SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

H A L M E D
17 - 12 - 2025
O D O B R E N O

1. NAZIV LIJEKA

Artas Plus 10 mg/10 mg filmom obložene tablete
Artas Plus 10 mg/20 mg filmom obložene tablete
Artas Plus 10 mg/40 mg filmom obložene tablete
Artas Plus 10 mg/80 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka 10 mg/10 mg filmom obložena tableta sadrži 10 mg ezetimiba i 10 mg atorvastatina (u obliku atorvastatinkalcijevog trihidrata).
Svaka 10 mg/20 mg filmom obložena tableta sadrži 10 mg ezetimiba i 20 mg atorvastatina (u obliku atorvastatinkalcijevog trihidrata).
Svaka10 mg/40 mg filmom obložena tableta sadrži 10 mg ezetimiba i 40 mg atorvastatina (u obliku atorvastatinkalcijevog trihidrata).
Svaka10 mg/80 mg filmom obložena tableta sadrži 10 mg ezetimiba i 80 mg atorvastatina (u obliku atorvastatinkalcijevog trihidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Svaka10 mg/10 mg filmom obložena tableta sadrži 152 mg laktoze (u obliku hidrata).
Svaka10 mg/20 mg filmom obložena tableta sadrži 175,8 mg laktoze (u obliku hidrata).
Svaka10 mg/40 mg filmom obložena tableta sadrži 224,2 mg laktoze (u obliku hidrata).
Svaka10 mg/80 mg filmom obložena tableta sadrži 320,2 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

10 mg/10 mg filmom obložene tablete: Roze, ovalne (približno 12,7 x 6,8 mm) filmom obložene tablete s utisnutim „V1“ na jednoj strani.

10 mg/20 mg filmom obložene tablete: Roze, ovalne (približno 14,2 x 7,2 mm) filmom obložene tablete s utisnutim „V2“ na jednoj strani.

10 mg/40 mg filmom obložene tablete: Roze, ovalne (približno 15,6 x 8,2 mm) filmom obložene tablete.

10 mg/80 mg filmom obložene tablete: Roze, oblika kapsule (približno 19,7 x 9,6 mm) filmom obložene tablete s utisnutim „VII“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Prevencija kardiovaskularnih događaja
Artas Plus je indiciran za smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja (vidjeti dio 5.1) u bolesnika s koronarnom bolesti srca (KBS) i akutnim koronarnim sindromom (AKS) u anamnezi, bilo da su prethodno bili liječeni statinom ili ne.
Hiperkolesterolemija

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO

Artas Plus je indiciran za primjenu kao dodatna terapija, uz dijetu, u odraslih s primarnom (heterozigotnom obiteljskom i nenasljednom) hiperkolesterolemijom ili mješovitom hiperlipidemijom kad je primjena kombiniranog lijeka prikladna za primjenu:

- u bolesnika koji nisu dobro kontrolirani samo statinom
- u bolesnika koji su već liječeni statinom i ezetimibom.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija (HoFH)
Artas Plus je indiciran kao pomoćna terapija, uz dijetu, u odraslih s HoFH-om. Bolesnici također mogu dobivati i dodatnu terapiju (npr. afereza lipoproteina niske gustoće [LDL-afereza]).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Hiperkolesterolemija i/ili koronarna bolest srca (s AKS u anamnezi)
Bolesnik mora biti na odgovarajućoj dijeti za snižavanje lipida i s istom mora nastaviti tijekom liječenja lijekom Arta Plus.

Raspon doza lijeka Artas Plus je od 10 mg/10 mg na dan do 10 mg/80 mg na dan. Uobičajena doza je 10 mg/10 mg jedanput na dan. Kad se počinje s terapijom ili kod prilagodbe doze, u bolesnika treba uzeti u obzir razinu lipoproteina niske gustoće (LDL-kolesterol), razinu rizika od koronarne bolesti srca i odgovor na sadašnju terapiju za snižavanje kolesterola.

Doza lijeka Artas Plus mora biti prilagođena pojedinom bolesniku na temelju poznatih podataka o djelotvornosti različitih jačina doza lijeka Artas Plus (vidjeti dio 5.1, Tablica 4) i odgovora bolesnika na sadašnju terapiju za snižavanje kolesterola. Dozu treba prilagođavati u vremenskim razmacima od najmanje 4 tjedna.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija
Doza lijeka Arta Plus u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom je od 10 mg/10 mg do 10 mg/80 mg na dan. Artas Plus se u ovih bolesnika može primjenjivati kao dodatak drugim oblicima liječenja za snižavanje lipida (npr. LDL-afereza) ili kada takva liječenja nisu dostupna.

Istodobna primjena s drugim lijekovima
Doza lijeka Artas Plus mora se uzeti ≥2 sata prije ili ≥4 sata poslije primjene sekvestranata žučnih kiselina.

