatină prezintă o biodisponibilitate de 95% până la 99%, comparativ cu soluția orală. Biodisponibilitatea absolută a atorvastatinei este de aproximativ 12% , iar disponibilitatea sistemică a activității inhibitorii a HMG-CoA reductazei este de aproximativ 30%. Disponibilitatea sistemică mică este atribuită clearance-ului pre-sistemic la nivelul mucoasei gastro-intestinale și/sau metabolizării la nivelul primului pasaj hepatic.

Distribuție

Ezetimib

La om, ezetimib și ezetimib-glucuronoconjugat se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 99,7% și, respectiv, 88 până la 92%.

Atorvastatină

Volumul mediu de distribuție al atorvastatinei este de aproximativ 381 l. Atorvastatina se leagă de proteinele plasmatică în proporție de $\geq 98\%$.

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). Ezetimibul și ezetimib-glucuronoconjugat sunt compușii principali derivați din medicament detectați în plasmă, constituind aproximativ 10 până la 20% și respectiv 80 până la 90% din cantitatea totală de medicament din plasmă. Atât ezetimib, cât și ezetimib-glucuronoconjugat sunt eliminați lent din plasmă, dovedind existența unui circuit entero-hepatic semnificativ. Timpul de înjumătățire plasmatică pentru ezetimib și ezetimib-glucuronoconjugat este de aproximativ 22 de ore.

Atorvastatină

Atorvastatina este metabolizată prin intermediul citocromului P450 3A4 la derivați orto- și para-hidroxilați și diferiți metaboliți de beta-oxidare. Pe lângă alte căi de metabolizare, acești produși sunt metabolizați mai departe prin glucuronoconjugare. *In vitro*, inhibarea HMG-CoA-reductazei de către metaboliți orto- și para-hidroxilați este echivalentă cu cea a atorvastatinei. Aproximativ 70% din activitatea inhibitorie a HMG-CoA reductazei la nivel circulator este atribuită metaboliților activi.

Eliminare

Ezetimib

La om, după administrarea orală de ezetimib ^{14}C (20 mg), cantitatea totală de ezetimib determinată a reprezentat aproximativ 93% din radioactivitatea totală plasmatică. Aproximativ 78% și 11% din radioactivitatea administrată s-a regăsit în materiile fecale și, respectiv, urină, pe o perioadă de recoltare de 10 zile. După 48 de ore, nu au existat valori de radioactivitate în plasmă.

Atorvastatină

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 pentru transportorii de eflux, proteina 1 asociată cu rezistența la medicamente multiple (MDR1) și pentru proteina asociată cu rezistența la cancerul mamar (BCRP), care poate limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei. Atorvastatina se elimină în principal pe cale biliară, după metabolizare hepatică și/sau extrahepatică. Cu toate acestea, medicamentul nu pare a fi suspus unei reabsorbții enterohepatice semnificative. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică a atorvastatinei la om este de aproximativ 14 ore. Timpul de înjumătățire

plasmatică al activității inhibitorii a HMG-CoA-reductazei este de aproximativ 20-30 de ore, datorită contribuției metaboliților activi.

Copii și adolescenți

Ezetimib

Farmacocinetica ezetimib este similară la copii ≥ 6 ani și adulți. Nu sunt disponibile date farmacocinetice la copii și adolescenți cu vârsta < 6 ani. Experiența clinică la copii și adolescenți include pacienți cu HFHo, HFHe sau sitosterolemie.

Atorvastatină

Într-un studiu deschis, cu durată 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 (cu vârsta ≥ 65 ani) față de tineri (cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 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 pacienții vârstnici sănătoși, față de adulții mai tineri, dar efectul asupra lipidelor a fost comparabil cu cel observat la pacienții mai tineri.

Insuficiență hepatică

Ezetimib

După o doză unică de 10 mg de ezetimib, 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 cu durată de 14 zile, cu administrare de doze repetate (10 mg/zi) la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) ASC medie pentru ezetimib total a crescut de aproximativ 4 ori în Ziua 1 și Ziua 14, comparativ cu subiecții sănătoși. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Din cauza efectelor necunoscute ale expunerii crescute la ezetimib în cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scor Child-Pugh > 9), ezetimib nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct.4.2 și 4.4).

Atorvastatină

Concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și metaboliților 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 (clasa B în clasificarea Childs-Pugh).

Insuficiență renală

Ezetimib

După o doză unică de 10 mg de ezetimib administrată pacienților cu insuficiență renală severă (n=8, clearance mediu al creatininei ≤ 30 ml/min/1,73 m²) ASC medie a ezetimibului total a crescut de aproximativ 1,5 ori, comparativ cu subiecții sănătoși (n=9).

Un alt pacient din acest studiu (post transplant renal și tratat cu mai multe medicamente, inclusiv ciclosporină) a prezentat o expunere de 12 ori mai mare la ezetimibul total.

Atorvastatină

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

Sex

Ezetimib

Concentrațiile plasmatice pentru ezetimibul total sunt ușor mai crescute la femei (cu aproximativ 20%) față de bărbați. Scăderea LDL-colesterolului și profilul de siguranță sunt comparabile între femeile și bărbații tratați cu ezetimib.

