

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zentasta, 10 mg + 10 mg, tabletki
Zentasta, 10 mg + 20 mg, tabletki
Zentasta, 10 mg + 40 mg, tabletki
Zentasta, 10 mg + 80 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 10 mg ezetymibu oraz 10, 20, 40 lub 80 mg atorwastatyny (w postaci atorwastatyny wapniowej trójwodnej).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Zentasta 10 mg + 10 mg: Każda tabletką zawiera 145 mg laktozy.
Zentasta 10 mg + 20 mg: Każda tabletką zawiera 170 mg laktozy.
Zentasta 10 mg + 40 mg: Każda tabletką zawiera 219 mg laktozy.
Zentasta 10 mg + 80 mg: Każda tabletką zawiera 317 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką.

Zentasta, 10 mg + 10 mg, to białe lub białawe, tabletki w kształcie kapsułki (12,7 mm x 5,1 mm) z wytłoczoną „1” po jednej stronie.
Zentasta, 10 mg + 20 mg, to białe lub białawe, tabletki w kształcie kapsułki (14,5 mm x 5,8 mm) z wytłoczoną „2” po jednej stronie.
Zentasta, 10 mg + 40 mg, to białe lub białawe, tabletki w kształcie kapsułki (16,4 mm x 6,3 mm) z wytłoczoną „3” po jednej stronie.
Zentasta, 10 mg + 80 mg, to białe lub białawe, tabletki w kształcie kapsułki (17,0 mm x 8,0 mm) z wytłoczoną „4” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

Produkt leczniczy Zentasta wskazany jest do stosowania wraz z dietą u pacjentów dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną i homozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub mieszaną hiperlipidemią już kontrolowaną za pomocą atorwastatyny i ezetymibu, które są podawane w takich samych dawkach.

Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych

Produkt leczniczy Zentasta jest wskazany jako leczenie substytucyjne u pacjentów dorosłych, u których uzyskano odpowiednią kontrolę za pomocą atorwastatyny i ezetymibu podawanych jednocześnie, w tej samej dawce co w przypadku leczenia skojarzonego o ustalonej dawce, ale jako osobne produkty, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową (ang. CHD, *Coronary Heart Disease*) i ostrym zespołem wieńcowym

w wywiadzie (ang. ACS, *Acute Coronary Syndrome*) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Zentasta to jedna tabletka na dobę.

Maksymalna zalecana dawka produktu Zentasta to 10 mg + 80 mg na dobę.

Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów we krwi. Należy kontynuować przestrzeganie tej diety w okresie stosowania produktu leczniczego Zentasta.

Produkt leczniczy Zentasta nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Rozpoczęcie leczenia lub dostosowanie dawki, jeżeli to konieczne, powinno odbywać się jedynie z wykorzystaniem jednoskładnikowych produktów a po ustaleniu odpowiednich dawek możliwe jest przejście na skojarzenie substancji o ustalonej mocy.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Zentasta u dzieci i młodzieży nie zostało ustalone (patrz punkt 5.2). Brak dostępnych danych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Zentasta u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (≥ 7 punktów wg skali Childa-Pugha, patrz punkty 4.4 i 5.2). Produkt Zentasta jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne stosowanie z lekami wiążącymi kwasy żółciowe

Produkt Zentasta należy podawać co najmniej 2 godziny przed lub co najmniej 4 godziny po podaniu produktu leczniczego wiążącego kwasy żółciowe.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

U pacjentów przyjmujących leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające elbaswir z grazoprewirem lub letermowir w profilaktyce infekcji cytomegalowirusowych jednocześnie z atorwastatyną, dawka atorwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Nie zaleca się stosowania atorwastatyny u pacjentów przyjmujących letermowir w skojarzeniu z cyklosporyną (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Zentasta jest przeznaczony do stosowania doustnego. Tabletkę należy popić wystarczającą ilością płynu (np. jedną szklanką wody).

Zentasta może być podawana w pojedynczej dawce o dowolnej porze dnia (najlepiej jednak zawsze o tej samej porze), z posiłkiem lub bez.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Leczenie z zastosowaniem produktu Zentasta jest przeciwwskazane podczas ciąży, karmienia piersią, i u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących odpowiedniej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Produkt Zentasta jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub utrzymującą się, niewyjaśnioną, zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy przekraczającą 3-krotnie górną granicę normy (GGN) oraz u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych elbaswirem z grazoprewirem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Miopatia i (lub) rabdomioliza

Po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu zgłaszano przypadki występowania miopatii i rabdomiolizy. Większość pacjentów, u których wystąpiła rabdomioliza, przyjmowała statyny jednocześnie z ezetymibem. Rabdomioliza występowała jednak bardzo rzadko podczas stosowania ezetymibu w monoterapii oraz bardzo rzadko podczas stosowania ezetymibu z innymi lekami, których podawanie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia rabdomiolizy.

Atorwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, niekiedy oddziałuje na mięśnie szkieletowe, wywołując ból mięśni, zapalenie mięśni oraz miopatię, mogące prowadzić do rabdomiolizy, stanu potencjalnie zagrażającego życiu, który charakteryzuje się wyraźnie podwyższonym poziomem fosfokinazy kreatynowej (>10 razy GGN), mioglobinemią i mioglobinurią, co może prowadzić do niewydolności nerek. Odnotowano bardzo rzadkie przypadki immunozależnej miopatii martwiczej (z ang. IMNM) w czasie lub po leczeniu niektórymi statynami. Kliniczne objawy IMNM charakteryzują się utrzymującym się osłabieniem mięśni proksymalnych i zwiększeniem stężenia kinazy kreatynowej w surowicy, które utrzymują się pomimo przerwania leczenia statynami, dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał przeciwko reduktazie HMG-CoA oraz poprawą stanu zdrowia po leczeniu immunosupresyjnym.

Przed rozpoczęciem leczenia

Należy zachować ostrożność podczas przepisywaniu produktu Zentasta pacjentom z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rabdomiolizy. W następujących przypadkach należy oznaczyć aktywność CPK przed rozpoczęciem leczenia:

- zaburzenia czynności nerek,
- niedoczynność tarczycy,
- przypadki dziedzicznych zaburzeń mięśni w wywiadzie u pacjenta lub występujące w jego rodzinie,
- występujące w wywiadzie toksyczne działanie na mięśnie podczas stosowania statyn lub fibratów,
- występująca w wywiadzie choroba wątroby i (lub) spożywanie znacznych ilości alkoholu,
- w przypadku osób w podeszłym wieku (wiek ≥ 70 lat), należy rozważyć konieczność wykonania takiego badania w oparciu o inne istniejące czynniki predysponujące do wystąpienia rabdomiolizy,
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężeń w osoczu, takie jak interakcje (patrz punkt 4.5) oraz stosowanie w szczególnych grupach pacjentów, w tym subpopulacjach genetycznych (patrz punkt 5.2).

W powyższych przypadkach należy rozważyć spodziewane korzyści leczenia i związane z tym ryzyko. Zalecane jest monitorowanie stanu zdrowia pacjenta.

Jeśli aktywność CPK w punkcie początkowym jest istotnie podwyższona ($>5 \times \text{GGN}$), nie należy rozpoczynać leczenia.

Pomiar aktywności fosfokinazy kreatynowej

Aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) nie należy oznaczać po intensywnym wysiłku fizycznym lub jeśli istnieją jakiegokolwiek inne, możliwe przyczyny powodujące zwiększenie aktywności CPK, ponieważ te czynniki utrudniają interpretację wyniku badania. Jeżeli aktywność CPK w punkcie początkowym jest istotnie podwyższona ($>5 \times \text{GGN}$), należy wykonać kolejny pomiar po upływie 5-7 dni w celu potwierdzenia wyników.

Miastenia

W kilku przypadkach zaobserwowano, że statyny wywołują miastenię *de novo* lub nasilają już występującą miastenię lub miastenię oczną (patrz punkt 4.8). Jeśli nastąpi nasilenie objawów, należy przerwać stosowanie produktu Zentasta. Odnotowano nawroty choroby po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny.

W trakcie leczenia

- Pacjentów trzeba poinformować o konieczności natychmiastowego zgłaszania wystąpienia bólu, skurczów lub osłabienia mięśni, w szczególności jeśli towarzyszy temu ogólne złe samopoczucie lub gorączka, lub jeśli objawy podmiotowe i przedmiotowe dotyczące mięśni utrzymują się po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Zentasta.
- Jeśli takie objawy wystąpią podczas stosowania produktu leczniczego Zentasta, u pacjenta należy oznaczyć poziom CPK. Jeśli aktywność będzie istotnie zwiększona (przekraczająca $5 \times \text{GGN}$), należy przerwać leczenie.
- Jeśli objawy ze strony mięśni są ciężkie i powodują codzienny dyskomfort, nawet przy aktywności $\text{CPK} \leq 5 \times \text{GGN}$, należy rozważyć zakończenie leczenia.
- W przypadku ustąpienia objawów i powrotu aktywności CPK do zakresu wartości prawidłowych można rozważyć ponowne rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Zentasta lub wprowadzenie innego produktu zawierającego statynę w najmniejszej dawce, przy jednoczesnym uważnym monitorowaniu.
- Stosowanie produktu leczniczego Zentasta należy przerwać w przypadku wystąpienia istotnego klinicznie zwiększenia aktywności CPK ($>10 \times \text{GGN}$) bądź w sytuacji rozpoznania lub podejrzenia rabdomiolizy.