U bolesnika koji istodobno s lijekom Artas Plus uzimaju protuvirusne lijekove za liječenje hepatitisa C elbasvir/grazoprevir, doza lijeka Artas Plus ne smije biti veća od 10 mg/20 mg na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Starije osobe
Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Artas Plus u djece nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.2). Nema dostupnih podataka.

Oštećenje funkcije jetre
Artas Plus treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Artas Plus je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolešću jetre (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO

Način primjene

Artas Plus je namijenjen za peroralnu primjenu. Artas Plus se može primjenjivati kao jednokratna doza bilo koje doba dana, s hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Liječenje lijekom Artas Plus kontraindicirano je tijekom trudnoće i dojenja te u žena reproduktivne dobi koje ne primjenjuju odgovarajuće kontracepcijske mjere (vidjeti dio 4.6).

Artas Plus je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolešću jetre ili uporno povišenim transaminazama u serumu iz neobjašnjivih razloga, čije su vrijednosti 3 puta iznad gornje granice normale (GGN).

Artas Plus je kontraindiciran u bolesnika koji se liječe glekaprevirom/pibrentasvirom, antivirusnim lijekovima protiv hepatitisa C.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Miopatija/rabdomioliza

Nakon stavljanja ezetimiba u promet prijavljeni su slučajevi miopatije i rabdomiolize. Većina bolesnika koji su razvili rabdomiolizu uzimala je statin istodobno s ezetimibom. Međutim, rabdomioliza je bila vrlo rijetko prijavljena kod monoterapije ezetimibom i vrlo rijetko kad je ezetimib dodavan drugim lijekovima za koje se zna da povećavaju rizik od rabdomiolize.

Artas Plus sadrži atorvastatin. Kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze, atorvastatin može u rijetkim slučajevima utjecati na skeletne mišiće i uzrokovati mialgiju, miozitis i miopatiju koje mogu napredovati do rabdomiolize, stanja koje može ugroziti život, a obilježeno je izrazito povišenim razinama kreatin fosfokinaze (CPK) (> 10 puta GGN), mioglobinemijom i mioglobinurijom, koja može dovesti do zatajenja bubrega.

Prije liječenja

Artas Plus treba propisivati s oprezom u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za rabdomiolizu. Razinu CPK treba izmjeriti prije početka liječenja u sljedećim situacijama:

- oštećenje funkcije bubrega,
- hipotireoza,
- osobna ili obiteljska anamneza nasljednih mišićnih poremećaja,
- prethodno uzimanje statina ili fibrata koje je imalo toksične učinke na mišiće,
- prethodna bolest jetre i/ili prekomjerno konzumiranje alkohola,
- u starijih osoba (u dobi od > 70 godina) treba razmotriti potrebu za takvim mjerenjem s obzirom na prisutnost drugih predisponirajućih čimbenika za rabdomiolizu,
- situacije kad se mogu povisiti koncentracije lijeka u plazmi, kao kod interakcija (vidjeti dio 4.5) i u posebnih populacija, uključujući genetske podpopulacije (vidjeti dio 5.2).

U takvim situacijama, rizik od liječenja treba razmotriti u odnosu na moguću korist te se preporučuje klinički nadzor.

Ako su početne razine CPK značajno povišene (> 5 puta GGN), ne smije se započeti s liječenjem.

Mjerenje kreatin fosfokinaze

Kreatin fosfokinaza (CPK) se ne smije mjeriti nakon tjelesnog napora ili kad je prisutan neki drugi mogući uzrok povećanja CPK, jer to otežava tumačenje izmjerenih vrijednosti. Ako su početne vrijednosti CPK značajno povišene (> 5 puta GGN), mjerenje se mora ponoviti nakon 5 do 7 dana radi provjere nalaza.

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO

Za vrijeme liječenja

- Bolesnike treba uputiti da odmah prijave bol, grčeve ili slabost u mišićima, osobito ako su praćeni malaksalošću ili vrućicom ili ako se mišićni znakovi i simptomi ne povuku nakon prestanka primjene lijeka Artas Plus.
- Ako takvi simptomi nastanu za vrijeme liječenja bolesnika lijekom Artas Plus, moraju im se izmjeriti razine CPK. Ako se pronađe da su te razine značajno povišene (> 5 puta GGN), liječenje se mora prekinuti.
- Ako su mišićni simptomi teški i uzrokuju svakodnevne tegobe, čak i ako su razine CPK povišene ≤ 5 puta GGN, potrebno je razmotriti prestanak liječenja.
- Ako se simptomi povuku i razine CPK vrate na normalne vrijednosti, onda se može razmotriti ponovno uvođenje lijeka Artas Plus ili uvođenje drugog lijeka koji sadrži statin u najnižoj dozi i uz strogi nadzor.
- Primjena lijeka Artas Plus mora se prekinuti ako nastane klinički značajno povišenje razine CPK (> 10 puta GGN) ili ako se dijagnosticira ili sumnja na rabdomiolizu.
- Tijekom ili nakon liječenja nekim statinima vrlo rijetko je prijavljena imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM). IMNM je klinički karakterizirana perzistentnom slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze u serumu koje se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom.

