

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories 10 mg/10 mg comprimate filmate
Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories 10 mg/20 mg comprimate filmate
Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories 10 mg/40 mg comprimate filmate
Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories 10 mg/80 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat de 10 mg / 10 mg conține ezetimib 10 mg și atorvastatină calcică trihidrat, echivalent cu atorvastatină 10 mg.

Fiecare comprimat filmat de 10 mg/20 mg conține ezetimib 10 mg și atorvastatină calcică trihidrat, echivalent cu atorvastatină 20 mg.

Fiecare comprimat filmat de 10 mg/40 mg conține ezetimib 10 mg și atorvastatină calcică trihidrat, echivalent cu atorvastatină 40 mg.

Fiecare comprimat filmat de 10 mg/80 mg conține ezetimib 10 mg și atorvastatină calcică trihidrat, echivalent cu atorvastatină 80 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat de 10 mg/10 mg conține lactoză 152 mg (sub formă de monohidrat).

Fiecare comprimat filmat de 10 mg/20 mg conține lactoză 175,8 mg (sub formă de monohidrat).

Fiecare comprimat filmat de 10 mg/40 mg conține lactoză 224,2 mg (sub formă de monohidrat).

Fiecare comprimat filmat de 10 mg/80 mg conține lactoză 320,2 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate de 10 mg/10 mg: Comprimat filmat, de culoare roz, oval (aproximativ 12,7 mm x 6,8 mm), marcat cu „V1” pe una din fețe.

Comprimate de 10 mg/20 mg: Comprimat filmat, de culoare roz, oval (aproximativ 14,2 mm x 7,2 mm), marcat cu „V2” pe una din fețe.

Comprimate de 10 mg/40 mg: Comprimat filmat, de culoare roz, oval (aproximativ 15,6 mm x 8,2 mm).

Comprimate de 10 mg/80 mg: Comprimat filmat, de culoare roz, în formă de capsulă (aproximativ 19,7 mm x 9,6 mm), marcat cu „VII” pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenirea evenimentelor cardiovasculare

Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories este indicat pentru reducerea riscului de evenimente

cardiovasculare (vezi pct. 5.1) la pacienții cu boală coronariană (BC) și istoric de sindrom coronarian acut (SCA), care au fost sau nu tratați anterior cu o statină.

Hipercolesterolemie

Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories este indicat ca tratament adjuvant la dietă pentru utilizare la adulții cu hipercolesterolemie primară (heterozigotă familială și non-familială) sau hiperlipidemie mixtă pentru care administrarea unui medicament în asociere este adecvată.

- pacienți la care nu s-a obținut control terapeutic adecvat numai cu statină
- pacienți care au fost tratați deja cu o statină și ezetimib

Hipercolesterolemie familială homozigotă (HoFH)

Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories este indicat ca tratament adjuvant la dietă pentru utilizare la adulții cu HoFH. Pacienții pot primi de asemenea și tratamente adjuvante (de exemplu, lipoproteine cu densitate scăzută [LDL] prin afereză).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

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

Dozele de Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories variază între 10 mg/10 mg/zi până la 10 mg/80 mg/zi. Doza obișnuită este de 10 mg/10 mg o dată pe zi. La inițierea tratamentului sau la ajustarea dozei trebuie luate în considerare nivelul colesterolului lipoproteic cu densitate scăzută (LDL-C) al pacientului, starea de risc pentru boală coronariană și răspunsul la terapia actuală de scădere a colesterolului.

Doza de Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories trebuie individualizată pe baza eficacității cunoscute a diferitelor concentrații de doză de Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories (vezi pct. 5.1, Tabelul 4) și a răspunsului la tratamentul hipocolesterolemiant actual. Ajustarea dozei trebuie făcută la intervale de 4 săptămâni sau mai mult.

Hipercolesterolemie familială homozigotă

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

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Administrarea dozei de Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories trebuie să aibă loc fie cu ≥ 2 ore înainte, fie cu ≥ 4 ore după administrarea unui sechestrant al acizilor biliari.

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

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

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

Insuficiență hepatică

Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2). Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories este contraindicat la pacienții cu boală hepatică activă

(vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

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

Mod de administrare

Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories este pentru administrare orală. Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories poate fi administrat ca 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.

Terapia cu Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories este contraindicată în timpul sarcinii și alăptării, precum și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate (vezi pct. 4.6).

Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories este contraindicat la pacienții cu boală hepatică activă sau creșteri persistente inexplicabile ale transaminazelor serice care depășesc de 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN).

Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories este contraindicat la pacienții tratați pentru hepatita C cu medicamente antivirale precum glecaprevir/pibrentasvir.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Miopatie/rabdomioliză

În experiența după punerea pe piață cu ezetimib, au fost raportate cazuri de miopatie și rabdomioliză. Majoritatea pacienților care au dezvoltat rabdomioliză luau o statină concomitent cu ezetimib. Cu toate acestea, rabdomioliza a fost raportată foarte rar în cazul monoterapiei cu ezetimib și foarte rar în cazul adăugării de ezetimib la alte medicamente cunoscute pentru risc crescut de rabdomioliză.

Riscul de miopatie, care include rabdomioliză, poate fi crescut prin administrarea concomitentă de inhibitori ai HMG-CoA reductazei (de exemplu, atorvastatină) și daptomicină (vezi pct. 4.5). Trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories la pacienții în tratament cu daptomicină, cu excepția cazului în care beneficiile administrării concomitente depășesc riscul. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, nivelurile CK trebuie măsurate de 2-3 ori pe săptămână, iar pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru orice semne sau simptome care ar putea reprezenta miopatie.

Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories conține atorvastatină. La fel ca alți inhibitori ai HMG-CoA reductazei, atorvastatina poate, în situații rare, să afecteze musculatura scheletică și să determine mialgie, miozită și miopatie care pot evolua spre rabdomioliză, o afecțiune care poate pune viața în pericol, caracterizată prin valori marcat crescute ale creatin-fosfokinazei (CPK) (>10 ori LSVN), mioglobinemie și mioglobinurie, care pot duce la insuficiență renală.

Înainte de tratament

Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories trebuie prescris cu prudență la pacienții care au factori predispozanți pentru rabdomioliză. Nivelul CPK trebuie determinat înainte de începerea tratamentului în următoarele situații:

- insuficiență renală,
- hipotiroidism,
- istoric personal sau familial de boli musculare ereditare,
- istoric anterior de toxicitate musculară la o statină sau fibrat,
- istoric anterior de boală hepatică și/sau dacă se consumă cantități importante de alcool,
- la vârstnici (vârsta >70 de ani), trebuie luată în considerare nevoia unei astfel de determinări, în funcție de prezența altor factori predispozanți pentru rabdomioliză,
- situațiile cu niveluri plasmatiche crescute, precum interacțiuni între pacienți (vezi pct. 4.5), și grupe speciale de pacienți care includ subpopulații de pacienți cu modificări genetice (vezi pct. 5.2).

În aceste situații, riscul tratamentului trebuie luat în considerare în raport cu beneficiul posibil, și se recomandă

monitorizare clinică.

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

Determinarea creatinfosfokinazei

Creatinfosfokinaza (CPK) nu trebuie determinată după exerciții fizice intense sau în prezența oricărei cauze alternative posibile de creștere a CPK, deoarece acest lucru face dificilă interpretarea valorii determinate. În cazul în care valorile CPK sunt semnificativ crescute la momentul inițial (>5 ori LSVN), valorile trebuie măsurate din nou după 5-7 zile pentru a confirma rezultatele.

În timpul tratamentului

- Pacienților trebuie să li se ceară să raporteze prompt durerea musculară, crampele sau slăbiciunea, în special dacă sunt însoțite de stare generală de rău sau febră, sau dacă semnele și simptomele musculare persistă după întreruperea tratamentului cu Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories.
- Dacă astfel de simptome apar în timp ce un pacient primește tratament cu Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories, trebuie măsurate valorile CPK ale acestuia. Dacă aceste valori se dovedesc a fi semnificativ crescute (>5 ori LSVN), tratamentul trebuie întrerupt.
- 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 și valorile CPK revin la normal, atunci se poate lua în considerare reluarea tratamentului cu Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories sau tratamentul cu alt medicament care conține statină utilizând cea mai mică doză și monitorizare atentă.
- Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories trebuie întrerupt dacă apare creșterea semnificativă clinic a valorilor CPK (>10 ori LSVN) sau dacă rabdomioliza este diagnosticată sau suspionată.
- Au fost raportate cazuri foarte rare de miopatie necrotizantă mediată imun (MNMI) în timpul sau după tratamentul cu unele statine. MNMI se caracterizează clinic prin slăbiciune musculară proximală persistentă și creatinkinază serică crescută, care persistă după întreruperea tratamentului cu statină.