Jednoczesne przyjmowanie z innymi produktami

Ze względu na to, że składnikiem produktu leczniczego Zentasta jest atorwastatyna, ryzyko rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania niektórych produktów leczniczych, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, np. silne inhibitory CYP3A4 lub białek transportowych (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itakonazol, pozakonazol, letermowir oraz inhibitory proteazy wirusa HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, typranawir z rytonawirem, itp.). Ryzyko miopatii może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) (boceprewir, telaprewir, elbaswir z grazoprewirem, ledipaswir z sofosbuwirem), erytromycyny lub niacyny. Jeśli to możliwe, należy rozważyć inne (niepowodujące interakcji) metody leczenia zamiast stosowania tych produktów leczniczych.

W przypadku gdy jednoczesne podanie wyżej wymienionych leków z produktem Zentasta jest konieczne, należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany z takim leczeniem. Jeżeli pacjenci przyjmują produkty lecznicze, które zwiększają stężenie atorwastatyny w osoczu, zalecana jest mniejsza maksymalna dawka produktu Zentasta. Ponadto, w przypadku stosowania silnych inhibitorów CYP3A4, należy rozważyć mniejszą dawkę początkową produktu Zentasta oraz prowadzenie odpowiedniego monitorowania klinicznego takich pacjentów (patrz punkt 4.5).

Ryzyko miopatii i (lub) rhabdomyolizy może się zwiększyć podczas jednoczesnego podawania inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. atorwastatyny) i daptomycyny (patrz punkt 4.5). Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie stosowania produktu leczniczego Zentasta u pacjentów przyjmujących daptomycynę, chyba że korzyści z jednoczesnego podawania przewyższają ryzyko. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, aktywność CK należy mierzyć 2–3 razy w tygodniu i uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiegokolwiek przedmiotowe lub podmiotowe objawy mogące świadczyć o miopatii.

Produktu Zentasta nie wolno stosować z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo lub w ciągu 7 dni od zakończenia leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie statynami należy przerwać na cały okres leczenia kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rhabdomyolizy (także prowadzących do zgonu) wśród pacjentów leczonych kwasem fusydowym w skojarzeniu ze statynami (patrz punkt 4.5). Pacjentowi należy zalecić, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci osłabienia, bólu lub tklivości mięśni, niezwłocznie zgłosił się do lekarza.

Leczenie statynami można wznowić po upływie siedmiu dni od daty podania ostatniej dawki kwasu fusydowego.

W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest przedłużone ogólnoustrojowe podawanie kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Zentasta i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych, pod ścisłym nadzorem lekarza.

Enzymy wątrobowe

W czasie kontrolowanych badań klinicznych, u pacjentów otrzymujących jednocześnie ezetymib i statynę, zaobserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy ($\geq 3 \times \text{GGN}$) (patrz punkt 4.8).

Zaleca się wykonywanie testów określających czynność wątroby u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia, a następnie okresowo powtarzać. W przypadku pacjentów, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe uszkodzenia wątroby, należy przeprowadzić badania czynnościowe wątroby. Pacjenci, u których dojdzie do zwiększenia aktywności aminotransferaz, powinni być pod obserwacją do momentu ustąpienia nieprawidłowości. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz powyżej 3-krotności GGN zalecane jest zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu leczniczego Zentasta.

Produkt leczniczy Zentasta należy stosować z zachowaniem ostrożności w przypadku pacjentów spożywających znaczne ilości alkoholu i (lub) z chorobą wątroby w wywiadzie.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Zentasta u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim ze względu na nieznany wpływ zwiększonego narażenia na ezetymib (patrz punkt 5.2).

Fibraty

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ezetymibu w skojarzeniu z fibratami. Z tego względu jednoczesne leczenie produktem Zentasta jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

Cyklosporyna

Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Zentasta w trakcie stosowania cyklosporyny. U pacjentów stosujących równocześnie produkt leczniczy Zentasta i cyklosporynę należy monitorować stężenie cyklosporyny (patrz punkt 4.5).

Leki przeciwzakrzepowe

W przypadku włączenia produktu Zentasta do leczenia warfaryną, czy innym kumarynowym antykoagulantem lub fluinidionem, należy odpowiednio monitorować wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) (patrz punkt 4.5).

Profilaktyka udaru mózgu poprzez agresywne zmniejszenie stężenia cholesterolu (ang. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL*)

W analizie post-hoc, dotyczącej podtypów udaru mózgu u pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca (CHD), u których doszło niedawno do udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwinnego (TIA), stwierdzono większą częstość występowania krwotocznego udaru mózgu w przypadku pacjentów, u których rozpoczęto leczenie z użyciem atorwastatyny w dawce 80 mg w porównaniu z grupą placebo. Zwiększone ryzyko było szczególnie zauważalne w przypadku pacjentów z udarem krwotocznym lub zatokowym w wywiadzie, w momencie włączenia do badania. W przypadku pacjentów po udarze krwotocznym lub zatokowym stosunek korzyści do ryzyka stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg jest niepewny, a przed rozpoczęciem leczenia należy dokładnie rozważyć ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego (patrz punkt 5.1).

Śródmiąższowa choroba płuc

Zgłaszano rzadkie przypadki śródmiąższowej choroby płuc w związku z leczeniem niektórymi statynami, zwłaszcza podczas długoterminowego leczenia (patrz punkt 4.8). Do objawów może należeć duszność, nieproduktywny kaszel oraz pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). W przypadku podejrzenia, że u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc, należy przerwać leczenie statynami.

Cukrzyca

Niektóre dane wskazują, że statyny są lekami zwiększającymi stężenie glukozy we krwi; u niektórych pacjentów, u których istnieje wysokie ryzyko wystąpienia cukrzycy w przyszłości, może dojść do rozwoju hiperglikemii wymagającej zastosowania odpowiedniego leczenia cukrzycy. Jednak zmniejszenie zagrożenia chorobami naczyniowymi podczas stosowania statyn przewyższa to ryzyko, dlatego nie powinno być ono powodem przerwania leczenia statynami. U pacjentów z grupy ryzyka (poziom glukozy na czczo 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie) należy prowadzić obserwację kliniczną i monitorować parametry biochemiczne zgodnie z krajowymi wytycznymi.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Zentasta zawiera laktozę.

Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Produkt leczniczy Zentasta zawiera sól.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkce, co oznacza, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Do występowania potencjalnych interakcji z inhibitorami reduktazy HMG-CoA może przyczyniać się wiele mechanizmów. Produkty lecznicze lub produkty ziołowe, które hamują pewne enzymy (np. CYP3A4) i (lub) szlaki transporterów (np. OATP1B), mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu oraz mogą prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia miopatii i (lub) rhabdomyolizy. **Należy wziąć pod uwagę wszystkie jednocześnie przyjmowane produkty lecznicze, w celu uzyskania dalszych informacji na temat wystąpienia ich potencjalnych interakcji z atorwastatyną i (lub) potencjalnych zmian dotyczących enzymów lub transporterów oraz ewentualnego dostosowania dawki i schematów leczenia.**

Interakcje farmakokinetyczne

Nie stwierdzono istotnych interakcji farmakokinetycznych o znaczeniu klinicznym w czasie jednoczesnego podawania ezetymibu z atorwastatyną.

Wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Zentasta

Ezetymib

Leki zubożniające: Jednoczesne podawanie leków zubożniających zmniejsza szybkość wchłaniania ezetymibu, ale nie ma wpływu na jego biodostępność. Zmniejszenie szybkości wchłaniania nie uważa się za znamienne klinicznie.

Kolestyramina: Jednoczesne podawanie kolestyraminy zmniejsza średnią wartość pola pod krzywą (AUC) ezetymibu całkowitego (ezetymib + glukuronid ezetymibu) o około 55%. Efekt zmniejszenia stężenia cholesterolu w lipoproteinach o małej gęstości (LDL-C) po włączeniu ezetymibu do leczenia kolestyraminą może ulec osłabieniu na skutek tej interakcji (patrz punkt 4.2).

Cyklosporyna: W badaniu przeprowadzonym z udziałem ośmiu pacjentów po przeszczepieniu nerki, z klirensiem kreatyniny >50 ml/min, stosujących stałą dawkę cyklosporyny, podanie ezetymibu w dawce jednorazowej 10 mg skutkowało 3,4-krotnym zwiększeniem (zakres wzrostu 2,3- do 7,9-krotnego) średniej wartości AUC całkowitego ezetymibu, w porównaniu ze zdrową populacją kontrolną z innego badania, otrzymującą ezetymib w monoterapii (n=17). W innym badaniu, u pacjenta po przeszczepieniu nerki, z ciężką niewydolnością nerek, który przyjmował cyklosporynę i kilka innych leków, wykazano 12-krotne zwiększenie narażenia na całkowity ezetymib, w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej otrzymującymi ezetymib w monoterapii. W badaniu obejmującym dwa okresy, prowadzonym w układzie naprzemiennym, grupie dwunastu zdrowych ochotników codziennie podawano 20 mg ezetymibu przez 8 dni wraz z pojedynczą dawką 100 mg cyklosporyny w dniu 7. co skutkowało średnim zwiększeniem wartości AUC cyklosporyny o 15% (zakres od zmniejszenia o 10% do zwiększenia o 51%) w porównaniu z podaniem wyłącznie pojedynczej dawki 100 mg cyklosporyny. Nie przeprowadzono badania z grupą kontrolną oceniającego wpływ jednoczesnego stosowania ezetymibu na narażenie na cyklosporynę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia produktem Zentasta u pacjentów przyjmujących cyklosporynę. Należy monitorować stężenie cyklosporyny u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkt leczniczy Zentasta i cyklosporynę (patrz punkt 4.4).