S obzirom na komponentu atorvastatin u lijeku Artas Plus, rizik od rabdomiolize je povećan kad se Artas Plus primjenjuje istodobno s određenim lijekovima koji mogu povećati koncentracije atorvastatina u plazmi, kao što su jaki inhibitori CYP3A4 ili transportni proteini (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol i inhibitori proteaze HIV-a uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir itd.). Rizik od miopatije može biti povećan i kod istodobne primjene gemfibrozila i drugih derivata fibratne kiseline, antivirusnih lijekova za liječenje hepatitisa C (HCV) (boceprevira, telaprevira, elbasvira/grazoprevira), eritromicina ili niacina. Po mogućnosti, umjesto ovih lijekova potrebno je razmotriti druge terapije (koje ne ulaze u interakcije) (vidjeti dio 4.8).

U slučajevima kad je istodobna primjena ovih lijekova s lijekom Artas Plus neophodna, potrebno je pažljivo razmotriti korist i rizik od istodobnog liječenja. Kad bolesnici primaju lijekove koji povećavaju koncentracije atorvastatina u plazmi, preporučuje se niža najviša doza lijeka Artas Plus. Uz to, u slučaju jakih inhibitora CYP3A4, potrebno je razmotriti niže početne doze lijeka Artas Plus i preporučuje se odgovarajući klinički nadzor tih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Atorvastatin se ne smije primjenjivati istodobno s fusidatnom kiselinom u obliku za sistemsku primjenu ili unutar sedam dana od prekida liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika u kojih se sistemska primjena fusidatne kiseline smatra neophodnom, liječenje statinima treba prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući slučajeve smrtnog ishoda) u bolesnika koji su primali kombinaciju fusidatne kiseline i statina (vidjeti dio 4.5). Bolesnika treba savjetovati da odmah potraži liječnički savjet ako primijeti neki od simptoma kao što su mišićna slabost, mišićna bol ili osjetljivost mišića.

Statine se ponovno može uvesti u terapiju 7 dana nakon zadnje doze fusidatne kiseline.

U iznimnim okolnostima, gdje je potrebna produžena sistemska terapija fusidatnom kiselinom, npr. za liječenje teških infekcija, potreba za istodobnom primjenom lijeka Artas Plus i fusidatne kiseline smije se razmotriti samo za svaki slučaj pojedinačno i pod strogim medicinskim nadzorom

<u>Daptomicin</u>

Uz istodobnu primjenu inhibitora HMG-CoA reduktaze (npr. atorvastatina i ezetimiba/atorvastatina) i daptomicina, prijavljeni su slučajevi miopatije i/ili rabdomiolize. Prilikom propisivanja inhibitora HMG-CoA reduktaze s daptomicinom potreban je oprez budući da oba lijeka mogu uzrokovati

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO

miopatiju i/ili rabdomiolizu kad se daju sami. U bolesnika koji uzimaju daptomicin potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene lijeka Artas Plus, osim ako je korist od istodobne primjene veća od rizika. Provjerite informacije o lijeku za daptomicin kako biste dobili dodatne informacije o ovoj potencijalnoj interakciji s inhibitorima HMG-CoA reduktaze (npr. atorvastatinom i ezetimibom/atorvastatinom), kao i za dodatne naputke vezano uz nadzor bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Miastenija gravis i okularna miastenija
U nekoliko je slučajeva zabilježeno da statini induciraju *de novo* ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8). Primjenu lijeka Artas Plus potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

Jetreni enzimi
U kontroliranim kliničkim ispitivanjima istodobne primjene u bolesnika koji su primali ezetimib i atorvastatin opaženo je uzastopno povišenje vrijednosti transaminaza (≥ 3 puta iznad gornje granice normale [GGN]) (vidjeti dio 4.8).
Prije početka te povremeno tijekom liječenja potrebno je napraviti pretrage funkcije jetre. U bolesnika koji razviju bilo koji znak ili simptom koji ukazuje na ozljedu jetre potrebno je napraviti pretrage funkcije jetre. Bolesnike u kojih se povise razine transaminaza potrebno je nadzirati sve dok se ta abnormalnost(i) ne povuče. Ako povišenje transaminaza više od 3 puta GGN uporno traje, preporučuje se sniziti dozu ili prekinuti primjenu lijeka Artas Plus.

Artas Plus treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji prekomjerno konzumiraju alkohol i/ili imaju bolest jetre u anamnezi.