Datorită componentei atorvastatină din Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories, riscul de rabdomioliză este crescut atunci când Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories este administrat concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică a atorvastatinei, cum ar fi inhibitorii puternici ai CYP3A4 sau ai proteinelor de transport (de exemplu ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol și inhibitorii de protează HIV care includ ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir etc.). Riscul de miopatie poate fi de asemenea crescut și în cazul utilizării concomitente de gemfibrozil și alți derivați ai acidului fibric, antivirale pentru tratamentul hepatitei cu virus C (HVC) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), eritromicină sau niacină. Dacă este posibil, trebuie avute în vedere terapii alternative (între care nu există interacțiuni) care să înlocuiască aceste medicamente (vezi pct. 4.8).

În cazurile în care este necesară administrarea concomitentă a acestor medicamente cu Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories, trebuie analizate 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 Althera Laboratories. În plus, în cazul inhibitorilor puternici ai CYP3A4, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică de Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories, și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți (vezi pct. 4.5).

Atorvastatina nu trebuie administrată împreună cu forme farmaceutice cu utilizare sistemică de acid fusidic sau timp de 7 zile după întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții la care utilizarea sistemică a acidului fusidic este considerată esențială, tratamentul cu statină trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienții cărora li s-au administrat acid fusidic și statine în asociere (vezi pct. 4.5). Pacientul trebuie sfătuit să solicite imediat sfatul medicului dacă prezintă orice simptome de slăbiciune, durere sau sensibilitate musculară.

Tratamentul cu statine poate fi reluat după șapte zile de la ultima doză de acid fusidic.

În situații excepționale, când este necesară administrarea sistemică prelungită a acidului fusidic, de exemplu pentru tratamentul infecțiilor severe, necesitatea administrării concomitente a Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories și a acidului fusidic trebuie luată în considerare pentru fiecare caz în parte și sub supraveghere medicală atentă.

Daptomicină

Au fost raportate cazuri de miopatie și/sau rabdomioliză la utilizarea de inhibitori ai HMG-CoA reductazei (de exemplu, atorvastatină și ezetimib/atorvastatină) administrați împreună cu daptomicină. Este necesară prudență la prescrierea de inhibitori ai HMG-CoA reductazei împreună cu daptomicină, deoarece fiecare medicament administrat în monoterapie poate provoca miopatie și/sau rabdomioliză. Trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories la pacienții în tratament cu daptomicină, cu excepția cazului în care beneficiile administrării concomitente depășesc riscul. A se vedea informațiile de prescriere ale daptomicinei pentru informații suplimentare privind interacțiunea potențială cu inhibitorii HMG-CoA reductazei (de exemplu, atorvastatină și ezetimib/atorvastatină) și pentru recomandări suplimentare referitoare la monitorizare (vezi pct. 4.5).

Miastenia gravis și miastenie oculară

În puține cazuri, s-a raportat că statinele induc *de novo* sau agravează miastenia gravis sau miastenia oculară preexistentă (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories trebuie întrerupt în caz de agravare a simptomelor. Au fost raportate recurențe la reluarea tratamentului cu aceeași statină sau cu una diferită.

Enzime hepatice

În studiile controlate cu administrare concomitentă la pacienții cărora li se administrează ezetimib și atorvastatină, au fost observate creșteri consecutive ale transaminazelor (≥ 3 ori limita superioară a valorilor normale [LSVN]) (vezi pct. 4.8).

Testele funcției hepatice trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea. Pacienții care dezvoltă orice fel de semne sau simptome sugestive pentru afectare hepatică trebuie să efectueze teste ale funcției hepatice. Pacienții la care apar niveluri crescute ale transaminazelor trebuie monitorizați până la remiterea modificărilor. În cazul în care persistă o creștere a transaminazelor mai mare de 3 ori LSVN, se recomandă scăderea dozei sau oprirea tratamentului cu Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories.

Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories trebuie utilizat cu prudență la pacienții care consumă cantități importante de alcool și/sau prezintă istoric de boală hepatică.

Insuficiență hepatică

Datorită efectelor necunoscute ale expunerii crescute la ezetimib la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories nu este recomandat (vezi pct. 5.2).

Fibrați

Siguranța și eficacitatea ezetimibului administrat împreună cu fibrați nu au fost stabilite; prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă de Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories și fibrați (vezi pct. 4.5).

Ciclosporină

Trebuie manifestată prudență la inițierea tratamentului cu Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories în contextul administrării de ciclosporină. Concentrațiile de ciclosporină trebuie monitorizate la pacienții cărora li se administrează Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories și ciclosporină (vezi pct. 4.5).

Anticoagulante

Dacă Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories este adăugat la warfarină, alt anticoagulant cumarinic, sau fluindionă, raportul internațional normalizat (INR) trebuie monitorizat corespunzător (vezi pct. 4.5).

Prevenirea accidentului vascular cerebral prin reducerea agresivă a nivelului de colesterol (SPARCL)

Într-o analiză post-hoc a subtipurilor de accident vascular cerebral la pacienții fără boală coronariană (BC) care au suferit recent un accident vascular cerebral sau un accident ischemic tranzitoriu (AIT), s-a constatat o incidență mai mare a accidentului vascular cerebral hemoragic la pacienții la care s-a inițiat tratamentul cu atorvastatină 80 mg comparativ cu placebo. Riscul crescut a fost observat în special la pacienții cu accident vascular cerebral hemoragic sau infarct lacunar anterior la intrarea în studiu. Pentru pacienții cu accident vascular cerebral hemoragic sau infarct lacunar anterior, stabilirea unui echilibru între riscurile și beneficiile atorvastatinei 80 mg este incertă, 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 administrarea unor statine, în special în cazul tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.8). Simptomele 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, terapia cu statine trebuie întreruptă.

Diabet zaharat

Unele dovezi sugerează că statinele, ca și clasă terapeutică, cresc glicemia și, la unii pacienți cu risc crescut de diabet zaharat în viitor, pot produce un nivel de hiperglicemie la care este adecvată îngrijirea specifică pentru diabetul zaharat.

Cu toate acestea, acest risc este corectat prin scăderea riscului vascular cu statine și, prin urmare, nu ar trebui să fie un motiv de întrerupere a tratamentului cu statine. Pacienții la risc (glicemie *à jeun* de 5,6 până la 6,9 mg/dl, IMC >30 kg/m², trigliceride crescute, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați atât clinic, cât și biochimic, în conformitate cu recomandările din ghidurile clinice de tratament naționale.

Excipienți

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

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Mecanisme multiple pot contribui la interacțiunile potențiale cu inhibitorii HMG-CoA reductazei. Medicamentele sau suplimentele pe bază de plante care inhibă anumite enzime (de exemplu, CYP3A4) și/sau căi de transport (de exemplu, OATP1B) pot crește concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și pot conduce la un risc crescut de miopatie/rabdomioliză.

Vezi informațiile de prescriere ale tuturor medicamentelor utilizate concomitent pentru a obține informații suplimentare despre potențialele interacțiuni ale acestora cu atorvastatină și/sau despre potențialul de alterare a enzimelor sau a transportorului și posibile ajustări ale dozei și schemelor de tratament.

Interacțiuni farmacodinamice

Atorvastatina este metabolizată de citocromul P450 3A4 (CYP3A4) și este un substrat al transportatorilor hepatici, transportorul polipeptidelor de transport al anionilor organici 1B1 (OATP1B1) și 1B3 (OATP1B3). Metaboliții atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1. Atorvastatina este, de asemenea, identificată ca substrat al proteinei de rezistență multiplă la medicamente (MDR1) și al proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP), ceea ce poate 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 de transport poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale atorvastatinei și la creșterea riscului de miopatie. Riscul ar putea fi, de asemenea, crescut la administrarea concomitentă a Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories cu alte medicamente care au potențial de a induce miopatie, cum ar fi derivații acidului fibric și ezetimib (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

„Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories”

Nu a fost observată nicio interacțiune farmacocinetică semnificativă clinic când ezetimib a fost administrat concomitent cu atorvastatină.

Efecte ale altor medicamente asupra Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories Ezetimib

Antiacide: Administrarea concomitentă de antiacide a scăzut rata de absorbție a ezetimibului, dar nu a avut niciun efect asupra biodisponibilității ezetimibului. Această scădere a ratei de absorbție nu este considerată semnificativă clinic.

Colestiramină: Administrarea concomitentă de colestiramină a scăzut media ariei de sub curbă (ASC) a ezetimibului total (ezetimib + ezetimib-glucuronidă) cu aproximativ 55%. Scăderea incrementală a colesterolului

lipoproteic cu densitate mică (LDL-C) datorită adăugării Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories la colestiramină poate fi diminuată în urma acestei interacțiuni (vezi pct. 4.2).