Fibraty: Podczas jednoczesnego przyjmowania fenofibratu lub gemfibrozylu następuje zwiększenie stężenia całkowitego ezetymibu o odpowiednio około 1,5 i 1,7 razy. Mimo, że zwiększenie to nie jest uważane za istotne klinicznie, jednoczesne podawanie produktu leczniczego Zentasta z fibratami nie jest zalecane.

Atorwastatyna

Wpływ innych produktów leczniczych na atorwastatynę

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem transporterów wątrobowych – polipeptydów transportujących aniony organiczne 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest także zidentyfikowanym substratem pomp efluksowych – białka oporności wielolekowej 1 (MDR1) i białka oporności raka piersi (BCRP) – co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny (patrz punkt 5.2). Jednoczesne podanie produktów leczniczych, które hamują CYP3A4 lub transport białek, może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu i zwiększenia ryzyka miopatii. Ryzyko może wzrosnąć również w przypadku jednoczesnego podania atorwastatyny z innymi produktami leczniczymi, które mogą potencjalnie spowodować miopatię, takie jak pochodne kwasu fibrynowego i ezetymib (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Inhibitory cytochromu CYP3A4: Wykazano, że stosowanie silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4 prowadzi do znacznego zwiększenia stężenia atorwastatyny (patrz Tabela 1 oraz szczegółowe informacje poniżej). Należy w miarę możliwości unikać równoczesnego podawania silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4 (np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, styrypentolu, ketokonazolu, worykonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu, niektórych leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu HCV (np. elbaswir z grazoprewirem) oraz inhibitorów proteazy wirusa HIV, w tym rytonawiru, lopinawiru, atazanawiru, indynawiru, darunawiru, itd.). W sytuacjach, w których nie można uniknąć równoczesnego podawania tych leków z produktem leczniczym zawierającym atorwastatynę, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej oraz mniejszej dawki maksymalnej atorwastatyny. Zaleca się również prowadzenie odpowiedniego monitorowania klinicznego takich pacjentów (patrz Tabela 1).

Umiarkowane inhibitory cytochromu CYP3A4 (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil i flukonazol) mogą powodować zwiększenie stężenia atorwastatyny w osoczu (patrz Tabela 1). W przypadku leczenia skojarzonego erytromycyną i statynami obserwowano zwiększone ryzyko miopatii. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji, oceniających wpływ amiodaronu lub werapamilu na atorwastatynę. Wiadomo, że zarówno amiodaron, jak i werapamil hamują aktywność cytochromu CYP3A4, a równoczesne podawanie z produktem leczniczym Zentasta może skutkować zwiększonym narażeniem na atorwastatynę. Z tego powodu w przypadku równoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki maksymalnej produktu leczniczego Zentasta. Zaleca się również prowadzenie odpowiedniego monitorowania klinicznego pacjentów. Zaleca się prowadzenie odpowiedniego monitorowania klinicznego po rozpoczęciu stosowania inhibitora lub dostosowaniu jego dawki.

Inhibitory białka warunkującego oporność w raku piersi (BCRP)

Jednoczesne przyjmowanie produktów leczniczych będących inhibitorami BCRP (np. elbaswir i grazoprewir), może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu oraz do zwiększenia ryzyka miopatii; w związku z tym, w zależności od przepisanej dawki konieczne może być dostosowanie dawki atorwastatyny. Jednoczesne podanie elbaswiru i grazoprewiru z atorwastatyną powoduje zwiększenie stężenia atorwastatyny w osoczu 1,9-krotnie (patrz Tabela 1); dlatego dawka produktu leczniczego Zentasta nie powinna przekraczać 10 mg +20 mg na dobę u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie produkty lecznicze zawierające elbaswir lub grazoprewir (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Induktory cytochromu P450 3A4: Równoczesne podawanie atorwastatyny z induktorami cytochromu P450 3A4 (np. efawirenzem, ryfampicyną, zielem dziurawca zwyczajnego *Hypericum perforatum*) może prowadzić do zmiennego zmniejszenia stężeń atorwastatyny w osoczu. Ze względu na podwójny mechanizm interakcji ryfampicyny (indukcja cytochromu P450 3A4 oraz hamowanie aktywności transportera wychwyty OATP1B1 w hepatocytach) zaleca się równoczesne podawanie atorwastatyny z ryfampicyną, ponieważ opóźnione podanie atorwastatyny po zastosowaniu ryfampicyny zostało powiązane z istotnym zmniejszeniem stężeń atorwastatyny w osoczu. Oddziaływanie ryfampicyny na stężenia atorwastatyny w hepatocytach jest jednak nieznanie i jeśli nie można uniknąć równoczesnego podawania, pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem skuteczności.

Inhibitory transporterów:

Inhibitory białek transportowych mogą powodować zwiększenie narażenia układowego na atorwastatynę. Cyklosporyna i letermowir są inhibitorami transporterów biorących udział w rozkładzie atorwastatyny, np. OATP1B1/1B3, P-gp i BCRP, co prowadzi do zwiększonej ekspozycji ogólnoustrojowej atorwastatyny (patrz Tabela 1). Wpływ hamowania aktywności transporterów wychwyty wątrobowego na stężenia atorwastatyny w hepatocytach nie jest znany. Jeśli nie można uniknąć równoczesnego podawania, zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego Zentasta oraz monitorowanie kliniczne pod kątem skuteczności (patrz Tabela 1). Nie zaleca się stosowania atorwastatyny u pacjentów przyjmujących letermowir w skojarzeniu z cyklosporyną (patrz punkt 4.4).

Gemfibrozyl/pochodne kwasu fibrynowego: Stosowanie fibratów w monoterapii wiąże się czasem z występowaniem zdarzeń dotyczących mięśni, w tym rhabdomyolizy. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń może zostać zwiększone poprzez równoczesne stosowanie pochodnych kwasu fibrynowego i atorwastatyny.

Ezetymib: Stosowanie ezetymibu w monoterapii jest związane ze zdarzeniami związanymi z mięśniami, w tym z rhabdomyolizą. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń może być w związku z tym większe podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu i atorwastatyny. Zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjentów.

Kolestypol: Stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu były mniejsze podczas równoczesnego podawania kolestypolu z atorwastatyną (stosunek stężenia atorwastatyny: 0,74). Wpływ na stężenie lipidów był jednak większy w przypadku równoczesnego podawania atorwastatyny i kolestypolu niż kiedy stosowano tylko jedną z tych substancji.

Kwas fusydowy: Ryzyko miopatii, w tym rhabdomyolizy może być zwiększone podczas jednoczesnego ogólnoustrojowego podawania kwasu fusydowego ze statynami. Mechanizm leżący u podłoża tej interakcji (niezależnie od tego, czy ma ona charakter farmakodynamiczny, czy farmakokinetyczny, czy zarówno farmakodynamiczny, jak i farmakokinetyczny) jest jeszcze nieznany. Istnieją doniesienia o przypadkach rhabdomyolizy (także prowadzących do zgonu) wśród pacjentów leczonych takim skojarzeniem. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe podawanie kwasu fusydowego jest konieczne, leczenie atorwastatyną należy przerwać na cały okres leczenia kwasem fusydowym (patrz punkt 4.4).

Kolchicina: Chociaż nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji pomiędzy atorwastatyną i kolchiciną, zgłaszano przypadki miopatii podczas równoczesnego podawania atorwastatyny i kolchicyny. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania atorwastatyny z kolchiciną.

Daptomycyna: Zgłaszano przypadki miopatii i (lub) rhabdomyolizy podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. atorwastatyny) z daptomycyną. Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, zaleca się odpowiednią kontrolę kliniczną (patrz punkt 4.4).

Boceprewir: Narażenie na atorwastatynę ulegało zwiększeniu w przypadku podawania z boceprewirem. Jeśli konieczne jest równoczesne podawanie z produktem leczniczym Zentasta, należy rozważyć rozpoczęcie stosowania od najniższej możliwej dawki produktu leczniczego Zentasta, a następnie stopniowe zwiększanie dawki do osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego przy jednoczesnym monitorowaniu pod kątem bezpieczeństwa i nieprzekraczaniu dawki dobowej 10 mg + 20 mg. W przypadku pacjentów przyjmujących już produkt leczniczy Zentasta w sytuacji równoczesnego podawania z boceprewirem nie należy przekraczać dawki dobowej produktu leczniczego Zentasta wynoszącej 10 mg + 20 mg.

Wpływ produktu leczniczego Zentasta na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Ezetymib

W badaniach przedklinicznych wykazano, że ezetymib nie indukuje metabolizujących leki enzymów z grupy cytochromu P450. Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ezetymibem a lekami, o których wiadomo, że metabolizowane są przez cytochromy P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 lub N-acetylotransferazę.

W badaniach interakcji klinicznych ezetymib nie wpływał na farmakokinetykę dapsonu, dekstrometorfanu, digoksyny, środków do antykoncepcji doustnej (etynyloestradiolu i lewonorgestrelu), glipizydu, tolbutamidu lub midazolamu w jednoczesnym podaniu. Cymetydyna jednocześnie stosowana z ezetymibem nie wpływała na biodostępność ezetymibu.