Insuficijencija jetre
Artas Plus se ne preporučuje u bolesnika s umjerenom ili teškom insuficijencijom jetre, zbog nepoznatih učinaka povećane izloženosti ezetimibu (vidjeti dio 5.2).

Fibrati
Sigurnost i djelotvornost primjene ezetimiba s fibratima nije ustanovljena. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena lijeka Artas Plus i fibrata (vidjeti dio 4.5).

Ciklosporin
Potreban je oprez kad se započinje liječenje lijekom Artas Plus u bolesnika koji primaju ciklosporin. U bolesnika koji primaju Artas Plus i ciklosporin potrebno je pratiti koncentracije ciklosporina (vidjeti dio 4.5).

Antikoagulansi
Ako se Artas Plus dodaje varfarinu, drugom kumarinskom antikoagulansu ili fluindionu, potrebno je na odgovarajući način pratiti međunarodni normalizirani omjer (INR) (vidjeti dio 4.5).

Sprječavanje moždanog udara agresivnim sniženjem razine kolesterola (SPARCL)
U post-hoc analizi podvrsta moždanog udara u bolesnika bez koronarne bolesti srca (CHD) koji su nedavno imali moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA) postojala je veća incidencija hemoragijskog moždanog udara u bolesnika kojima se uveo atorvastatin 80 mg u usporedbi s placebom. Povećani rizik bio je osobito primijećen u bolesnika s prethodnim hemoragijskim moždanim udarom ili lakunarnim infarktom na ulasku u ispitivanje. U bolesnika s prethodnim hemoragijskim moždanim udarom ili lakunarnim infarktom, ravnoteža između rizika i koristi od atorvastatina 80 mg je neizvjesna pa je potrebno pažljivo razmotriti mogući rizik od hemoragijskog moždanog udara prije nego što se započne s liječenjem (vidjeti dio 5.1).

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO

Intersticijska bolest pluća
Iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća prijavljeni su uz neke statine, osobito kod dugotrajne terapije (vidjeti dio 4.8). Vidljivi znakovi mogu uključivati dispneju, neproduktivni kašalj i propadanje općeg zdravlja (umor, gubitak tjelesne težine i vrućica). Ako se sumnja da je bolesnik razvio intersticijsku bolest pluća, liječenje statinom mora se prekinuti.

Šećerna bolest
Neki dokazi pokazuju da statini kao klasa povisuju vrijednost glukoze u krvi pa u nekih bolesnika s visokim rizikom od razvoja šećerne bolesti mogu izazvati razinu hiperglikemije kod koje je primjereno službeno liječiti šećernu bolest. Međutim, smanjenje vaskularnog rizika statinima veće je od tog rizika pa stoga to ne smije biti razlog za prestanak liječenja statinima. Rizične bolesnike (glukoza natašte 5,6 do 6,9 mmol/l, indeks tjelesne mase > 30 kg/m2 , povišeni trigliceridi, hipertenzija) treba pratiti klinički i biokemijski sukladno nacionalnim smjernicama.

Pomoćne tvari
Artas Plus sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Artas Plus sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Mogućim interakcijama s inhibitorima HMG-CoA reduktaze može pridonijeti više mehanizama. Lijekovi ili biljni pripravci koji inhibiraju određene enzime (npr. CYP3A4) i/ili putove prijenosnika (npr. OATP1B) mogu povisiti koncentracije atorvastatina u plazmi i dovesti do povećanog rizika od miopatije/rabdomiolize.

Pogledajte informacije o lijeku za sve istodobno primijenjene lijekove kako biste dobili dodatne informacije o njihovim mogućim interakcijama s atorvastatinom i/ili mogućim promjenama enzima ili prijenosnika te mogućim prilagodbama doze i režima liječenja.

Farmakodinamičke interakcije
Atorvastatin se metabolizira putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4) i supstrat je jetrenih transportera, polipeptida za prijenos organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina supstrati su OATP1B1. Atorvastatin je također prepoznat kao supstrat proteina višestruke rezistencije na lijekove 1 (engl. multi-drug resistance protein 1, MDR1) i proteina rezistencije raka dojke (engl. breast cancer resistance protein, BCRP) što može ograničiti crijevnu apsorpciju i klirens atorvastatina putem žuči (vidjeti dio 5.2). Istodobna primjena lijekova koji su inhibitori CYP3A4 ili prijenosnih proteina može dovesti do povišenja koncentracije atorvastatina u plazmi i povećanog rizika od miopatije. Taj rizik također može biti povećan kod istodobne primjene lijeka Artas Plus s drugim lijekovima koji mogu izazvati miopatiju, kao što su derivati fibratne kiseline i ezetimib (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetičke interakcije
Artas Plus
Nije bilo klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kada se ezetimib primjenjivao istodobno s atorvastatinom.