Ciclosporină: Într-un studiu efectuat la opt pacienți după transplant renal cu clearance al creatininei >50 ml/min aflați pe o doză stabilă de ciclosporină, o doză unică de ezetimib 10 mg a determinat o creștere de 3,4 ori (interval între 2,3 până la 7,9 ori) a mediei ASC pentru ezetimibul total, comparativ cu o populație de control sănătoasă, căreia i se administra doar ezetimib, dintr-un alt studiu (n = 17). Într-un alt studiu, un pacient cu transplant renal cu insuficiență renală severă căruia i se administra ciclosporină și mai multe alte medicamente a demonstrat o expunere de 12 ori mai mare la ezetimibul total, comparativ cu pacienți din grupul de control concomitent cărora li se administra doar ezetimib. Într-un studiu încrucișat cu două perioade efectuat la doisprezece subiecți sănătoși, administrarea zilnică de ezetimib 20 mg timp de 8 zile împreună cu o doză unică de ciclosporină 100 mg în ziua 7 a determinat o creștere medie cu 15% a ASC pentru ciclosporină (interval de la o scădere de 10% la o creștere de 51%), comparativ cu o doză unică de ciclosporină 100 mg în monoterapie. Nu a fost efectuat un studiu controlat privind efectul ezetimibului administrat concomitent asupra expunerii la ciclosporină la pacienții cu transplant renal. Trebuie manifestată prudență la inițierea tratamentului cu Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories în contextul administrării de ciclosporină. Concentrațiile de ciclosporină trebuie monitorizate la pacienții cărora li se administrează Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories și ciclosporină (vezi pct. 4.4).

Fibrați: Administrarea concomitentă de fenofibrat sau gemfibrozil a crescut concentrațiile totale de ezetimib de aproximativ 1,5 și, respectiv, 1,7 ori. Deși aceste creșteri nu sunt considerate semnificative clinic, administrarea concomitentă de Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories cu fibrați nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Atorvastatină

Inhibitori ai CYP3A4: S-a demonstrat că inhibitorii puternici ai CYP3A4 determină creșterea marcată a concentrațiilor de atorvastatină (vezi Tabelul 1 și informațiile specifice de mai jos). Administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, unele antivirale utilizate în tratamentul HVC (de exemplu, elbasvir/grazoprevir) și inhibitorii de protează HIV, care includ ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir etc.) trebuie evitați dacă este posibil. În cazurile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories nu poate fi evitată, trebuie luate în considerare doze inițiale și maxime mai mici de Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories, 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). A fost observat un risc crescut de miopatie la utilizarea eritromicinei în asociere cu statine. Nu au fost efectuate studii de interacțiune care să evalueze efectele amiodaronei sau verapamilului asupra atorvastatinei. Este cunoscut că atât amiodarona, cât și verapamilul inhibă activitatea CYP3A4, iar administrarea concomitentă cu Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories poate duce la creșterea expunerii la atorvastatină. Prin urmare, trebuie luată în considerare reducerea dozei maxime de Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories, și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a pacientului la utilizarea în asociere cu inhibitori moderați ai CYP3A4. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată după inițierea sau după ajustarea dozei de inhibitor.

Inhibitori ai proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP): Administrarea concomitentă de medicamente care sunt inhibitori ai BCRP (de exemplu, elbasvir și grazoprevir) poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale atorvastatinei și un risc crescut de miopatie; 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 Althera Laboratories nu trebuie să depășească 10 mg/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 reduceri variabile ale concentrațiilor plasmatice ale atorvastatinei. Datorită mecanismului dublu de interacțiune al rifampicinei, (inducerea citocromului P450 3A4 și inhibarea transportorului de captare hepatocitar OATP1B1), se recomandă administrarea simultană a Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories cu rifampicină, deoarece administrarea întârziată de atorvastatină după administrarea de rifampicină a fost asociată cu o reducere semnificativă a concentrațiilor plasmatice de

atorvastatină. Efectul rifampicinei asupra concentrațiilor de atorvastatină în hepatocite este, totuși, necunoscut și dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru eficacitate.

Inhibitori de transport: Inhibitorii proteinelor de transport (de exemplu, ciclosporina) pot crește expunerea sistemică la atorvastatină (vezi Tabelul 1). Efectul inhibării transportatorilor hepatici de captare asupra concentrațiilor de atorvastatină în hepatocite nu este cunoscut. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă reducerea dozei de Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories și monitorizarea clinică pentru eficacitate (vezi Tabelul 1).

Gemfibrozil/derivați ai acidului fibric: Utilizarea fibraților în monoterapie este ocazional asociată cu evenimente musculare, care includ rabdomioliză. Riscul acestor evenimente poate fi crescut în caz de utilizare concomitentă a derivaților acidului fibric și atorvastatină.

Ezetimib: Utilizarea ezetimibului în monoterapie este asociată cu evenimente la nivel muscular, care includ rabdomioliză. Prin urmare, riscul acestor evenimente poate fi crescut la utilizarea concomitentă a ezetimibului cu 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 colestipolul a fost administrat concomitent cu atorvastatină. Cu toate acestea, efectele asupra lipidelor au fost mai mari atunci când atorvastatină și colestipolul au fost administrate împreună decât atunci când oricare dintre cele două medicamente a fost administrat în monoterapie.

Acid fusidic: Riscul de miopatie, care include rabdomioliză, poate fi crescut prin administrarea concomitentă de acid fusidic sistemic și statine. Mecanismul acestei interacțiuni (fie că este farmacodinamic sau farmacocinetic, sau ambele) este încă necunoscut. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienții cărora li s-a administrat această asociere.

Dacă este necesar tratamentul sistemic cu acid fusidic, tratamentul cu atorvastatină trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. **Vezi și pct. 4.4.**

Colchicină: Deși nu au fost efectuate studii de interacțiune cu atorvastatină și colchicină, au fost raportate cazuri de miopatie cu atorvastatină administrată împreună cu colchicină, și trebuie manifestată prudență atunci când se prescrie atorvastatină cu colchicină.

Daptomicină: Au fost raportate cazuri de miopatie și/sau rabdomioliză la utilizarea de inhibitori ai HMG-CoA reductazei (de exemplu, atorvastatină) administrați împreună cu daptomicină. În cazul în care administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă monitorizarea clinică adecvată (vezi pct. 4.4).

Boceprevir: Expunerea la atorvastatină a fost crescută la administrarea împreună cu boceprevir. Atunci când este necesară administrarea concomitentă cu Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories trebuie luată în considerare utilizarea celei mai mici doze posibile de Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories, cu titrare până la efectul clinic dorit și monitorizare simultană a siguranței, fără a depăși doza zilnică de 10 mg/20 mg. La pacienții care iau în prezent Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories, doza de Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories nu trebuie să depășească o doză zilnică de 10 mg/20 mg în timpul administrării împreună cu boceprevir.

Efecte ale Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories asupra farmacocineticii altor medicamente

Ezetimib

În studiile preclinice, s-a demonstrat că ezetimibul nu induce activitatea enzimelor citocromului P450 care metabolizează medicamentele. Nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic între ezetimib și medicamentele cunoscute a fi metabolizate de citocromii P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 și 3A4 sau N-acetiltransferază.

Anticoagulante: Administrarea concomitentă de ezetimib (10 mg o dată pe zi) nu a avut niciun efect semnificativ asupra biodisponibilității warfarinei și timpului de protrombină într-un studiu efectuat pe doisprezece bărbați adulți sănătoși.

Cu toate acestea, au existat raportări după punerea pe piață privind creșterea raportului internațional normalizat (INR) la pacienții la care s-a adăugat ezetimib la tratamentul cu warfarină sau fluindionă. Dacă

Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories este adăugat la warfarină, alt anticoagulant cumarinic sau fluindionă, INR trebuie monitorizat adecvat (vezi pct. 4.4).

Atorvastatină

Digoxin: La administrarea concomitentă de doze multiple de digoxin și atorvastatină 10 mg, concentrațiile de digoxină la starea de echilibru au crescut ușor. Pacienții care iau digoxin trebuie monitorizați corespunzător.

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

Warfarină: Într-un studiu clinic efectuat la pacienți cărora li se administra tratament cronic cu warfarină, administrarea concomitentă de atorvastatină 80 mg zilnic cu warfarină a determinat o scădere mică cu aproximativ 1,7 secunde a timpului de protrombină în primele 4 zile de administrare, care a revenit la normal în 15 zile de tratament cu atorvastatină. Deși au fost raportate numai foarte rar cazuri de interacțiuni anticoagulante semnificative clinic, timpul de protrombină trebuie determinat înainte de începerea tratamentului cu Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories la pacienții care iau anticoagulante cumarinice și suficient de frecvent în timpul tratamentului precoce pentru a avea certitudinea că nu apare nicio modificare semnificativă a timpului de protrombină. Odată ce a fost documentat un timp de protrombină stabil, timpul de protrombină poate fi monitorizat la intervalele recomandate de obicei pentru pacienții care iau anticoagulante cumarinice. Dacă doza de Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories este modificată sau administrarea întreruptă, trebuie repetată aceeași procedură. Terapia cu atorvastatină nu a fost asociată cu sângerare sau modificarea timpului de protrombină la pacienții care nu iau anticoagulante.