Leki przeciwzakrzepowe: Jednoczesne stosowanie ezetymibu (10 mg raz na dobę) nie miało istotnego wpływu na biodostępność warfaryny i czas protrombinowy w badaniu przeprowadzonym z udziałem dwunastu zdrowych dorosłych mężczyzn. Jednakże, istnieją doniesienia z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu dotyczące zwiększenia wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR) u pacjentów stosujących warfarynę lub fluindion, u których dołączono leczenie ezetymibem. W przypadku stosowania produktu leczniczego Zentasta jednocześnie z warfaryną, inną substancją przeciwzakrzepową z grupy pochodnych kumaryny lub fluindionem należy odpowiednio monitorować wartości INR (patrz punkt 4.4).

Atorwastatyna

Digoksyna: Po kilkukrotnym, równoczesnym podaniu dawek digoksyny i 10 mg atorwastatyny, stężenia digoksyny w stanie stacjonarnym uległy niewielkiemu zwiększeniu. Pacjentów przyjmujących digoksynę należy odpowiednio monitorować.

Doustne leki antykoncepcyjne: Równoczesne podawanie atorwastatyny z doustnymi lekami antykoncepcyjnymi wpływa na zwiększenie stężeń noretysteronu oraz etynyloestradiolu w osoczu.

Warfaryna: W badaniu klinicznym w grupie pacjentów otrzymujących przewlekle warfarynę równoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę powodowało niewielkie skrócenie czasu protrombinowego o około 1,7 sekundy w ciągu pierwszych 4 dni stosowania, który powracał do wartości prawidłowych w ciągu 15 dni leczenia atorwastatyną. Chociaż istotne klinicznie interakcje z lekami przeciwzakrzepowymi zgłaszano bardzo rzadko, u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny należy określać czas protrombinowy przed rozpoczęciem stosowania atorwastatyny, a także odpowiednio często na wczesnych etapach leczenia, tak by nie doszło do istotnej zmiany czasu protrombinowego. Po udokumentowaniu stabilnych wartości czasu protrombinowego parametr ten można monitorować w odstępach czasu zalecanych zwykle w przypadku pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny. Tę procedurę należy powtórzyć w przypadku zmiany dawki atorwastatyny lub przerwania jej stosowania. Leczenie atorwastatyną nie zostało powiązane z występowaniem krwawień lub zmianami czasu protrombinowego u pacjentów, którzy nie przyjmują antykoagulantów.

Tabela 1: Wpływ jednocześnie podawanych produktów leczniczych na farmakokinetykę atorwastatyny

Podawany równocześnie produkt leczniczy i schemat dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Zmiana wartości AUC ^{&}	Zalecenie kliniczne [#]
Typranawir 500 mg BID/ Rytonawir 200 mg BID, 8 dni (dni 14. do 21.)	40 mg w dniu 1., 10 mg w dniu 20.	9,4	W przypadkach, w których konieczne jest równoczesne podawanie z atorwastatyną, nie należy przekraczać dawki 10 mg atorwastatyny na dobę. Zaleca się monitorowanie kliniczne tych pacjentów.
Telaprewir 750 mg, podawany co 8 godzin przez 10 dni	20 mg, SD	7,9	
Cyklosporyna 5,2 mg/kg/dobę, stała dawka	10 mg OD przez 28 dni	8,7	
Lopinawir 400 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	20 mg OD przez 4 dni	5,9	W przypadkach, w których konieczne jest równoczesne

Klarytromycyna 500 mg BID, 9 dni	80 mg OD przez 8 dni	4,5	podawanie z atorwastatyną, zaleca się stosowanie mniejszych dawek podtrzymujących atorwastatyny. Zaleca się monitorowanie kliniczne tych pacjentów w przypadku dawek atorwastatyny przekraczających 20 mg.
Sakwinawir 400 mg BID/ Rytonawir (300 mg BID od dni 5-7, zwiększenie dawki do 400 mg BID w dniu 8.), od 4. do 18. dnia, 30 min po podaniu atorwastatyny	40 mg OD przez 4 dni	3,9	W przypadkach, w których konieczne jest równoczesne podawanie z atorwastatyną, zaleca się stosowanie mniejszych dawek podtrzymujących atorwastatyny. Zalecane jest monitorowanie kliniczne tych pacjentów w przypadku dawek atorwastatyny przekraczających 40 mg.
Darunawir 300 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 9 dni	10 mg OD przez 4 dni	3,4	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	3,3	
Fosamprenawir 700 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	2,5	
Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	2,3	Brak specjalnych zaleceń.
Nelfinawir 1250 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 28 dni	1,74	
Elbaswir 50 mg OD / Grazoprewir 200 mg OD, 13 dni	10 mg SD	1,95	Nie należy przekraczać dawki dobowej atorwastatyny wynoszącej 20 mg w przypadku równoczesnego podawania z produktami zawierającymi elbaswir lub grazoprewir.
Letermowir 480 mg OD, 10 dni	20 mg SD	3,29	Podczas jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi letermowir nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg na dobę.
Glekaprewir 400 mg OD/ Pibrentaswir 120 mg OD, 7 dni	10 mg OD przez 7 dni	8,3	Jednoczesne podanie z produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir lub pibrentaswir jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Sok grejpfrutowy, 240 ml OD *	40 mg, SD	1,37	Nie zaleca się równoczesnego spożywania dużych ilości soku grejpfrutowego i atorwastatyny.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg, SD	1,51	Po rozpoczęciu stosowania lub zmianie dawki diltiazemu zaleca się prowadzenie odpowiedniego monitorowania klinicznego tych pacjentów.

Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	10 mg, SD	1,33	Zalecana jest mniejsza dawka maksymalna i monitorowanie kliniczne tych pacjentów.
Amlodypina 10 mg, pojedyncza dawka	80 mg, SD	1,18	Brak specjalnych zaleceń.
Cymetydyna 300 mg QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 2 tygodnie	1,00	Brak specjalnych zaleceń.
Kolestypol 10 g BID, 24 tygodnie	40 mg OD przez 8 tygodni	0,74**	Brak specjalnych zaleceń.
Zawiesina zobojętniająca kwas żołądkowy zawierająca wodorotlenek magnezu i glinu, 30 ml QID, 17 dni	10 mg OD przez 15 dni	0,66	Brak specjalnych zaleceń.
Efawirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg przez 3 dni	0,59	Brak specjalnych zaleceń.
Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (jednoczesne podanie)	40 mg SD	1,12	Jeśli nie można uniknąć równoczesnego podawania, zaleca się jednoczesne podawanie atorwastatyny i ryfampicyny oraz prowadzenie monitorowania klinicznego.
Ryfampicyna 600 mg OD, 5 dni (dawki podawane oddzielnie)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni	40 mg SD	1,35	Zalecana jest mniejsza dawka początkowa i monitorowanie kliniczne tych pacjentów.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg SD	1,03	Zalecana jest mniejsza dawka początkowa i monitorowanie kliniczne tych pacjentów.
Boceprewir 800 mg TID, 7 dni	40 mg SD	2,3	Zalecana jest mniejsza dawka początkowa i monitorowanie kliniczne tych pacjentów. W przypadku równoczesnego podawania z boceprewirem nie należy przekraczać dawki dobowej atorwastatyny 20 mg.

& Przedstawia stosunek terapii (jednocześnie podawany lek plus atorwastatyna *versus* atorwastatyna w monoterapii).

Znaczenie kliniczne przedstawiono w punktach 4.4 oraz 4.5.

* Zawiera jeden lub więcej składników, które hamują aktywność cytochromu CYP3A4 i mogą zwiększać stężenie w osoczu metabolizowanych przez niego produktów leczniczych. Wypicie 240 ml soku grejpfrutowego powodowało zmniejszenie wartości AUC czynnego metabolitu ortohydroksylowego o 20,4%. Duże ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l na dobę przez 5 dni) powodowały 2,5-krotne zwiększenie wartości AUC atorwastatyny oraz 1,3-krotne zwiększenie wartości AUC dla czynnych postaci (atorwastatyny i metabolitów) inhibitorów reduktazy HMG-CoA.

** Stosunek oparty na pojedynczej próbce pobranej 8-16 godzin po przyjęciu dawki.

OD = raz na dobę (ang. once daily); SD = pojedyncza dawka (ang. single dose); BID = dwa razy na dobę; TID = trzy razy na dobę; QID = cztery razy na dobę.

Tabela 2: Wpływ atorwastatyny na farmakokinetykę jednocześnie podawanych produktów leczniczych

Atorwastatyna i schemat dawkowania	Podawany równocześnie produkt leczniczy		
	Produkt leczniczy/dawka (mg)	Zmiana wartości AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne
80 mg OD przez 10 dni	Digoksyna 0,25 mg OD, 20 dni	1,15	Pacjentów przyjmujących digoksynę należy odpowiednio monitorować.
40 mg OD przez 22 dni	Doustna antykoncepcja OD, 2 miesiące - noretysteron 1 mg - etynyloestradiol 35 µg	1,28 1,19	Brak specjalnych zaleceń.
80 mg OD przez 15 dni	* Fenazon, 600 mg SD	1,03	Brak specjalnych zaleceń.
10 mg, SD	Typranawir 500 mg BID/rytonawir 200 mg BID, 7 dni	1,08	Brak specjalnych zaleceń.
10 mg, OD przez 4 dni	Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	0,73	Brak specjalnych zaleceń.
10 mg OD przez 4 dni	Fosamprenawir 700 mg BID/rytonawir 100 mg BID, 14 dni	0,99	Brak specjalnych zaleceń.