Učinci drugih lijekova na Artas Plus
Ezetimib

Antacidi: Istodobna primjena antacida smanjila je brzinu apsorpcije ezetimiba, ali nije imala učinak na bioraspoloživost ezetimiba. Tako smanjena brzina apsorpcije ne smatra se klinički značajnom.

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO

Kolestiramin: Istodobna primjena kolestiramina smanjila je srednju vrijednost površine ispod krivulje (AUC) ukupnog ezetimiba (ezetimib + ezetimib-glukuronid) približno 55%. Ova interakcija može smanjiti postupno sve veće sniženje vrijednosti lipoproteina niske gustoće (LDL-kolesterol) zbog dodavanja lijeka Artas Plus kolestiraminu (vidjeti dio 4.2).

Ciklosporin: U ispitivanju osam bolesnika nakon presađivanja bubrega s klirensom kreatinina > 50 ml/min na stabilnoj dozi ciklosporina, jedna doza ezetimiba od 10 mg povećala je srednje vrijednosti AUC ukupnog ezetimiba za 3,4 puta (raspon 2,3 do 7,9 puta) u usporedbi sa zdravom kontrolnom populacijom, koja je primala samo ezetimib, iz drugog ispitivanja (n = 17). U jednom drugom ispitivanju, bolesnik s presađenim bubregom i teškom bubrežnom insuficijencijom koji je primao ciklosporin i mnoge druge lijekove imao je 12 puta veću izloženost ukupnom ezetimibu u usporedbi s podudarnim kontrolnim ispitanicima koji su primali samo ezetimib. U križnom ispitivanju s dva razdoblja u dvanaest zdravih ispitanika, dnevna primjena 20 mg ezetimiba tijekom 8 dana uz jednu dozu ciklosporina od 100 mg sedmog je dana dovela do povećanja srednje vrijednosti AUC ciklosporina za 15% (raspon od 10% smanjenja od 51% povećanja) u usporedbi sa jednom dozom samo ciklosporina od 100 mg. Nije provedeno kontrolirano ispitivanje učinka istodobno primijenjenog ezetimiba na izloženost ciklosporinu u bolesnika s presađenim bubregom. Potreban je oprez kad se uvodi Artas Plus za vrijeme primjene ciklosporina. Koncentracije ciklosporina treba nadzirati u bolesnika koji primaju Artas Plus i ciklosporin (vidjeti dio 4.4).

Fibrati: Istodobna primjena fenofibrata povećala je koncentracije ukupnog ezetimiba približno 1,5 puta, a gemfibrozila 1,7 puta. Iako se ta povećanja ne smatraju klinički značajnima, ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Artas Plus s fibratima (vidjeti dio 4.4).

Atorvastatin

Inhibitori CYP3A4: Pokazalo se da jaki inhibitori CYP3A4 dovode do izrazitog povećanja koncentracija atorvastatina (vidjeti Tablicu 1 i posebne informacije niže). Ako je moguće, potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu jakih inhibitora CYP3A4 (npr. ciklosporina, telitromicina, klaritromicina, delavirdina, stiripentola, ketokonazola, vorikonazola, itrakonazola, posakonazola, nekih antivirusnih lijekova koji se koriste u liječenju HCV-a (npr. elbasvira/grazoprevira) i inhbitora proteaze HIV-a uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir itd.). U slučajevima kad se ne može izbjeći istodobna primjena ovih lijekova s lijekom Artas Plus, potrebno je razmotriti niže početne i najviše doze lijeka Artas Plus i preporučuje se odgovarajući klinički nadzor bolesnika (vidjeti Tablicu 1).

Umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil i flukonazol) mogu povisiti koncentracije atorvastatina u plazmi (vidjeti Tablicu 1). Povećan rizik od miopatije opažen je uz primjenu eritromicina u kombinaciji sa statinima. Nisu provedena ispitivanja interakcija za procjenu učinaka amiodarona ili verapamila na atorvastatin. I amiodaron i verapamil poznati su inhibitori aktivnosti CYP3A4 i njihova istodobna primjena s lijekom Artas Plus može dovesti do povećane izloženosti atorvastatinu. Stoga je potrebno razmotriti niže najviše doze lijeka Artas Plus i preporučuje se odgovarajući klinički nadzor bolesnika kad se istodobno primjenjuje s umjerenim inhibitorima CYP3A4. Nakon početka ili nakon prilagodbe doze inhibitora, preporučuje se odgovarajući klinički nadzor.