Tabelul 1
Efecte ale altor medicamente asupra farmacocineticii atorvastatinei

Medicamentul administrat concomitent și schema de dozare	Atorvastatină		Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories
	Doza (mg)	Modificarea ASC ^{&}	Recomandare clinică [#]
Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 8 zile (zilele 14-21)	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 Althera Laboratories nu depășiți 10 mg/10 mg Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories zilnic. Se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Ciclosporină 5,2 mg/kg/zi, doză stabilă	10 mg OD pentru 28 de zile	↑ de 8,7 ori	
Lopinavir 400 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 zile	20 mg OD pentru 4 zile	↑ de 5,9 ori	În cazurile în care este necesară administrarea concomitentă cu Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories, se recomandă doze de întreținere mai mici de Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories. La doze de Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories care depășesc 10 mg/20 mg, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Claritromicină 500 mg BID, 9 zile	80 mg OD pentru 8 zile	↑ de 4,4 ori	

Medicamentul administrat concomitent și schema de dozare	Atorvastatină		Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories
	Doza (mg)	Modificarea ASC ^{&}	Recomandare clinică [#]
Saquinavir 400 mg BID/ritonavir 300 mg BID în zilele 5-7, crescut la 400 mg BID în ziua 8, zilele 5-18, 30 min după administrarea atorvastatinei	40 mg OD pentru 4 zile	↑ de 3,9 ori	În cazurile în care este necesară administrarea concomitentă cu Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories, se recomandă doze de întreținere mai mici de Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories. La doze de Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories care depășesc 10 mg/40 mg, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Darunavir 300 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 9 zile	10 mg OD pentru 4 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 pentru 4 zile	↑ de 2,5 ori	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 zile	10 mg OD pentru 4 zile	↑ de 2,3 ori	
Nelfinavir 1 250 mg BID, 14 zile	10 mg OD pentru 28 de zile	↑ de 1,7 ori	Nicio recomandare specifică.
Suc de grepfrut, 240 ml OD*	40 mg DU	↑ 37%	Nu se recomandă consumul concomitent de cantități mari de suc de grepfrut și Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories.
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 QID, 7 zile	10 mg DU	↑ 33%	Se recomandă scăderea dozei maxime și monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Amlodipină 10 mg, doză unică	80 mg DU	↑ 18%	Nicio recomandare specifică.
Cimetidină 300 mg QID, 2 zile	10 mg OD pentru 4 săptămâni	↓ mai puțin de 1%^	Nicio recomandare specifică.
Suspensie antiacidă de hidroxid de magneziu și aluminiu, 30 ml QID, 2 săptămâni	10 mg OD pentru 4 săptămâni	↓ 35%^	Nicio recomandare specifică.
Efavirenz 600 mg OD, 14 zile	10 mg OD pentru 3 zile	↓ 41%	Nicio recomandare specifică.
Rifampicină 600 mg OD, 7 zile (administrat concomitent)	40 mg DU	↑ 30%	Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă administrarea concomitentă a Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories cu rifampicină, cu monitorizare clinică.
Rifampicină 600 mg OD, 5 zile (doze separate)	40 mg DU	↓ 80%	

Medicamentul administrat concomitent și schema de dozare	Atorvastatină		Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories
	Doza (mg)	Modificarea ASC ^{&}	Recomandare clinică [#]
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 o doză inițială mai mică și monitorizarea clinică a acestor pacienți. Doza de Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories nu trebuie să depășească o doză zilnică de 10 mg/20 mg în timpul administrării concomitente cu boceprevir.
Efavirenz 50 mg OD/grazoprevir 200 mg OD, 13 zile	10 mg, DU	↑ de 1,94 ori	Doza de Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories nu trebuie să depășească o doză zilnică de 10 mg/20 mg în timpul administrării concomitente cu medicamente care conțin elbasvir sau grazoprevir.
Glecaprevir 400 mg OD/Pibrentasvir 120 mg OD, 7 zile	10 mg OD pentru 7 zile	↑ de 8,3 ori	Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin glecaprevir sau pibrentasvir este contraindicată (vezi pct. 4.3).

[&] Datele indicate ca modificare de x ori reprezintă un raport simplu între administrarea concomitentă și atorvastatină în monoterapie (de exemplu, 1 ori = nicio modificare). Datele indicate ca % modificare reprezintă diferența procentuală în raport cu atorvastatină în monoterapie (de exemplu, 0% = nicio modificare)

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

^{*} Conține unul sau mai multe componente care inhibă CYP3A4 și poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate prin CYP3A4. Ingestia unui pahar de 240 ml de suc de grepfrut a determinat, de asemenea, o scădere a ASC de 20,4% pentru metabolitul ortohidroxilat activ. Cantitățile 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 a metabolitului activ (atorvastatină și metaboliți)

[^] Activitatea echivalentă totală a atorvastatină

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 tratament	Medicament administrat concomitent		Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories
	Medicament/doză (mg)	Modificarea ASC ^{&}	Recomandare clinică
80 mg OD pentru 10 zile	Digoxin 0,25 mg OD, 20 de zile	↑ 15%	Pacienții care iau digoxină trebuie monitorizați corespunzător.
40 mg OD pentru 22 zile	Contraceptive orale		Nicio

	OD, 2 luni - noretisteronă 1 mg - etinilestradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	recomandare specifică.
80 mg OD pentru 15 zile	* Fenazonă, 600 mg DU	↑ 3%	Nicio recomandare specifică.
10 mg OD pentru 4 zile	Fosamprenavir 1 400 mg BID, 14 zile	↓ 27%	Nicio recomandare specifică.

* Datele indicate ca % modificare reprezintă diferența procentuală în raport cu atorvastatină în monoterapie (de exemplu, 0% = nicio modificare)

* Administrarea concomitentă a mai multor doze 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

Femei de vârstă fertilă

Femeile de vârstă 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 tratamentului cu medicamente hipolipemice în timpul sarcinii ar trebui să aibă un impact redus asupra riscului pe termen lung asociat cu hipercolesterolemia primară.

Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories

Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea de ezetimib/atorvastatină în timpul sarcinii.

Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories nu trebuie utilizat la femeile gravide, la femeile care încearcă să rămână gravide sau suspectează că sunt gravide. Tratamentul cu Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories trebuie oprit pe durata sarcinii sau până când se stabilește că femeia nu este gravidă (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină la femeile gestante de șobolan a indicat că există o creștere legată de medicamentul testat într-o variație scheletică precum „scăderea osificării sternelor” în grupul cu doză mare de ezetimib/atorvastatină. Aceasta poate avea legătură cu scăderea greutatei corporale observată la fete. La femeile gestante de iepure a fost observată o incidență scăzută a deformărilor scheletului (sternbre fuzionate, vertebre caudale fuzionate și variația cu sternbre asimetrice).

Atorvastatină

Siguranța la femeile gravide nu a fost stabilită. Nu au fost efectuate studii clinice controlate cu atorvastatină la femeile gravide. Au fost raportate cazuri rare de anomalii congenitale în urma expunerii intrauterine la inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Tratamentul matern cu atorvastatină poate reduce valorile fetale de mevalonat, un precursor al biosintezei colesterolului.

Ezetimib

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea ezetimib/atorvastatină în timpul sarcinii. Studiile la animale privind utilizarea ezetimibului în monoterapie nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embriofetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories este contraindicat în timpul alăptării. Din cauza potențialului de reacții adverse grave, femeile care iau Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories nu trebuie să își alăpteze sugarii. Studiile la șobolani au arătat că ezetimibul se excretă 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 Althera Laboratories se excretă în laptele uman (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii de fertilitate cu ezetimib/atorvastatină.

Atorvastatină

În studiile la animale, atorvastatina nu a avut niciun efect asupra fertilității la masculi sau femele.

Ezetimib

Ezetimibul nu a avut niciun efect asupra fertilității la masculi sau femele de șobolan.