[&] Przedstawia stosunek terapii (jednocześnie podawany lek plus atorwastatyna *versus* atorwastatyna w monoterapii).

* Równoczesne, wielokrotne podawanie dawek atorwastatyny i fenazonu miało niewielki lub niewykrywalny wpływ na klirens fenazonu.

OD = raz na dobę (ang. once daily); SD = pojedyncza dawka (ang. single dose); BID = dwa razy na dobę.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować w trakcie leczenia skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.3).

Ciąża

Produkt leczniczy Zentasta jest przeciwwskazany w trakcie ciąży (patrz punkt 4.3). Brak dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Zentasta w trakcie ciąży.

Atorwastatyna

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania atorwastatyny u kobiet w ciąży. Obserwowano rzadkie przypadki występowania wad wrodzonych po wewnątrzmacicznym narażeniu na inhibitory reduktazy HMG-CoA. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Leczenie matek atorwastatyną może zmniejszać poziom płodowego mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżycza tętnic jest przewlekłym procesem i zwykle przerwanie stosowania leków obniżających stężenie lipidów w czasie ciąży powinno mieć niewielki wpływ na długoterminowe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią.

Ezetymib

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania ezetymibu w ciąży.

Badania obejmujące jednoczesne podanie ezetymibu i atorwastatyny w czasie ciąży u samic szczurów wykazały, że w grupie otrzymującej ezetymib/atorwastatynę w dużej dawce wystąpił związany z badanym produktem wzrost częstości zmian w obrębie układu szkieletowego, dotyczących „zmniejszonego kostnienia w obrębie mostka”. Może to być związane z obserwowanym zmniejszeniem masy ciała płodów. U ciężarnych samic królika obserwowano występowanie z małą częstością deformacji układu szkieletowego (połączenie segmentów mostka, połączenie kręgów ogonowych oraz asymetryczny kształt mostka).

Karmienie piersią

Produkt Zentasta jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią.

Atorwastatyna

Nie wiadomo czy atorwastatyna lub jej metabolity są wydzielane z mlekiem kobiecym. U szczurów stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu są podobne do stężenia w mleku (patrz punkt 5.3). W związku z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych, kobiety przyjmujące produkt leczniczy Zentasta nie powinny karmić piersią niemowląt (patrz punkt 4.3). Atorwastatyna jest przeciwwskazana podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Ezetymib

Ezetymib nie powinien być przyjmowany w czasie karmienia piersią. Badania na szczurach wykazały, że ezetymib jest wydzielany z mlekiem. Nie wiadomo, czy ezetymib jest wydzielany z mlekiem kobiet karmiących piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Zentasta na płodność.

Atorwastatyna

W badaniach na zwierzętach atorwastatyna nie oddziaływała na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

Ezetymib

Nie stwierdzono wpływu ezetymibu na płodność u samców i samic szczura (patrz punkt 5.3).

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Zentasta wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W trakcie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy jednak wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy, których występowanie zgłaszano.

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$) i nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość		
		Atorwastatyna	Ezetymib	Ezetymib + Statyna
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenia nosa i gardła	Często		

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Trombocytopenia	Rzadko	Nieznana*	
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne	Często		
	Reakcje anafilaktyczne	Bardzo rzadko		
	Nadwrażliwość, w tym wysypka, pokrzywka, wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy		Nieznana*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia	Często		
	Hipoglikemia, zwiększenie masy ciała, anoreksja	Niezbyt często		
	Zmniejszony apetyt		Niezbyt często	
Zaburzenia psychiczne	Koszmary senne, bezsenność	Niezbyt często		
	Depresja		Nieznana*	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często		Często
	Zawroty głowy	Niezbyt często	Nieznana*	
	Hipoestezja, zaburzenia smaku, amnezja	Niezbyt często		
	Parestezje	Niezbyt często	Nieznana*	Niezbyt często
	Neuropatia obwodowa	Rzadko		
	Miastenia	Częstość nieznana		
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Niezbyt często		
	Zaburzenia widzenia	Rzadko		
	Miastenia oczna	Częstość nieznana		
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	Niezbyt często		
	Utrata słuchu	Bardzo rzadko		
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca, nadciśnienie		Niezbyt często	
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Rzadko		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból gardła i krtani, krwawienie z nosa	Często		
	Kaszel		Niezbyt często	
	Duszność		Nieznana*	
Zaburzenia żołądka i jelit	Wzdęcia, biegunka	Często	Często	
	Zaparcia	Często	Nieznana*	
	Nudności, niestrawność	Często	Niezbyt często	
	Wymioty, odbijanie	Niezbyt często		
	Zapalenie trzustki	Niezbyt często	Nieznana*	
	Ból brzucha	Niezbyt często	Często	
	Refluks żołądkowo-przełykowy		Niezbyt często	

	Suchość w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka			Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby	Niezbyt często	Nieznana*	
	Cholestaza	Rzadko		
	Niewydolność wątroby	Bardzo rzadko		
	Kamica żółciowa, zapalenie pęcherzyka żółciowego		Nieznana*	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka, wysypka skórna, świąd	Niezbyt często		Niezbyt często
	Łysienie	Niezbyt często		
	Obrzęk naczynioruchowy, pęcherzykowe zapalenie skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	Rzadko		
	Rumień wielopostaciowy	Rzadko	Nieznana*	
	Liszajowata reakcja polekowa	Rzadko		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów, kurcze mięśni	Często	Niezbyt często	
	Obrzęk stawów	Często		
	Ból kończyn, ból pleców	Często		Niezbyt często
	Zmęczenie mięśni	Niezbyt często		
	Oslabienie mięśni	Niezbyt często		Niezbyt często
	Ból karku	Niezbyt często	Niezbyt często	
	Ból mięśni	Często	Nieznana*	Często
	Zapalenie mięśni, zaburzenie struktury ścięgien, czasem powikłane zerwaniem	Rzadko		
	Immunozależna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4)	Nieznana		
	Miopatia, rabdomioliza, zerwanie mięśnia	Rzadko	Nieznana*	
	Zespół toczniopodobny	Bardzo rzadko		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomastia	Bardzo rzadko		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki obwodowe	Niezbyt często		Niezbyt często
	Astenia	Niezbyt często	Nieznana*	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często	Niezbyt często	
	Zmęczenie	Niezbyt często	Często	
	Złe samopoczucie, gorączka	Niezbyt często		
	Ból		Niezbyt często	

Badania diagnostyczne	Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi	Często	Niezbyt często	
	Obecność krwinek białych w moczu	Niezbyt często		
	Zwiększone stężenia ALAT i (lub) AspAT		Niezbyt często	Często
	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy		Niezbyt często	

* Doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu (z- lub bez statyny)

Podczas stosowania niektórych statyn zgłaszano następujące działania niepożądane:

- zaburzenia seksualne
- depresja
- bardzo rzadkie przypadki śródmiąższowej choroby płuc, w szczególności podczas leczenia długoterminowego (patrz punkt 4.4)
- cukrzyca: częstość występowania będzie zależeć od obecności czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie w wywiadzie)

Wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach z grupą kontrolną, w których lek był stosowany w monoterapii, częstość występowania klinicznie znamiennego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT) i (lub) asparaginianowej (AspAT) $> 3 \times$ GGN) była podobna w grupie przyjmujących ezetymib (0,5%) oraz placebo (0,3%). W badaniach, w których leki stosowano w skojarzeniu, częstość zwiększenia aktywności aminotransferaz wynosiła 1,3% w grupie pacjentów przyjmujących ezetymib w skojarzeniu ze statyną oraz 0,4% w grupie pacjentów przyjmujących wyłącznie statynę. Zwiększenie aktywności enzymów przebiegało na ogół bez objawów; nie stwierdzano cech zastoju żółci, a aktywność aminotransferaz powracała do wartości początkowych po zaprzestaniu leczenia lub podczas kontynuacji leczenia (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych zgłaszano zwiększenie aktywności CPK $> 10 \times$ GGN u 4 spośród 1674 (0,2%) pacjentów stosujących wyłącznie ezetymib w porównaniu z 1 spośród 786 (0,1%) pacjentów stosujących placebo oraz u 1 spośród 917 (0,1%) pacjentów stosujących jednocześnie ezetymib i statynę w porównaniu z 4 spośród 929 (0,4%) pacjentów stosujących wyłącznie statynę. Nie stwierdzono większej liczby przypadków miopatii lub rhabdomyolizy związanych ze stosowaniem ezetymibu w porównaniu z odpowiednią grupą kontrolną (placebo lub statyna w monoterapii) (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych będzie można zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub

przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy monitorować czynność wątroby i aktywność CPK w surowicy.

Ezetymib

W badaniach klinicznych podawanie ezetymibu w dawce 50 mg na dobę, 15 zdrowym ochotnikom przez maksymalnie 14 dni lub w dawce 40 mg na dobę, 18 pacjentom z pierwotną hiperlipidemią przez maksymalnie 56 dni, było zasadniczo dobrze tolerowane. Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania; większość z nich nie była związana z działaniami niepożądanymi. Zgłoszone działania niepożądane nie były ciężkie. W przypadku zwierząt nie obserwowano toksyczności po doustnym podaniu pojedynczej dawki 5000 mg/kg mc. szczurom i myszom oraz 3000 mg/kg mc. psom.