Inhibitori proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na liječenje (BCRP): Istodobna primjena lijekova koji inhibiraju BCRP (npr. elbasvir i grazoprevir) može dovesti do povišenja koncentracije atorvastatina u plazmi i povećanog rizika od miopatije; stoga je potrebno razmotriti prilagodbu doze atorvastatina ovisno o dozi koja je propisana. Istodobna primjena elbasvira i grazoprevira s atorvastatinom povisuje koncentracije atorvastatina u plazmi 1,9 puta (vidjeti Tablicu 1) pa stoga doza lijeka Artas Plus u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji sadrže elbasvir ili grazoprevir ne smije biti veća od 10 mg/20 mg na dan (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO

Induktori citokroma P450 3A4: Istodobna primjena atorvastatina s induktorima citokroma P450 3A4 (npr. efavirenz, rifampicin, gospina trava) može dovesti do različitih sniženja koncentracije atorvastatina u plazmi. Zbog dvostrukog mehanizma interakcije rifampicina (indukcija citokroma P450 3A4 i inhibicija prijenosnika ponovne pohrane u hepatocite OATP1B1), preporučuje se istodobno primjenjivati Artas Plus s rifampinom, jer je kasnija primjena atorvastatina nakon primjene rifampicina povezana sa značajnim sniženjem koncentracija atorvastatina u plazmi. Međutim, učinak rifampicina na koncentracije atorvastatina u hepatocitima nije poznat te ako se istodobna primjena ne može izbjeći, bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog djelotvornosti.

Inhibitori transportera: Inhibitori prijenosnih proteina (npr. ciklosporin) mogu povećati sistemsku izloženost atorvastatinu (vidjeti Tablicu 1). Nije poznat učinak inhibicije prijenosnika za pohranu u jetri na koncentracije atorvastatina u hepatocitima. Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, preporučuje se smanjenje doze lijeka Artas Plus i klinički nadzor zbog djelotvornosti (vidjeti Tablicu 1).

Gemfibrozil/derivati fibratne kiseline: Primjena samo fibrata ponekad je povezana s događajima povezanima s mišićima, uključujući rabdomiolizu. Rizik od tih događaja može biti povećan uz istodobnu primjenu derivata fibratne kiseline i atorvastatina.

Ezetimib: Primjena samo ezetimiba povezana je s događajima povezanima s mišićima, uključujući rabdomiolizu. Stoga rizik od tih događaja može biti povećan uz istodobnu primjenu ezetimiba i atorvastatina. Preporučuje se odgovarajući klinički nadzor tih bolesnika.

Kolestipol: Koncentracije atorvastatina i njegovih djelatnih metabolita u plazmi bile su niže (za približno 25%) kad se kolestipol primjenjivao istodobno s atorvastatinom. Međutim, učinci na lipide bili su veći kad su se atorvastatin i kolestipol primjenjivali istodobno nego kad se svaki od tih lijekova primjenjivao sam.

Fusidatna kiselina: Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, može biti povećan istodobnom sistemskom primjenom fusidatne kiseline sa statinima. Mehanizam ove interakcije (neovisno radi li se o farmakodinamičkoj ili farmakokinetičkoj, ili obje) još uvijek nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući slučajeve smrtnog ishoda) u bolesnika koji su uzimali ovu kombinaciju.

Ako je potrebno liječenje fusidatnom kiselinom za sistemsku primjenu, liječenje atorvastatinom treba prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. **Vidjeti i dio 4.4**

Kolhicin: Iako nisu provedena ispitivanja interakcija između atorvastatina i kolhicina, prijavljeni su slučajevi miopatije kod istodobne primjene atorvastatina s kolhicinom pa je potreban oprez kad se atorvastatin propisuje zajedno s kolhicinom.

Daptomicin: Rizik od miopatije i/ili rabdomiolize može biti povećan pri istodobnoj primjeni inhibitora HMG-CoA reduktaze i daptomicina. U bolesnika koji uzimaju daptomicin potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene lijeka Artas Plus, osim ako je korist od istodobne primjene veća od rizika (vidjeti dio 4.4.).

Boceprevir: Izloženost atorvastatinu bila je povećana kad se primjenjivao s boceprevirom. Kad ga je potrebno istodobno primjenjivati s lijekom Artas Plus, treba razmotriti primjenu najniže moguće početne doze lijeka Artas Plus uz titraciju do željenog kliničkog učinka uz istodobni nadzor sigurnosti, bez prekoračivanja dnevne doze od 10 mg/20 mg. Za bolesnike koji trenutno uzimaju Artas Plus, doza lijeka Artas Plus ne smije biti veća od dnevne doze od 10 mg/20 mg tijekom istodobne primjene s boceprevirom.

Učinci lijeka Artas Plus na farmakokinetiku drugih lijekova
Ezetimib

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO

U nekliničkim se ispitivanjima pokazalo da ezetimib ne inducira enzime citokroma P450 koji metaboliziraju lijekove. Nisu opažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između ezetimiba i lijekova za koje se zna da ih metaboliziraju citokromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 ili N-acetiltransferaza.