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

Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, dacă conduceți vehicule sau folosiți utilaje, trebuie să luați în considerare faptul că a fost raportată amețeală.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Ezetimib/atorvastatină (sau administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină echivalente cu Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories) a fost evaluată pentru siguranță la peste 2 400 de pacienți în 7 studii clinice.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în studiile clinice cu Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories (sau administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină echivalente cu Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories) sau ezetimib sau atorvastatină, sau raportate în urma utilizării după punerea pe piață cu Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories 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 astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ 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

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvența
Infecții și infestări	gripă	Mai puțin frecvente
	rinofaringită	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	trombocitopenie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie, angioedem, erupție cutanată și urticarie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	scădere a apetitului, anorexie, hiperglicemie, hipoglicemie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice	depresie, insomnie, tulburări de somn	Mai puțin frecvente
	coșmaruri	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	amețeală, disgeuzie, cefalee, parestezie	Mai puțin frecvente
	hipoestezie, amnezie, neuropatie periferică, miastenia gravis	Cu frecvență necunoscută

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvența
Tulburări oculare	vedere încețoșată, tulburări de vedere, miastenie oculară	Cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare	tinitus, hipoacuzie și surditate	Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace	bradicardie sinusală	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	bufeuri,	Mai puțin frecvente
	hipertensiune arterială	Cu frecvență necunoscută
	vasculită	Rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	dispnee	Mai puțin frecvente
	tuse, durere faringolaringiană, epistaxis	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	diaree,	Frecvente
	disconfort abdominal, distensie abdominală, durere abdominală, durere abdominală inferioară, durere abdominală superioară, constipație, dispepsie, flatulență, tranzit intestinal accelerat, gastrită, greață, disconfort gastric	Mai puțin frecvente
	pancreatită, boală de reflux gastroesofagian, eructație, vărsături, xerostomie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hepatobiliare	hepatită, colelitiă, colecistită, colestază, insuficiență hepatică letală și non-letală	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	acnee, urticarie	Mai puțin frecvente
	alopecie, erupții cutanate, prurit, eritem multiform, edem angioneurotic, dermatită buloasă care include eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică	Cu frecvență necunoscută
	reacție lichenoidă la medicament	Rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	mialgie	Frecvente
	artralgie, dorsalgie, oboseală musculară, spasme musculare, slăbiciune musculară, durere la nivelul extremităților	Mai puțin frecvente
	miopatie/rabdomioliză, ruptură musculară, tendinopatie, uneori complicată de ruptură, cervicalgie, edem articular, miozită, sindrom asemănător lupusului, miopatie necrotizantă mediată imun (vezi pct. 4.4)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale aparatului genital și sânului	ginecomastie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	astenie, oboseală, stare generală de rău, edem	Mai puțin frecvente
	durere toracică, durere, edem periferic, febră	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	ALT și/sau AST crescute, fosfatază alcalină crescută, creatinfosfokinază sanguină crescută (CPK), gamma-glutamyltransferază crescută, enzimă hepatică crescută, test al funcției hepatice anormal, greutate crescută	Mai puțin frecvente
	leucocite prezente în urină	Cu frecvență necunoscută

Valori de laborator

În studiile clinice controlate, incidența creșterilor semnificative clinic ale transaminazelor serice (ALT

și/sau AST ≥ 3 x LSVN, consecutive) a fost de 0,6% pentru pacienții tratați cu ezetimib/atorvastatină. Aceste creșteri au fost în general asimptomatice, nu au fost asociate cu colestază, și au revenit la valorile inițiale în mod spontan sau după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru unele statine:

- disfuncție sexuală
- în mod excepțional, cazuri de boală pulmonară interstițială, în special în tratamentul îndelungat (vezi pct. 4.4)
- diabet zaharat: frecvența va depinde de prezența sau absența factorilor de risc (glicemie *à jeun* $\geq 5,6$ mg/dl, IMC >30 kg/m², trigliceride crescute, istoric 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

Agenția Națională 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 cazul unui supradozaj, trebuie utilizate măsuri simptomatice și de susținere. Trebuie efectuate teste ale funcției hepatice și trebuie monitorizate valorile serice ale 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 experiențe adverse. Experiențele adverse raportate nu au fost grave. La animale, nu s-a observat toxicitate după administrarea unor doze orale unice de 5 000 mg/kg de ezetimib la șobolani și șoareci și 3 000 mg/kg la câini.

Atorvastatină

Datorită legării extensive a atorvastatinei de proteinele plasmatică nu este de așteptat ca hemodializa să crească semnificativ clearance-ul atorvastatinei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care modifică concentrațiile lipidelor, asocieri de medicamente care modifică concentrațiile lipidelor, codul ATC: C10BA05

Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories (ezetimib/atorvastatină) este un medicament hipolipemiant care inhibă selectiv absorbția intestinală a colesterolului și a sterolilor vegetali înrudiți și inhibă sinteza endogenă de colesterol.

Mecanism de acțiune

„Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories”

Colesterolul plasmatic provine din absorbția intestinală și sinteza endogenă. Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories conține ezetimib și atorvastatină, doi compuși hipolipemianți cu mecanisme de acțiune complementare. Ezetimib/atorvastatina reduce colesterolul total (C total), LDL-C, apolipoproteina B (Apo B), trigliceridele (TG) și colesterolul lipoproteic fără densitate înaltă (non-HDL-C) crescute și crește colesterolul lipoproteic cu densitate înaltă (HDL-C) prin inhibarea dublă a

absorbției și sintezei colesterolului.

Ezetimib

Ezetimibul inhibă absorbția intestinală a colesterolului. Ezetimib este activ pe cale orală și are un mecanism de acțiune care diferă de alte clase de compuși care reduc colesterolul (de exemplu, statine, secheștranti ai acizilor biliari [rezine], derivați ai acidului fibric și stanoli vegetali). Ținta moleculară a ezetimibului este transportorul de steroli, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), care este responsabil pentru absorbția intestinală a colesterolului și a fitosterolilor.

Ezetimibul se localizează la marginea în perie a intestinului subțire și inhibă absorbția colesterolului, ducând la o scădere a transportului de colesterol intestinal către ficat; statinele reduc sinteza colesterolului în ficat și împreună aceste mecanisme distincte asigură o reducere complementară a colesterolului. Într-un studiu clinic de 2 săptămâni la 18 pacienți hipercolesterolemici, ezetimibul a inhibat absorbția intestinală a colesterolului cu 54%, comparativ cu placebo.

A fost efectuată o serie de studii preclinice pentru a determina selectivitatea ezetimibului pentru inhibarea absorbției colesterolului. Ezetimibul a inhibat absorbția [C^{14}]-colesterolului fără niciun 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 ratei de conversie a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzimei A la mevalonat, precursor al sterolilor, care includ colesterolul. Trigliceridele și colesterolul din ficat sunt încorporate în lipoproteine cu densitate foarte scăzută (VLDL) și eliberate în plasmă pentru a fi eliberate în țesuturile periferice. Lipoproteinele cu densitate scăzută (LDL) se formează din VLDL și sunt catabolizate în principal prin intermediul receptorului cu afinitate crescută pentru LDL (receptorul LDL).

Atorvastatina scade colesterolul plasmatic și lipoproteinele serice prin inhibarea HMG-CoA reductazei și, ulterior, biosinteza colesterolului în ficat, și crește numărul de receptori hepatici pentru LDL la suprafața celulelor, pentru creșterea absorbției și catabolismului LDL.

Atorvastatina reduce producția de LDL și numărul de particule LDL. Atorvastatină produce o creștere profundă și susținută a activității receptorilor LDL, cuplată cu o modificare benefică a calității particulelor LDL circulante. Atorvastatină este eficace în reducerea LDL-C la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă, o populație care nu a răspuns de obicei la medicamentele hipolipemiente.

S-a demonstrat că atorvastatina reduce concentrațiile colesterolului total (30% - 46%), a LDL-colesterolului (41% - 61%), a apolipoproteinei B (34% - 50%) și trigliceridelor (14% - 33%), producând în același timp creșteri variabile ale HDL-colesterolului și apolipoproteinei A1, într-un studiu doză-răspuns. Aceste rezultate sunt prezente și la pacienții cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, forme non-familiale de hipercolesterolemie și hiperlipidemie mixtă, inclusiv la pacienții cu diabet zaharat non-insulino-dependent.

Eficacitate și siguranță clinică

În studiile clinice controlate, ezetimib/atorvastatină 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 administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină echivalente cu ezetimib/atorvastatină (10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg și 10 mg/80 mg) 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 redus 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^a % față de valoarea inițială fără tratament^b la 12 săptămâni)

Tratament (Doza zilnică)	N	C total	LDL-C	Apo B	TG ^a	HDL-C	Non-HDL-C
Date grupate (toate dozele de ezetimib/atorvastatină) ^c	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Date grupate (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 (mg/mg)							
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, modificarea mediană % față de valoarea inițială

^b Valoarea inițială - fără niciun medicament hipolipemiant

^c Dozele de ezetimib/atorvastatină grupate (10 mg/10 mg – 10 mg/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 grupate de atorvastatină (10 mg-80 mg).

Într-un studiu controlat, de titrare a atorvastatinei față de ezetimib adăugat la atorvastatină la pacienții cu hipercolesterolemie (TEMPO), 184 de pacienți, cu un nivel al LDL-C $\geq 2,6$ mmol/l și $\leq 4,1$ mmol/l și cu risc moderat ridicat pentru BCC, au luat atorvastatină 20 mg timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de randomizare. Pacienții care nu se aflau la un nivel al LDL-C $< 2,6$ mmol/l au fost randomizați pentru a li se administra fie ezetimib și atorvastatină concomitent (echivalente cu ezetimib/atorvastatină 10 mg/20 mg), fie atorvastatină 40 mg timp de 6 săptămâni.