Atorwastatyna

Ze względu na silne wiązanie atorwastatyny przez białka osocza nie oczekuje się, aby hemodializa powodowała istotne zwiększenie klirensu atorwastatyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki modyfikujące stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA w skojarzeniu z innymi lekami modyfikującymi stężenie lipidów, kod ATC: C10BA05

Mechanizm działania

Wysoki poziom cholesterolu we krwi wynika z wchłaniania jelitowego i biosyntezy endogennego cholesterolu. Zentasta zawiera ezetymib i atorwastatynę, dwa związki obniżające poziom lipidów o uzupełniających się mechanizmach działania.

Ezetymib

Celem działania ezetymibu na poziomie molekularnym jest transporter steroli, białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), które odgrywa rolę w wychwytywaniu cholesterolu i fitosteroli w jelitach. Ezetymib wiąże się z rąbką szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu, co prowadzi do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. U pacjentów z łagodną do umiarkowanej hipercholesterolemią, ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu w jelitach o >50-55%.

Przeprowadzono szereg badań przedklinicznych w celu określenia selektywności hamowania wchłaniania cholesterolu przez ezetymib. Ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu znakowanego izotopem węgla C¹⁴, a nie miał wpływu na wchłanianie triglicerydów, kwasów tłuszczowych, kwasów żółciowych, progesteronu, etynyloestradiolu i rozpuszczalnych w tłuszczach witamin A oraz D.

Atorwastatyna

Atorwastatyna, w przeciwieństwie do ezetymibu, jest selektywnym, kompetycyjnym inhibitorem biosyntezy cholesterolu w wątrobie. Atorwastatyna hamuje reduktazę HMG-CoA – enzym ograniczający szybkość syntezy cholesterolu, katalizujący przemianę 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu będącego prekursorem steroli, w tym cholesterolu. W wątrobie triglicerydy i cholesterol są wbudowywane do lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL), tak zwane białka transportujące. Te białka transportujące uwalniane są do osocza w celu dostarczenia cholesterolu do tkanek obwodowych. Powstające z VLDL lipoproteiny niskiej gęstości

(LDL), są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptorów o wysokim powinowactwie do LDL (receptorów LDL).

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy poprzez hamowanie biosyntezy cholesterolu w wątrobie i prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów, nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL.

Atorwastatyna zmniejsza syntezę LDL oraz ilość cząsteczek LDL. Działanie atorwastatyny prowadzi do nasilonego i utrzymującego się zwiększenia aktywności receptora LDL i jednocześnie do korzystnych zmian jakościowych krążących cząsteczek LDL. Atorwastatyna skutecznie zmniejsza LDL-C u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy zazwyczaj nie reagują na leczenie zmniejszające stężenie lipidów we krwi.

W badaniu nad zależnością odpowiedzi od wielkości dawki wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie całkowitego cholesterolu (30%-46%), LDL-C (41%-61%), apolipoproteiny B (34%-50%) i triglicerydów (14%-33%), prowadząc jednocześnie do znamiennego zwiększenia stężenia HDL-C i apolipoproteiny A1. Wyniki te są zbliżone w przypadku pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, postaciami hipercholesterolemii innymi niż rodzinna oraz mieszaną hiperlipidemią, w tym u pacjentów z cukrzycą insulinoniezależną.

Produkt złożony obniża zatem podwyższony poziom cholesterolu całkowitego (total-C), LDL-C, apolipoproteiny B (Apo B), trójglicerydów (TG) i cholesterolu lipoproteinowego o niskiej gęstości (nie-HDL-C) i zwiększa poziom HDL-C poprzez podwójne hamowanie wchłaniania i syntezy cholesterolu.

W badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, 628 pacjentów z hiperlipidemią zostało zrandomizowanych do grupy otrzymującej przez maksymalnie 12 tygodni placebo, ezetymib (10 mg), atorwastatynę (10 mg, 20 mg, 40 mg lub 80 mg) lub równocześnie ezetymib i atorwastatynę, co stanowiło odpowiednik stosowania połączenia ezetymib+atorwastatyna (10 mg+10 mg, 10 mg + 20 mg, 10 mg + 40 mg i 10 mg + 80 mg). Pacjentów otrzymujących wszystkie dawki połączenia ezetymib+atorwastatyna porównano z pacjentami otrzymującymi wszystkie dawki atorwastatyny. Stosowanie połączenia ezetymib+atorwastatyna powodowało bardziej istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-C, Apo B, triglicerydów oraz nie-HDL-C, a także zwiększenie stężenia HDL-C w porównaniu z monoterapią atorwastatyną.

W wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu, 621 dorosłych pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, chorobą niedokrwienną serca lub wieloma ≥ 2 czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego oraz poziomem LDL-C ≥ 130 mg/dl otrzymało - po trwającym 6-10-tygodni okresie wprowadzenia do badania przez stabilizację diety i atorwastatynę (10 mg/dobę) - odpowiednio atorwastatynę 10 mg + ezetymib 10 mg lub atorwastatynę 20 mg. Dawka atorwastatyny w obu grupach została podwojona po 4 tygodniach, 9 tygodniach lub obu okresach, gdy poziom LDL-C nie osiągnął docelowego poziomu ≤ 100 mg/dl, do maksymalnie 40 mg w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i 80 mg w grupie leczonej monoterapią. Odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom LDL-C ≤ 100 mg/dl był istotnie wyższy w grupie otrzymującej leczenie skojarzone niż w grupie przyjmującej atorwastatynę w monoterapii (22% vs 7%; $p < 0,01$). Po 4 tygodniach poziomy LDL-C, trójglicerydów i cholesterolu lipoproteinowego o niskiej gęstości zostały znacznie zmniejszone poprzez zastosowanie terapii skojarzonej niż przez podwojenie dawki atorwastatyny (LDL-C -22,8% w porównaniu z -8,6%; $p < 0,01$).

W innym randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu, kontrolowanym placebo, 450 pacjentów z hipercholesterolemią i chorobą niedokrwienną serca, którzy nie osiągnęli docelowego poziomu LDL-C $\leq 2,60$ mmol/l podczas przyjmowania stałej dawki atorwastatyny 10 lub 20 mg na dobę przez ≥ 6 tygodni, otrzymywało atorwastatynę + ezetymib lub atorwastatynę + placebo. Znacząco więcej pacjentów osiągnęło docelowe wartości LDL-C $\leq 2,6$ mmol/l przyjmując ezetymib niż przy placebo (81,3 w porównaniu do 21,8%; $p \leq 0,001$). W porównaniu do placebo, jednoczesne

podawanie ezetymibu z towarzyszącą atorwastatyną doprowadziło do znacząco ($p \leq 0,001$) większego zmniejszenia poziomu LDL-C, TC, TG, nie-HDL-C i apolipoproteiny B; HDL-C był znacznie ($p \leq 0,05$) zwiększony.

Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych

W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem ezetymibu z symwastatyną, z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną przyjmującą aktywny lek, przeprowadzonym z udziałem 18 144 pacjentów włączonych do badania w ciągu 10 dni od hospitalizacji z powodu wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (OZW, tj. ostrego zawału mięśnia sercowego lub niestabilnej dławicy piersiowej). Wszystkich pacjentów przydzielano w sposób losowy w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej ezetymib z symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg ($n = 9067$) lub symwastatynę w dawce 40 mg ($n = 9077$). Mediana okresu obserwacji wynosiła 6 lat.

Średnia wieku pacjentów wynosiła 63,6 lat. 76% pacjentów stanowili mężczyźni, 84% pacjentów było rasy białej, a 27% pacjentów chorowało na cukrzycę. Średnie stężenie LDL-C w czasie wystąpienia incydentu kwalifikującego do badania u pacjentów przyjmujących leczenie obniżające poziom lipidów ($n = 6390$) i u tych, którzy nie przyjmowali leczenia obniżającego poziom lipidów ($n = 11 594$) wynosiło odpowiednio 80 mg/dl (2,1 mmol/l) i 101 mg/dl (2,6 mmol/l). Przed hospitalizacją z powodu wystąpienia OZW kwalifikującego do badania 34% pacjentów przyjmowało statynę. Po upływie jednego roku średnie stężenie LDL-C u pacjentów kontynuujących leczenie wynosiło 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną i 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) w grupie przyjmującej symwastatynę w monoterapii.

Na pierwszorzędowy punkt końcowy składał się zgon z przyczyn naczyniowo-sercowych, poważne incydenty wieńcowe (zdefiniowane jako zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udokumentowana niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub jakiegokolwiek procedura rewaskularyzacji wieńcowej przeprowadzona przynajmniej 30 dni po losowym przydzieleniu leczenia) oraz udar mózgu niezakończony zgonem. Badanie wykazało, że leczenie ezetymibem z symwastatyną pozwalało uzyskać dodatkowe korzyści w zmniejszeniu pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważnego incydentu wieńcowego i udaru mózgu niezakończonego zgonem, w porównaniu z samą symwastatyną (zmniejszenie ryzyka względnego o 6,4%, $p = 0,016$). Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 2572 z 9067 pacjentów (7-letni wskaźnik Kaplana-Meiera [KM] wynosił 32,72%) w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz u 2742 z 9077 pacjentów (7-letni wskaźnik KM wynosił 34,67%) w grupie otrzymującej samą symwastatynę (patrz Rycina 1 i Tabela 3). Oczekuje się, że w przypadku jednoczesnego podawania ezetymibu z atorwastatyną te dodatkowe korzyści będą zbliżone. Całkowita liczba zgonów w tej grupie podwyższonego ryzyka nie uległa zmianie.