Antikoagulansi: U ispitivanju u dvanaest zdravih odraslih muškaraca, istodobna primjena ezetimiba (10 mg jedanput na dan) nije imala značajni učinak na bioraspoloživost varfarina i protrombinsko vrijeme. Međutim, nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi povišenog međunarodnog normaliziranog omjera (INR) u bolesnika u kojih se ezetimib dodao varfarinu ili fluindionu. Ako se Artas Plus doda varfarinu, drugom kumarinskom antikoagulansu ili fluindionu, potrebno je nadzirati INR na prikladan način (vidjeti dio 4.4).

Atorvastatin

Digoksin: Kad su se istodobno primjenjivale višekratne doze digoksina i 10 mg atorvastatina, koncentracije digoksina u stanju dinamičke ravnoteže blago su se povećale. Bolesnike koji uzimaju digoksin treba prikladno nadzirati.

Oralni kontraceptivi: Istodobna primjena atorvastatina s oralnim kontraceptivima dovela je do povišenih koncentracija noretisterona i etinilestradiola u plazmi.

Varfarin: U kliničkom ispitivanju u bolesnika koji su primali dugotrajnu terapiju varfarinom, istodobna primjena atorvastatina 80 mg na dan s varfarinom uzrokovala je malo smanjenje protrombinskog vremena za približno 1,7 sekundi tijekom prva 4 dana doziranja, no protrombinsko vrijeme vratilo se na normalnu vrijednost u roku od 15 dana liječenja atorvastatinom. Iako su klinički značajne interakcije bile prijavljene samo u vrlo rijetkim slučajevima, protrombinsko vrijeme treba odrediti prije početka liječenja lijekom Artas Plus u bolesnika koji uzimaju kumarinske antikoagulanse te dovoljno često u početku terapije kako bi se osiguralo da ne nastane značajna promjena u protrombinskom vremenu. Jednom kad se zabilježi stabilno protrombinsko vrijeme, može ga se pratiti u intervalima koji se obično preporučuju za bolesnike na kumarinskim antikoagulansima. Ako se promijeni doza lijeka Artas Plus ili se prekine njegova primjena, potrebno je ponoviti isti postupak. Liječenje atorvastatinom nije bilo povezano s krvarenjem ili promjenama u protrombinskom vremenu u bolesnika koji ne uzimaju antikoagulanse.

Tablica 1. Učinak istodobno primijenjenih lijekova na farmakokinetiku atorvastatina

Istodobno primijenjeni lijek i režim doziranja	**Atorvastatin**		**Artas Plus**
	Doza (mg)	**Promjena u AUC[&]**	**Klinička preporuka[#]**
Tipranavir 500 mg BID/Ritonavir 200 mg BID, 8 dana (14. do 21. dana)	40 mg 1. dana, 10 mg 20. dana	↑ 9,4 puta	U slučajevima kad je istodobna primjena s lijekom Artas Plus neophodna, ne smije se prekoračiti 10 mg/10 mg lijeka Artas Plus na dan. U tih se bolesnika preporučuje klinički nadzor.
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stabilna doza	10 mg OD tijekom 28 dana	↑ 8,7 puta	

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO

Istodobno primijenjeni lijek i režim doziranja	**Atorvastatin**		**Artas Plus**
	Doza (mg)	**Promjena u AUC[&]**	**Klinička preporuka[#]**
Lopinavir 400 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 dana	20 mg OD tijekom 4 dana	↑ 5,9 puta	U slučajevima kad je istodobna primjena s lijekom Artas Plus neophodna, preporučuju se niže doze održavanja lijeka Artas Plus. Kad doze lijeka Artas Plus prelaze 10 mg/20 mg, preporučuje se klinički nadzor tih bolesnika.
Klaritromicin 500 mg BID, 9 dana	80 mg OD tijekom 8 dana	↑ 4,4 puta	
Sakvinavir 400 mg BID/Ritonavir 300 mg BID od 5.-7. dana, povećan na 400 mg BID 8. dana), 5.-18. dana, 30 minuta nakon primjene atorvastatina	40 mg OD tijekom 4 dana	↑ 3,9 puta	U slučajevima kada je istodobna primjena s lijekom Artas Plus neophodna, preporučuju se niže doze održavanja lijeka Artas Plus. Pri dozama lijeka Artas Plus koje prelaze 10 mg/40 mg, preporučuje se klinički nadzor tih bolesnika.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 dana	10 mg OD tijekom 4 dana	↑ 3,3 puta	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dana	40 mg SD	↑ 3,3 puta	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dana	10 mg OD tijekom 4 dana	↑ 2,5 puta	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dana	10 mg OD tijekom 4 dana	↑ 2,3 puta	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dana	10 mg OD for tijekom 28 dana	↑ 1,7 puta[^]	Nema posebnih preporuka.
Sok od grejpa, 240 ml OD*	40 mg SD	↑ 37%	Ne preporučuje se istodobno uzimanje velikih količina soka od grejpa i lijeka Artas
Diltiazem 240 mg OD, 28 dana	40 mg SD	↑ 51%	Nakon početka terapije ili poslije prilagodbe doze diltiazema, preporučuje se odgovarajući klinički nadzor tih bolesnika.
Eritromicin 500 mg QID, 7 dana	10 mg SD	↑ 33%^	Preporučuju se niže najviše doze i klinički nadzor ovih bolesnika.
Amlodipin 10 mg, jedna doza	80 mg SD	↑ 18%	Nema posebnih preporuka.
Cimetidin 300 mg QID, 2 tjedna	10 mg OD tijekom 4 tjedna	↓ manje od 1%^	Nema posebnih preporuka.