Ezetimib/atorvastatină 10 mg/20 mg a fost semnificativ mai eficace decât dublarea dozei de atorvastatină la 40 mg în reducerea 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 cărora li s-a administrat ezetimib/atorvastatină 10 mg/20 mg au obținut LDL-C $< 2,6$ mmol/l, comparativ cu cei cărora li s-a administrat atorvastatină 40 mg, 84% față de 49%.

Într-un studiu controlat, de titrare a ezetimib/atorvastatinei față de atorvastatină în atingerea obiectivelor de scădere a LDL-C la pacienții hipercolesterolemici (EZ-PATH), 556 de pacienți cu risc cardiovascular ridicat cu un nivel al LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l și $\leq 4,1$ mmol/l au luat atorvastatină 40 mg timp de minimum 4 săptămâni înainte de randomizare. Pacienții care nu se aflau la un nivel al LDL-C $< 1,8$ mmol/l au fost randomizați pentru a li se administra fie ezetimib și atorvastatină concomitent (echivalente cu ezetimib/atorvastatină 10 mg/40 mg), fie atorvastatină 80 mg timp de 6 săptămâni.

Ezetimib/atorvastatină 10 mg/40 mg a fost semnificativ mai eficace decât dublarea dozei de atorvastatină la 80 mg în reducerea 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 cărora li s-a administrat

ezetimib/atorvastatină 10 mg/40 mg au obținut LDL-C <1,8 mmol/l comparativ cu cei cărora li s-a administrat atorvastatină 80 mg, 74% vs. 32%.

Într-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 8 săptămâni, 308 pacienți hipercolesterolemici care luau atorvastatină și care nu se aflau la obiectivul LDL-C al Programului național de educație privind colesterolul (NCEP) (obiectivul LDL-C bazat pe LDL-C inițial și pe statusul de risc pentru BCC) au fost randomizați pentru a li se administra ezetimib 10 mg sau placebo în plus față de tratamentul cu atorvastatină în curs.

În rândul pacienților care nu au atins obiectivul LDL-C la momentul inițial (~83%), un număr semnificativ mai mare de 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%.

Ezetimibul adăugat la terapia cu atorvastatină a redus LDL-C semnificativ mai mult decât placebo adăugat la terapia cu atorvastatină, 25% față de 4%. Ezetimibul adăugat la terapia cu atorvastatină a scăzut, de asemenea, semnificativ C total, Apo B și TG comparativ cu placebo adăugat la terapia cu atorvastatină.

Într-un studiu controlat, de 12 săptămâni, în două faze, 1 539 de pacienți cu risc cardiovascular ridicat, cu un nivel al LDL-C între 2,6 și 4,1 mmol/l, care luau zilnic atorvastatină 10 mg, au fost randomizați pentru a li se administra: atorvastatină 20 mg, rosuvastatină 10 mg sau ezetimib/atorvastatină 10 mg/10 mg. După 6 săptămâni de tratament (faza I), pacienții care au luat atorvastatină 20 mg și care nu au reușit să obțină un nivel al LDL-C <2,6 mmol/l au efectuat tranziția fie la atorvastatină 40 mg, fie la ezetimib/atorvastatină 10 mg/20 mg timp de 6 săptămâni (faza II), iar pacienții similari care au luat rosuvastatină 10 mg în timpul fazei I au efectuat tranziția fie la rosuvastatină 20 mg, fie la ezetimib/atorvastatină 10 mg/20 mg. Reducerile LDL-C și comparațiile dintre grupul 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 un nivel al LDL-C între 2,6 și 4,1 mmol/l față de atorvastatină 10 mg zilnic la momentul inițial

Tratament	N	Modificarea procentuală față de valoarea inițială [†]					
		C total	LDL-C	Apo B	TG [‡]	HDL-C	Non-HDL-C
Faza I							
Tranziție de la atorvastatină 10 mg							
Ezetimib/atorvastatină 10 mg/10 mg	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							
Tranziție de la atorvastatină 20 mg							
Ezetimib/atorvastatină 10 mg/20 mg	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
Atorvastatină 40 mg	124	-3,8 ^b	-6,9 ^b	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 ^b
Tranziție de la rosuvastatină 10 mg							
Ezetimib/atorvastatină 10 mg/20 mg	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 ^b	+0,8	-6,4 ^p

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

[†] Estimări M (bazate pe metoda lui Huber; Î 95% și valoarea p au fost obținute prin ajustarea unui model de regresie robust cu termeni pentru tratament și valoarea inițială)

[‡] Modificările procentuale ale mediei geometrice față de valoarea inițială în TG au fost calculate pe baza retrotransformării prin exponentizare a mediilor celor mai mici pătrate (CMMP) bazate pe model și exprimate ca (media geometrică - 1) multiplicată cu 100

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

[¶] p<0,001 față de ezetimib/atorvastatină 10 mg/10 mg

[#] p<0,001 față de ezetimib/atorvastatină 10 mg/10 mg

[♭] p<0,001 față de ezetimib/atorvastatină 10 mg/20 mg

[♭] p<0,001 față de ezetimib/atorvastatină 10 mg/20 mg

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

Într-un studiu controlat cu placebo, intitulat „Reducerea ischemiei miocardice cu scăderea agresivă a colesterolului (MIRACL)”, pacienții cu sindrom coronarian acut (IM fără undă Q sau angină instabilă) au fost randomizați pentru a li se administra atorvastatină 80 mg/zi (n = 1 538) sau placebo (n = 1 548). Tratamentul a fost inițiat în timpul fazei acute după internarea în spital și a durat 16 săptămâni. Atorvastatina 80 mg/zi a scăzut cu 16% (p = 0,048) riscul de apariție a criteriului de evaluare primar combinat: deces de 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 scăderii cu 26% a respitalizării pentru angină pectorală cu dovezi de ischemie miocardică (p = 0,018).

Ezetimib/atorvastatină conține atorvastatină. În cadrul unui studiu controlat cu placebo, intitulat „Rezultatele cardiologice anglo-scandinave în brațul de hipolipemiant (ASCOT-LLA)”, efectul atorvastatinei 10 mg asupra BCC letale și non-letale a fost evaluat la 10 305 pacienți hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 40-80 de ani, cu niveluri ale CT ≤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: BCC letală plus IM non-letal cu 36% (reducerea riscului absolut = 1,1%); evenimente cardiovasculare totale și proceduri de revascularizare cu 20% (reducerea riscului absolut cu 1,9%); și evenimente coronariene totale cu 29% (reducerea riscului absolut cu 1,4%).

Într-un studiu controlat cu placebo, intitulat „Studiul colaborativ cu atorvastatină în diabet (CARDS)”, efectul atorvastatinei 10 mg asupra criteriilor de evaluare a bolilor cardiovasculare (BCV) a fost evaluat la 2 838 de pacienți, cu vârsta cuprinsă între 40 și 75 de ani, cu diabet 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% (reducere a riscului absolut cu 1,9%).

Prevenirea evenimentelor cardiovasculare

Într-un studiu cu ezetimib/simvastatină, multicentric, randomizat, dublu-orb, cu control activ, 18 144 de pacienți s-au înscris în termen de 10 zile de la spitalizarea pentru sindrom coronarian acut (SCA; fie infarct miocardic acut [IM], fie angină instabilă [UA]). Toți pacienții au fost randomizați într-un raport 1:1 pentru a li se administra fie ezetimib/simvastatină 10 mg/40 mg (n = 9 067), fie simvastatină 40 mg (n = 9 077) și au fost urmăriți pentru o durată 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% au fost diabetici. Valoarea medie a LDL-C la momentul evenimentului de calificare al studiului a fost de 80 mg/dl (2,1 mmol/l) pentru cei aflați sub tratament hipolipemiant (n = 6 390) și de 101 mg/dl (2,6 mmol/l) pentru cei care nu au urmat anterior un tratament hipolipemiant (n = 11 594). Înaintea spitalizării pentru evenimentul SCA de calificare, 34% dintre pacienți au urmat un tratament cu statină. La un an, media LDL-C pentru pacienții care au continuat tratamentul a fost de 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) pentru grupul cu ezetimib/simvastatină și de 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) pentru grupul cu simvastatină în monoterapie.