Stwierdzono ogólną korzyść w przypadku wszystkich udarów mózgu; jakkolwiek odnotowano niewielkie, nieistotne zwiększenie liczby udarów krwotocznych w grupie ezetymib-symwastatyna w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących samą symwastatynę. Ryzyko udaru krwotocznego w przypadku jednoczesnego podawania ezetymibu ze statynami o silniejszym działaniu nie zostało ocenione w długoterminowych badaniach.

Efekt leczenia ezetymibem z symwastatyną był na ogół spójny z efektami uzyskiwanymi w szeregu podgrup, tj. zależnie od płci, wieku, rasy, cukrzycy w wywiadzie, wyjściowego stężenia lipidów, wcześniejszego leczenia statynami, przebytego udaru mózgu i nadciśnienia tętniczego.

Rycina 1: Wpływ leczenia skojarzonego ezetymibem z symwastatyną na pierwszorzędowy złożony punkt końcowy, tj. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważny incydent wieńcowy lub udar mózgu niezakończony zgonem

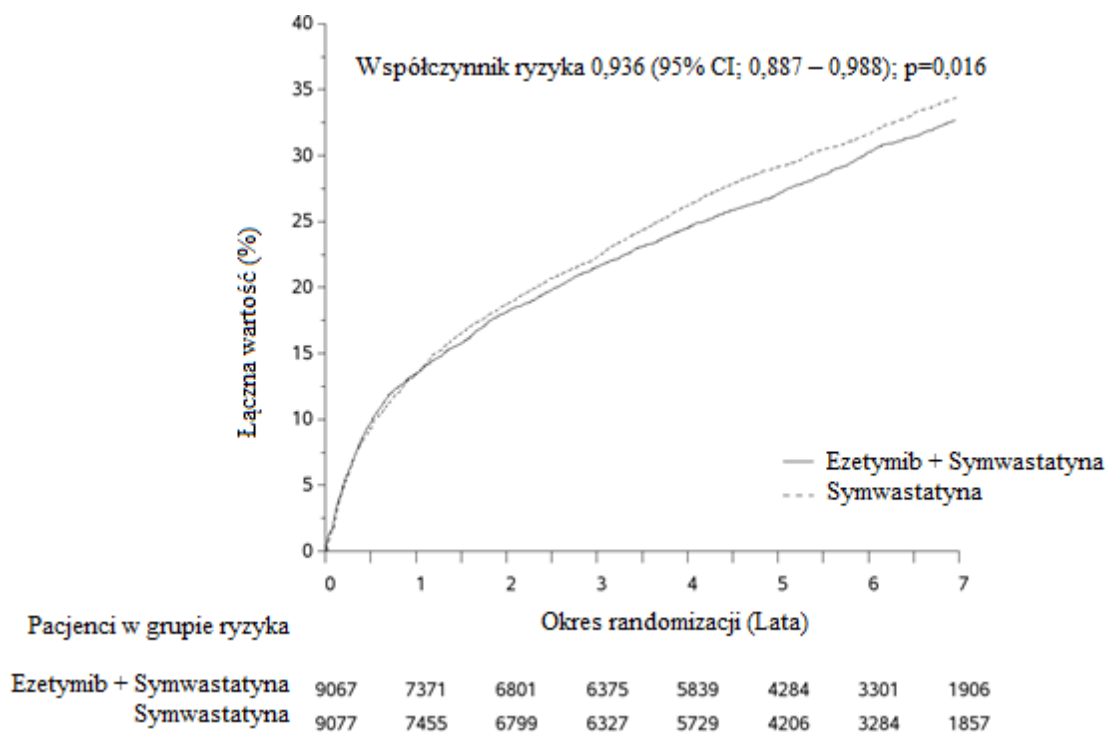


Tabela 3: Poważne incydenty sercowo-naczyniowe u wszystkich przydzielanych w sposób losowy pacjentów w badaniu IMPROVE-IT z podziałem na grupy leczenia

Wynik	Ezetymib/ symwastatyna 10 mg+ 40 mg* (n= 9067)		Symwastatyna 40 mg† (n =9077)		Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
	n	K-M%‡	n	K-M%‡		
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy skuteczności						
(zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważny incydent wieńcowy i udar mózgu niezakończony zgonem)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Składowe pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego skuteczności i wybrane punkty końcowe skuteczności (pierwsze wystąpienie określonego zdarzenia w dowolnym momencie)						
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Poważny incydent wieńcowy						
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Rewaskularyzacja wieńcowa po 30 dniach	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107

Udar mózgu niezakończony zgonem	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010
------------------------------------	-----	-------	-----	-------	-------------------------	-------

* u 6% pacjentów dawkę ezetymibu + symwastatyny zwiększono do 10 + 80 mg

† u 27% pacjentów dawkę symwastatyny zwiększono do 80 mg

‡ estymator Kaplana-Meiera po 7 latach

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wykazano biorównoważność produktu złożonego wobec podawanego łącznie ezetymibu i atorwastatyny w tabletkach o odpowiednich dawkach.

Wchłanianie

Ezetymib

Po podaniu doustnym ezetymib jest szybko wchłaniany i w znacznym stopniu sprzęgany do postaci czynnego farmakologicznie glukuronidu fenolowego (glukuronid ezetymibu). Średnie maksymalne stężenia (C_{max}) są osiągane w ciągu 1 do 2 godzin w przypadku glukuronidu ezetymibu i w ciągu 4 do 12 godzin w przypadku ezetymibu. Nie można określić bezwzględnej biodostępności ezetymibu, ponieważ substancja ta jest prawie całkowicie nierozpuszczalna w roztworach wodnych, które mogą być stosowane do wstrzykiwań.

Jednoczesne przyjmowanie pokarmów (z dużą lub małą zawartością tłuszczu) nie ma wpływu na biodostępność ezetymibu w czasie podawania go w postaci tabletek 10 mg.

Atorwastatyna

Atorwastatyna po podaniu doustnym wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) w ciągu 1 do 2 godzin. Stopień wchłaniania zwiększa się proporcjonalnie do wielkości dawki atorwastatyny. Biodostępność atorwastatyny w postaci podawanych doustnie tabletek powlekanych wynosi 95% do 99% w porównaniu do roztworu doustnego. Całkowita biodostępność atorwastatyny wynosi około 12%, a ogólnoustrojowa aktywność hamująca reduktazę HMG-CoA wynosi około 30%. Mała ogólnoustrojowa dostępność jest przypisywana usuwaniu leku przez komórki błony śluzowej żołądka i jelit zanim dostanie się on do krążenia i (lub) efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę.

Dystrybucja

Ezetymib

Ezetymib i glukuronid ezetymibu wiążą się z białkami ludzkiego osocza w odpowiednio 99,7% i 88 do 92%.

Atorwastatyna

Średnia objętość dystrybucji atorwastatyny wynosi około 38 l. Atorwastatyna wiąże się z białkami osocza w $\geq 98\%$.

Metabolizm

Ezetymib

Ezetymib jest metabolizowany głównie w jelicie cienkim i w wątrobie poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym (reakcja II fazy), a następnie wydalany z żółcią. U wszystkich badanych gatunków obserwowano minimalny metabolizm oksydacyjny (reakcja I fazy). Ezetymib i glukuronid ezetymibu są głównymi pochodnymi leku wykrywanymi w osoczu, stanowiąc odpowiednio około 10 do 20% i 80 do 90% całkowitego stężenia leku w osoczu. Zarówno ezetymib, jak i glukuronid ezetymibu są powoli usuwane z osocza, na skutek istotnego krążenia jelitowo-wątrobowego. Okres półtrwania ezetymibu i glukuronidu ezetymibu wynosi około 22 godziny.

Atorwastatyna

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 do orto- i parahydroksylowanych pochodnych oraz różnych produktów beta-oksydacji. Niezależnie od innych szlaków, produkty te są

dalej metabolizowane na drodze glukuronidacji. W badaniach *in vitro* hamowanie reduktazy HMG-CoA przez orto- i parahydroksylowane metabolity jest równoważne z tym obserwowanym w przypadku atorwastatyny. W przybliżeniu 70% stwierdzanej we krwi krążącej aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA przypisuje się aktywnym metabolitom.

Eliminacja

Ezetymib

Po doustnym podaniu ludziom ezetymibu znakowanego ^{14}C (20 mg), całkowity ezetymib w osoczu stanowił około 93% całkowitej aktywności promieniotwórczej. W stolcu i w moczu wykrywano odpowiednio około 78% i 11% całkowitej dawki izotopu promieniotwórczego w okresie 10-dniowej zbiórki. Po 48 godzinach od podania nie stwierdzono wykrywalnego poziomu aktywności promieniotwórczej w osoczu.

Atorwastatyna

Atorwastatyna jest substratem transporterów wątrobowych - polipeptydów transportujących aniony organiczne 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest także zidentyfikowanym substratem pomp efluksowych P-glikoproteiny (P-gp) i białka oporności raka piersi (BCRP), co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny. Atorwastatyna wydalana jest głównie z żółcią i (lub) przez metabolizm wątrobowy. Produkt leczniczy nie podlega w sposób istotny wątrobowo-jelitowej recyrkulacji. Średni okres półtrwania atorwastatyny u ludzi wynosi około 14 godzin. Okres półtrwania działania hamującego reduktazę HMG-CoA wynosi około 20 do 30 godzin ze względu na wpływ aktywnych metabolitów.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączenia wyników wszystkich badań z wykorzystaniem produktu leczniczego Zentasta w poszczególnych populacjach dzieci i młodzieży.