Atorvastatină

Concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și metabolizilor săi activi diferă la femei față de bărbați (femei: aproximativ cu 20% mai mari pentru C_{max} și aproximativ cu 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 concentrației 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 la atorvastatină (ASC) de 2,4 ori mai mare, față de indivizii fără acest genotip variant (c.521TT). De asemenea, la acești pacienți este posibilă o insuficiență genetică a captării hepatice pentru atorvastatină. Consecințele posibile privind eficacitatea nu sunt cunoscute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz

În studiile de trei luni privind administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină la șobolani și câini, efectele toxice observate au fost în principal cele asociate în mod obișnuit cu statinele. Rezultatele histopatologice asemănătoare statinelor au fost limitate la ficat. Unele dintre efectele toxice au fost mai pronunțate decât cele observate în timpul monoterapiei cu statine. Aceasta este atribuită 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 greutateii 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 singur sau concomitent cu atorvastatina, nu a prezentat potențial genotoxic.

Ezetimib

Studiile la animale asupra toxicității cronice a ezetimibului nu au identificat niciun organ țintă pentru efecte toxice. La câinii tratați timp de patru săptămâni cu ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/zi) concentrația colesterolului în bila din canalul cistic a crescut cu un indice cuprins între 2,5 și 3,5. Cu toate acestea, într-un studiu de un an, la câinii cărora li s-au administrat doze de până la 300 mg/kg/zi nu s-a observat creșterea incidenței litiazei biliare sau alte efecte hepato-biliare. Semnificația acestor informații pentru om nu este cunoscută. Un risc litogen asociat cu administrarea în scop terapeutic a ezetimibului nu poate fi exclus. Testele pe termen lung asupra carcinogenității ezetimibului au fost negative. Ezetimib nu a avut efect asupra fertilității la masculii sau femelele de șobolan și nici nu s-a demonstrat că prezintă efect teratogen la șobolan sau iepure; de asemenea nu a afectat dezvoltarea prenatală sau postnatală. Ezetimib a traversat bariera feto-placentară la femelele de șobolan și iepure gestante cărora li s-au administrat doze repetate de 1000 mg/kg și zi.

Atorvastatină

În cadrul a 4 teste *in vitro* și un test *in vivo*, atorvastatina nu a prezentat potențial mutagen sau clastogen. Atorvastatina nu s-a dovedit a fi carcinogenă la șobolan, dar la șoarece, dozele mari (care au determinat ASC_{0-24h} de 6-11 ori mai mare decât cea atinsă la om la doza maximă recomandată) au determinat adenoame hepatocelulare la masculi și carcinoame hepatocelulare la femele. Există dovezi din studiile experimentale efectuate la animale conform cărora, inhibitorii de HMG-CoA-reductază pot afecta dezvoltarea embrionilor sau fetoșilor. La șobolan, iepure și câine, atorvastatina nu a avut niciun efect asupra fertilității și nu a avut efect teratogen; cu toate acestea, la doze toxice materne s-a observat toxicitate fetală la șobolan și iepure. Dezvoltarea puilor de șobolan a fost întârziată, iar supraviețuirea post-natală a fost redusă în cazul expunerii femelelor la doze mari de atorvastatină. A fost dovedită existența transferului feto-placentar la șobolan. La șobolan, concentrațiile plasmatice de atorvastatină sunt similare cu cele din lapte. Nu se cunoaște dacă atorvastatina sau metaboliții săi activi se excretă în laptele matern.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină 101 (E 460)

Manitol (E 421)

Carbonat de calciu (E 170)

Croscarmeloză sodică (E 468)

Hidroxipropilceluloză (E 463)

Polisorbat 80 (E 433)

Oxid galben de fer (E 172)

Stearat de magneziu (E 470b)

Povidonă K29/32 (E 1201)

Laurilsulfat de sodiu (E 487)

Film Ezetimib/Atorvastatină Sandoz 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg - Opadry White OY-L-28900
constând în:

Lactoză monohidrat

Hipromeloză 2910 (E 464)

Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 4000 (E 1521)

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz 10 mg/80 mg - DrCoat FCU constând în:

Hipromeloză 2910
Dioxid de titan (E 171)
Talc (E 553b)
Macrogol 400
Oxid galben de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg comprimate filmate
Blistere din OPA-Al-PVC/Al care conțin 30, 90 și 100 comprimate filmate.
Blistere perforate cu doze unitare din OPA-Al-PVC/Al care conțin 30 × 1, 90 × 1 și 100 × 1 comprimate filmate.

Ezetimib/Atorvastatină Sandoz 10 mg/80 mg comprimate filmate
Blistere din OPA-Al-PVC/Al, conținând 30 comprimate filmate, ambalaj multiplu conținând 90 comprimate filmate (2 cutii a câte 45) și ambalaj multiplu conținând 100 comprimate filmate (2 cutii a câte 50).
Blistere perforate cu doze unitare din OPA-Al-PVC/Al, conținând 30 x1 comprimate filmate, ambalaj multiplu conținând 90 x 1 comprimate filmate (2 cutii a câte 45 x 1) și ambalaj multiplu conținând 100 x 1 comprimate filmate (2 cutii a câte 50 x 1).

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

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.
Calea Floreasca, nr. 169A
Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459 București,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15546/2024/01-06

15547/2024/01-06

15548/2024/01-06

15549/2024/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare: Iulie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2024