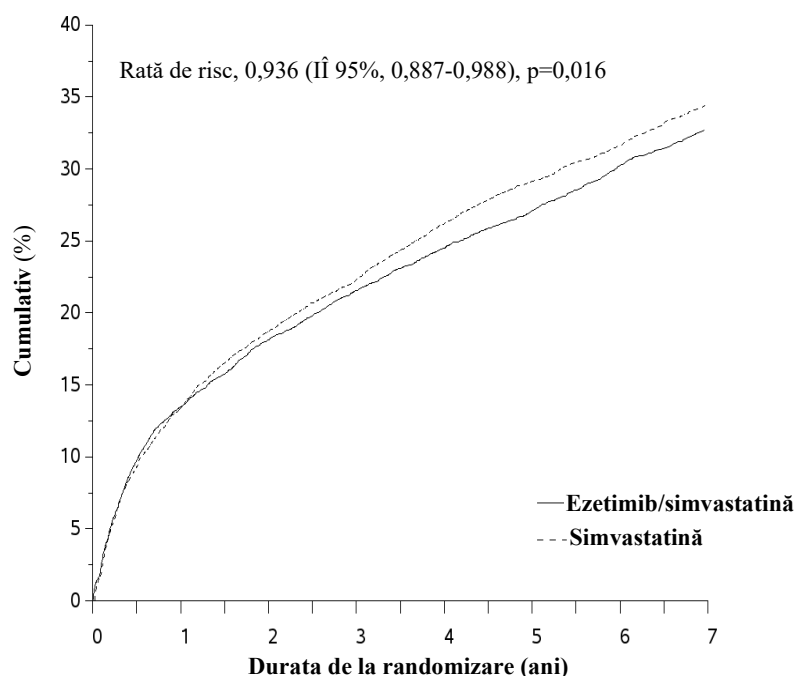
Criteriul de evaluare primar a fost un criteriu compozit format din deces cardiovascular, evenimente coronariene majore (ECM; definite ca infarct miocardic non-letal, angină instabilă documentată care a necesitat spitalizare sau orice procedură de revascularizare coronariană care a avut loc la cel puțin 30 de zile după repartizarea randomizată a tratamentului) și accident vascular cerebral non-letal. Studiul a demonstrat că tratamentul cu ezetimib/simvastatină a adus un beneficiu suplimentar în reducerea criteriului de evaluare primar compozit de deces cardiovascular, ECM și accident vascular cerebral non-letal comparativ cu simvastatină în monoterapie (reducerea riscului relativ de 6,4%, p = 0,016). Criteriul

de evaluare primar a apărut la 2 572 din 9 067 pacienți (rata Kaplan-Meier [KM] la 7 ani de 32,72%) în grupul cu ezetimib/simvastatină și la 2 742 din 9 077 pacienți (rata KM la 7 ani de 34,67%) în grupul cu simvastatină în monoterapie. (Vezi Figura 1 și Tabelul 6.) Acest beneficiu incremental este de așteptat să fie similar cu administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină. Mortalitatea totală a fost neschimbată în acest grup cu risc ridicat.

A existat un beneficiu general pentru toate accidentele vasculare cerebrale; cu toate acestea, a existat o mică creștere ne semnificativă a accidentelor vasculare cerebrale hemoragice în grupul cu ezetimib-simvastatină, comparativ cu simvastatină în monoterapie. Nu a fost evaluat riscul de accident vascular cerebral hemoragic pentru ezetimib administrat concomitent cu statine cu potență mai mare în studiile de rezultat pe termen lung.

Efectul tratamentului cu ezetimib/simvastatină a fost, în general, consecvent cu rezultatele generale în multe subgrupuri, inclusiv sex, vârstă, rasă, antecedente medicale de diabet zaharat, niveluri lipidice inițiale, tratament anterior cu statine, accident vascular cerebral anterior și hipertensiune arterială.

Figura 1: Efectul ezetimib/simvastatină asupra criteriului de evaluare primar compozit de deces cardiovascular, eveniment coronarian major sau accident vascular cerebral non-lethal



Subiecți la risc

Ezetimib/simvastatină	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Simvastatină	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

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

Rezultat	Ezetimib/simvastatină 10/40 mg* (N=9 067)		Simvastatină 40 mg† (N=9 077)		Rată de risc (Î 95%)	Valoarea P
	n	K-M %‡	n	K-M %‡		
Criteriul primar compozit de evaluare a eficacității						
(deces CV, evenimente coronariene majore și accident vascular cerebral non-lethal)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Componentele criteriului de evaluare primar compozit și ale criteriilor selectate de evaluare a eficacității (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%	1083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Angină 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

* 6% au fost titrați crescător la ezetimib/simvastatină 10 mg/80 mg.

† 27% au fost titrați crescător la simvastatină 80 mg.

‡ Estimarea Kaplan-Meier la 7 ani.

Hipercolesterolemie familială homozigotă (HoFH)

A fost efectuat un studiu dublu-orb, randomizat, de 12 săptămâni la pacienții cu diagnostic clinic și/sau genotipic de HoFH.

Datele au fost analizate dintr-un subgrup de pacienți (n = 36) care au primit atorvastatină 40 mg la momentul inițial. Creșterea dozei de atorvastatină de la 40 mg la 80 mg (n = 12) a produs o reducere a LDL-C de 2% față de valoarea inițială cu atorvastatină 40 mg. Administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină echivalente cu ezetimib/atorvastatină (10 mg/40 mg și 10 mg/80 mg grupate, n = 24), a produs o reducere a LDL-C de 19% față de valoarea inițială cu atorvastatină 40 mg. La acei pacienți cărora li s-au administrat concomitent ezetimib și atorvastatină echivalente cu ezetimib/atorvastatină (10 mg/80 mg, n = 12), s-a produs o reducere a LDL-C de 25% față de valoarea inițială la atorvastatină 40 mg.

După finalizarea studiului de 12 săptămâni, pacienții eligibili (n = 35), cărora li se administra atorvastatină 40 mg la momentul inițial, au fost repartizați la administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină echivalente cu ezetimib/atorvastatină 10 mg/40 mg pentru o perioadă de până la 24 de luni suplimentare. După cel puțin 4 săptămâni de tratament, doza de atorvastatină putea fi dublată până la o doză maximă de 80 mg. La sfârșitul celor 24 de luni, ezetimib/atorvastatină (10 mg/40 mg și 10 mg/80 mg grupate) a produs o reducere a LDL-C care a fost în concordanță cu cea observată în studiul de 12 săptămâni.

Agencia Europeană pentru Medicamente 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 Althera Laboratories

Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories a dovedit bioechivalența la administrarea concomitentă a dozelor corespunzătoare de ezetimib și atorvastatină comprimate.

Absorbție

Ezetimib/Atorvastatină Althera Laboratories

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 rapid absorbit și extensiv conjugat la o glucuronidă fenolică farmacologic activă (ezetimib-glucuronidă). Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) medii apar în 1 până la 2 ore pentru ezetimib-glucuronidă și 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 injecție.

Administrarea concomitentă în timpul mesei (cu 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 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 scăzută este atribuită clearance-ului presistemic în mucoasa gastrointestinală și/sau metabolizării la primul pasaj hepatic.

Distribuție

Ezetimib

La om, ezetimibul și ezetimib-glucuroconjugatul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 99,7% și respectiv între 88-92%.

Atorvastatină

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

Metabolizare

Ezetimib

Ezetimibul este metabolizat în primul rând la nivelul intestinului subțire și în ficat prin glucuroconjugare (o reacție de fază II) și este excretat ulterior prin bilă. La toate speciile evaluate, s-a observat metabolizare oxidativă minimă (o reacție de fază I). Principalii compuși derivați din medicament detectați în plasmă sunt ezetimib și ezetimib-glucuroconjugat, constituind aproximativ 10-20% și, respectiv, 80-90% din cantitatea totală de medicament din plasmă. Atât ezetimibul, cât și ezetimib-glucuroconjugatul sunt eliminați lent din plasmă, dovedind existența unui circuit entero-hepatic important. Timpul de înjumătățire plasmatică pentru ezetimib și ezetimib-glucuroconjugat este de aproximativ 22 de ore.

Atorvastatină

Atorvastatina este metabolizată de izoenzima 3A4 a citocromului P450 în derivați orto- și para-hidroxi și diferiți produși de metabolizare obținuți prin beta-oxidare. Ulterior, acești produși sunt metabolizați prin glucuroconjugare. *In vitro*, activitatea inhibitorie a HMG-CoA reductazei a metaboliților orto- și para-hidroxi este echivalentă cu cea a atorvastatinei. Aproximativ 70% din activitatea inhibitorie a HMG-CoA reductazei este atribuită metaboliților activi.

Eliminare

Ezetimib

După administrarea orală de ezetimib- ^{14}C (20 mg) la om, cantitatea totală de ezetimib a reprezentat aproximativ 93% din radioactivitatea totală plasmatică. Aproximativ 78% și 11% din substanța marcată radioactiv administrată s-au regăsit în materiile fecale și, respectiv, în urină, de-a lungul unei perioade de recoltare de 10 zile. După 48 de ore, nu au mai fost valori detectabile de radioactivitate în plasmă.

Atorvastatină

Atorvastatină este eliminată în principal pe cale biliară după metabolizarea hepatică și/sau extrahepatică. Cu toate acestea, substanța nu pare a fi supusă unui circuit entero-hepatic semnificativ. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al atorvastatinei la om este de aproximativ 14 ore. Timpul de înjumătățire al activității inhibitorii a HMG-CoA reductazei este de aproximativ 20 până la 30 de ore, datorită metaboliților biologic activi.