Ezetymib

Farmakokinetyka ezetymibu jest podobna u dzieci w wieku 6 lat i powyżej i u dorosłych. Brak danych o właściwościach farmakokinetycznych w populacji dzieci w wieku poniżej 6 lat. Doświadczenie kliniczne u dzieci i młodzieży dotyczy pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.

Atorwastatyna

W otwartym, 8-tygodniowym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku 6–17 lat) w stadium 1 w skali Tannera (N=15) i stadium 2 w skali Tannera (N=24) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i początkowym stężeniem LDL-C ≥ 4 mmol/l, podawano odpowiednio 5 lub 10 mg atorwastatyny w postaci tabletek do rozgryzania i żucia albo 10 lub 20 mg atorwastatyny w postaci tabletek raz na dobę. Jedyną istotną współzmienną w populacyjnej analizie farmakokinetycznej atorwastatyny była masa ciała. Klirens atorwastatyny podawanej doustnie u dzieci był podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych po wykonaniu skalowania allometrycznego z uwzględnieniem masy ciała. Obserwowano spójne spadki stężenia LDL-C i TC w całym zakresie dawek atorwastatyny i o-hydroksyatorwastatyny.

Osoby w podeszłym wieku

Ezetymib

Stężenie ezetymibu całkowitego w osoczu krwi u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat) jest około 2 razy większe niż u osób młodych (18 do 45 lat). Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL-C oraz profil bezpieczeństwa są porównywalne podczas stosowania ezetymibu u osób w podeszłym wieku i u osób młodszych.

Atorwastatyna

Stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu jest większe u zdrowych osób w podeszłym wieku niż u młodych dorosłych, zaś działanie zmniejszające stężenie lipidów było porównywalne w obu grupach.

Zaburzenia czynności wątroby

Ezetymib

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg, średnia wartość AUC całkowitego ezetymibu była zwiększona o około 1,7-krotnie u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (5-6 punktów wg skali Child-Pugh) w porównaniu z osobami zdrowymi. W 14-dniowym badaniu, w którym podawano dawki wielokrotne leku (10 mg na dobę) pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7-9 punktów wg skali Child-Pugh), stwierdzono około 4-krotne zwiększenie średniego AUC całkowitego ezetymibu pomiędzy dobą 1. i 14. w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na to, że nie jest znany wpływ zwiększonego narażenia na ezetymib u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (> 9 punktów wg skali Child-Pugh) nie zaleca się stosowania ezetymibu u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Atorwastatyna

Stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu jest znacznie zwiększone (C_{max} około 16 razy i AUC około 11 razy) u pacjentów uszkodzeniem wątroby wynikającym z przewlekłego nadużywania alkoholu (Child-Pugh B).

Zaburzenia czynności nerek

Ezetymib

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg pacjentom z ciężką chorobą nerek ($n=8$, średni klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min/1,73 m²), średnie AUC całkowitego ezetymibu zwiększyło się około 1,5-krotnie w porównaniu z osobami zdrowymi ($n=9$).

U jednego pacjenta uczestniczącego w tym badaniu (stan po przeszczepieniu nerki, przyjmującego kilka produktów leczniczych, w tym cyklosporynę) doszło do 12-krotnego zwiększenia narażenia na ezetymib całkowity.

Atorwastatyna

Choroby nerek nie wpływają na stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu ani na jej skuteczność działania na gospodarkę lipidową.

Płeć

Ezetymib

U kobiet stwierdzono nieco większe (około 20%) stężenia całkowite ezetymibu w osoczu niż u mężczyzn. Nie stwierdzono różnic pod względem zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL-C i profilu bezpieczeństwa u mężczyzn i kobiet leczonych ezetymibem.

Atorwastatyna

Stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów różnią się u kobiet i u mężczyzn (u kobiet C_{max} jest około 20% większe niż C_{max} u mężczyzn, natomiast AUC jest o 10% mniejsze niż u mężczyzn). Różnice te nie miały istotnego znaczenia klinicznego, nie wystąpiły znaczące klinicznie różnice we wpływie na stężenie lipidów u kobiet i mężczyzn.

Polimorfizm SLOC1B1

Atorwastatyna

W wychwytywaniu przez wątrobę wszystkich inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyny, bierze udział transporter OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem SLCO1B1 występuje ryzyko zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę, co może prowadzić do podwyższonego ryzyka rabdomiolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm w genie kodującym OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) jest związany z 2,4-krotnie wyższą ekspozycją na atorwastatynę (AUC) niż u osób nie będących nosicielami tego wariantu genotypu (c.521TT). U takich pacjentów możliwe jest także wystąpienie genetycznie upośledzonego wychwytu atorwastatyny przez wątrobę. Możliwy wpływ na skuteczność leku jest nieznan.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ezetymib

W badaniach na zwierzętach dotyczących przewlekłego działania toksycznego nie zidentyfikowano narządów docelowych toksycznych oddziaływań. U psów, którym podawano ezetymib przez okres czterech tygodni ($\geq 0,03$ mg/kg na dobę) stwierdzono zwiększenie stężenia cholesterolu w żółci znajdującej się w pęcherzyku żółciowym o 2,5 do 3,5 razy. Niemniej jednak w badaniu, w którym psom podawano lek w dawkach do 300 mg/kg na dobę przez okres jednego roku, nie stwierdzono zwiększenia zapadalności na kamice żółciową, ani innego oddziaływania na wątrobę i drogi żółciowe. Nie wiadomo, czy wyniki tych badań mają odniesienie do ludzi. Nie można wykluczyć ryzyka powstawania kamieni żółciowych w przypadku stosowania ezetymibu w dawkach terapeutycznych. Wyniki długotrwałych badań dotyczących działania rakotwórczego ezetymibu były negatywne. Ezetymib nie miał wpływu na płodność samic i samców szczurów, nie wykryto działania teratogennego u szczurów i królików ani wpływu na rozwój przedurodzeniowy i pourodzeniowy. Ezetymib stosowany w dawkach wielokrotnych wynoszących 1000 mg/kg na dobę przenikał przez barierę łożyskową u ciężarnych samic szczurów i królików.

Atorwastatyna

Nie wykazano potencjału mutagennego ani klastogennego atorwastatyny w serii 4 testów *in vitro* i 1 badaniu *in vivo*. Nie stwierdzono działania karcynogennego atorwastatyny u szczurów, jednakże w przypadku stosowania wyższych dawek u myszy (uzyskano AUC_{0-24h} 6-11 razy wyższe niż u ludzi przy zastosowaniu najwyższej zalecanej dawki) stwierdzono występowanie gruczolaków wątrobowokomórkowych u samców i raków wątrobowokomórkowych u samic. Dowody uzyskane z badań na zwierzętach wskazują, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodków i płodu. U szczurów, królików i psów atorwastatyna nie wpływała na płodność i nie była teratogenna, jednak w przypadku stosowania toksycznych dawek u samic ciężarnych, u szczurów i królików zaobserwowano toksyczność dla płodu. W przypadku zastosowania u ciężarnych samic wysokich dawek atorwastatyny odnotowano opóźniony rozwój potomstwa szczurów oraz obniżoną przeżywalność poporodową. U szczurów istnieją dowody na przenikanie produktu przez łożysko. Osoczowe stężenia atorwastatyny u szczurów są zbliżone do tych w mleku. Nie wiadomo jednak, czy atorwastatyna lub jej metabolity są wydzielane do mleka kobiet karmiących piersią.

Jednoczesne stosowanie ezetymibu i statyn

W badaniach dotyczących jednoczesnego stosowania ezetymibu i statyn (w tym atorwastatyny) obserwowano działania toksyczne, które zazwyczaj były typowe dla statyn. Niektóre działania toksyczne były bardziej nasilone niż podczas leczenia samymi statynami. Prawdopodobnie jest to związane z występowaniem interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych w terapii skojarzonej. W badaniach klinicznych nie wystąpiły takie interakcje. Jedynie u szczurów wystąpiła miopatia po narażeniu na dawki kilkukrotnie przewyższające dawki terapeutyczne dla ludzi (około 20-krotny wzrost wartości AUC statyn i od 500 do 2000-krotny wzrost wartości AUC aktywnych metabolitów). Podczas serii badań *in vivo* i *in vitro* ezetymib stosowany razem ze statynami nie wykazywał działania genotoksycznego. Jednoczesne stosowanie ezetymibu i statyn nie wykazywało działania teratogennego u szczurów. U ciężarnych samic królików zaobserwowano niewielką liczbę deformacji szkieletu (zespalone kręgi piersiowe i ogonowe, zmniejszona liczba kręgów ogonowych). Stosowanie ezetymibu z lowastatyną miało letalne działanie na zarodki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Wapnia węglan

Celuloza mikrokrystaliczna

Sodu laurylosiarczan
Kroskarmeloza sodowa
Powidon K30
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian
Polisorbat 80

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Zentasta 10 mg + 10 mg, 10 mg + 20 mg, 10 mg + 40 mg, i 10 mg + 80 mg, dostępny jest w blisterach z folii OPA/Aluminium/PVC, pokrytych folią aluminiową, zawierających 10, 30, 90 lub 100 tabletek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentasta, 10 mg + 10 mg: 25625
Zentasta, 10 mg + 20 mg: 25626
Zentasta, 10 mg + 40 mg: 25627
Zentasta, 10 mg + 80 mg: 25628

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 października 2019 r.
Data ostatniego przedłużenia ważności pozwolenia: 23 październik 2024 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

04/2026