Atorvastatina este substrat al transportorilor hepatici, al polipeptidei transportoare de preluare hepatică 1B1 (OATP1B1) și al transportorului 1B3 (OATP1B3). Metaboliții atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1. Atorvastatina este, de asemenea, identificată ca un substrat al proteinei de rezistență multiplă la medicamente 1 (MDR1) și al proteinei de rezistență la cancerul la sân (BCRP), ceea ce poate

limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei.

Copii și adolescenți

Ezetimib

Proprietățile farmacocinetice ale ezetimibului sunt similare la copii cu vârsta ≥ 6 ani, adolescenți și adulți. Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind copiii cu vârsta < 6 ani. Experiența clinică la pacienții copii și adolescenți include pacienții cu HHoF, HHeF sau sitosterolemie.

Atorvastatină

Într-un studiu deschis cu durata de 8 săptămâni, la copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani), cu hipercolesterolemie familială heterozigotă și valori inițiale ale LDL-C ≥ 4 mmol/l, Stadiul Tanner 1 (N=15) și Stadiul Tanner 2 (N=24), au fost tratați cu atorvastatină 5 mg sau 10 mg o dată pe zi, sub formă de comprimate masticabile, respectiv 10 mg sau 20 mg o dată pe zi, sub formă de comprimate filmate. Singura covariabilă semnificativă a fost greutatea corporală, în cadrul modelului de farmacocinetică populațională.

Clearance-ul oral aparent al atorvastatinei la subiecții copii sau adolescenți a părut a fi similar cu cel de la adulți, raportat alometric la greutatea corporală. Reduceri importante ale LDL-C și CT au fost observate în intervalul de expunere la atorvastatină și orto-hidroxiatorvastatină.

Vârstnici

Ezetimib

La vârstnici (≥ 65 ani), concentrațiile plasmatice de ezetimib total sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât la tineri (18-45 ani). Efectul de scădere al LDL-colesterolului și profilul de siguranță sunt comparabile între vârstnicii și tinerii tratați cu ezetimib.

Atorvastatină

La persoanele vârstnice sănătoase, concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și metaboliților săi activi sunt mai mari decât la tineri, dar efectul asupra lipidelor este comparabil cu cel observat la pacienții tineri.

Insuficiență hepatică

Ezetimib

După administrarea unei doze unice de ezetimib 10 mg, media ASC a ezetimibului 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 administrare de doze repetate (10 mg zilnic) la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), media ASC a ezetimibului 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. Din cauza efectelor necunoscute ale expunerii prelungite la ezetimib a pacienților cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scor Child-Pugh > 9), ezetimibul nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Atorvastatină

Concentrațiile plasmatice de atorvastatină și metaboliți activi sunt marcat crescute (C_{\max} de aproximativ 16 ori și ASC de aproximativ 11 ori) la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice determinate de etilism (clasificarea Child-Pugh clasa B).

Insuficiență renală

Ezetimib

După administrarea unei doze unice de ezetimib 10 mg la pacienți cu boală renală severă (n=8; clearance mediu al creatininei ≤ 30 ml/min/1,73 m²), media ASC a ezetimibului total a crescut de aproximativ 1,5 ori, comparativ cu subiecții sănătoși (n=9).

Un pacient inclus suplimentar în acest studiu (pacient post-transplant renal care a utilizat mai multe medicamente, inclusiv ciclosporină) a prezentat o expunere de 12 ori mai mare la cantitatea totală de ezetimib.

Atorvastatină

Afecțiunile renale nu influențează concentrațiile plasmatice sau efectele hipolipemice ale

atorvastatinei și metaboliților săi activi.

Sex

Ezetimib

Concentrațiile plasmatice ale ezetimibului total sunt ușor mai crescute la femei (cu aproximativ 20%) decât la bărbați. Reducerea LDL-C și profilul de siguranță sunt comparabile între bărbații și femeile care au primit tratament cu ezetimib.

Atorvastatină

Concentrațiile atorvastatinei și metaboliților săi activi sunt diferite la femei față de bărbați (la femei: C_{max} este cu aproximativ 20% mai mare și ASC este cu aproximativ 10% mai mică). Aceste diferențe nu au semnificație clinică și, prin urmare, nu există diferențe semnificative clinic ale efectului hipolipemiant între bărbați și femei.

Polimorfism SLCO1B1

Atorvastatină

Captarea hepatică a tuturor inhibitorilor de HMG-CoA reductază, incluzând atorvastatină, implică transportorul OATP1B1. La pacienții cu polimorfism SLCO1B1, există riscul de expunere crescută la atorvastatină, care duce la un risc crescut de rabdomioliză (vezi pct. 4.4). Polimorfismul genei de codificare OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) este asociat cu o creștere de 2,4 ori a concentrațiilor plasmatice de atorvastatină (ASC) față de persoanele fără această variantă genotipică (c.521TT). O afectare genetică a captării atorvastatinei la nivel hepatic este de asemenea posibilă la acești pacienți. Consecințele posibile asupra eficacității nu sunt cunoscute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Ezetimib/atorvastatină

În studiile cu ezetimib și atorvastatină, administrate concomitent trei luni la șobolan și câine, efectele toxice observate au fost în principal cele asociate de obicei cu statinele. Modificările histopatologice asemănătoare celor induse de statine au fost limitate la ficat. Unele efecte toxice au fost mai evidente decât cele observate în timpul tratamentului numai cu statine, ca urmare a interacțiunilor farmacocinetice și/sau farmacodinamice după administrare concomitentă.

Administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină la femele gestante de șobolan a indicat o creștere legată de medicamentul testat pentru o variație a scheletului precum „osificare redusă a sternebrelor” în grupul cu doză mare (1000/108,6 mg/kg) de ezetimib/atorvastatină. Aceasta se poate datora scăderii greutatei corporale observată la fete. La femelele gestante de iepure s-a observat incidență scăzută a deformărilor scheletului (sternebre fuzionate, vertebre caudale fuzionate și variația asimetrică a sternebrelor).

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

Ezetimib

Studiile la animale privind toxicitatea cronică a ezetimibului nu au identificat organe țintă pentru efectele toxice. La câinii tratați timp de patru săptămâni cu ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/zi), concentrația colesterolului în bila chistică a fost crescută cu un factor de 2,5 până la 3,5. Cu toate acestea, într-un studiu de un an pe câini cărora li s-au administrat doze de până la 300 mg/kg/zi, nu s-a observat o incidență crescută a colelitiizei sau alte efecte hepatobiliare. Semnificația acestor date la om nu este cunoscută. Nu poate fi exclus un risc litogen asociat cu utilizarea terapeutică a ezetimibului.

Testele de carcinogenitate pe termen lung asupra ezetimibului au fost negative.

Ezetimibul nu a avut niciun efect asupra fertilității la masculi sau femele de șobolan, nu s-a demonstrat că ar avea efect teratogen la șobolani sau iepuri, de asemenea nu a afectat dezvoltarea prenatală sau postnatală. Ezetimibul a traversat bariera placentară la femelele gestante de șobolan și iepure la care s-au administrat doze repetate de 1000 mg/kg corp pe zi.

Atorvastatină

Atorvastatina a fost negativă privind potențialul mutagen și clastogen într-o baterie de

4 teste *in vitro* și 1 test *in vivo*. Atorvastatina nu a dovedit potențial carcinogen la șobolan, dar administrată la șoarece în doze mari (determinând un nivel de creștere de 6-11 ori pentru ASC_{0-24 ore} atins la om la cea mai mare doză recomandată) au determinat apariția de adenoame hepatocelulare la masculi și carcinoame hepatocelulare la femele.

Există dovada obținută prin studii experimentale la animale că inhibitorii de HMG-CoA reductază pot afecta dezvoltarea embrionului sau fătului. La șobolan, iepure și câine, atorvastatina nu a avut niciun efect asupra fertilității și nu a fost teratogenă, cu toate acestea, la doze toxice materne a fost observată toxicitate fetală la șobolan și iepure. Dezvoltarea puilor de șobolan a fost întârziată și supraviețuirea postnatală a fost scăzută pentru puii femelelor gestante expuse la doze crescute de atorvastatină. La șobolan, există dovada transferului placentar. La șobolan, concentrațiile plasmatice de atorvastatină sunt similare celor din lapte. Nu se cunoaște dacă atorvastatina sau metaboliții acesteia se excretă în laptele matern.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Hipromeloză
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu
Oxid roșu de fier (E172)
Carbonat de calciu
Hidroxiopropilceluloză
Polisorbat 80
Siliciu coloidal anhidru

Film de acoperire

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 4000
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA/Al/PVC//Al conținând 30, 90 sau 100 comprimate filmate.

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

Althera Laboratories Limited
D1 Swords Enterprise Park
Feltrim Road
Swords
Co. Dublin K67 T868
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16470/2026/01-03
16471/2026/01-03
16472/2026/01-03
16473/2026/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2026