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO

Istodobno primijenjeni lijek i režim doziranja	Atorvastatin		Artas Plus
	Doza (mg)	Promjena u AUC[&]	Klinička preporuka[#]
Antacidna suspenzija magnezijevog i aluminijevog hidroksida, 30 ml QID, 2 tjedna	10 mg OD for tijekom 4 tjedna	↓ 35%^	Nema posebnih preporuka.
Efavirenz 600 mg OD, 14 dana	10 mg tijekom 3 dana	↓ 41%	Nema posebnih preporuka.
Rifampicin 600 mg OD, 7 dana (primijenjen istodobno)	40 mg SD	↑ 30%	Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, preporučuje se istodobno primijeniti Artas Plus s
Rifampicin 600 mg OD, 5 dana (odvojene doze)	40 mg SD	↓ 80%	uz klinički nadzor.
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	40 mg SD	↑ 35%	Ne preporučuje se.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dana	40 mg SD	↑ 3%	Ne preporučuje se.
Boceprevir 800 mg TID, 7 dana	40 mg SD	↑ 2,3 puta	Preporučuju se niže početne doze i klinički nadzor ovih bolesnika. Doza lijeka Artas Plus ne smije biti veća od dnevne doze od 10 mg/20 mg tijekom istodobne primjene s boceprevirom.
Elbasvir 50 mg OD/Grazoprevir 200 mg OD, 13 dana	10 mg SD	↑1,94 puta	Doza lijeka Artas Plus ne smije biti veća od dnevne doze od 10 mg/20 mg tijekom istodobne primjene s lijekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir.
Glekaprevir 400 mg OD/Pibrentasvir 120 mg OD, 7 dana	10 mg OD tijekom 7 dana	↑ 8,3 puta	Kontraindicirana je istodobna primjena s lijekovima koji sadrže glekaprevir ili pibrentasvir (vidjeti dio 4.3).

[&] Podaci prikazani kao promjena za x puta predstavljaju jednostavni omjer istodobne primjene s atorvastatinom i primjene samog atorvastatina (tj., 1 puta = bez promjene). Podaci prikazani kao % promjene predstavljaju % razlike u odnosu na primjenu samo atorvastatina (tj., 0% = bez promjene)

[#] Vidjeti dijelove 4.4 i 4.5 za kliničku značajnost.

* Sadrži jednu ili više komponenti koje inhibiraju CYP3A4 i mogu povisiti koncentracije lijekova koje metabolizira CYP3A4 u plazmi. Uzimanje jedne čaše soka od grejpa od 240 ml također je rezultiralo smanjenjem AUC djelatnog ortohidroksi-metabolita za 20,4%. Velike količine soka od grejpa (više od 1,2 l na dan tijekom 5 dana) povećale su AUC atorvastatina 2,5 puta i AUC djelatnih (atorvastatina i metabolita)

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO

^ Djelovanje jednako djelovanju ukupnog atorvastatina
Povećanje je označeno kao "↑", a smanjenje kao "↓" OD = jedanput na dan; SD = jednokratna doza; BID = dvaput na dan; TID = triput na dan; QID = četiri puta na dan

Tablica 2. Učinak atorvastatina na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova

Atorvastatin i režimi doziranja	**Istodobno primijenjeni lijekovi**		**Artas Plus**
	Lijek/doza (mg)	**Promjena u AUC[&]**	**Klinička preporuka**
80 mg OD tijekom 10 dana	digoksin 0,25 mg OD, 20 dana	↑ 15%	80 mg OD tijekom 10 dana
40 mg OD tijekom 22 dana	oralni kontraceptiv OD, 2 mjeseca – noretisteron 1 mg – etinilestradiol 35 µg	 ↑ 28% ↑ 19%	Nema posebnih preporuka.
80 mg OD tijekom 15 dana	* fenazon, 600 mg SD	↑ 3%	Nema posebnih preporuka.
10 mg OD tijekom 4 dana	fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dana	↓ 27%	Nema posebnih preporuka.

[&] Podaci prikazani kao % promjene predstavljaju % razlike u odnosu na primjenu samo atorvastatina (tj., 0% = bez promjene)
* Pokazalo se da istodobna primjena višestrukih doza atorvastatina i fenazona nema gotovo nikakvog ili nema mjerljivog učinka na klirens fenazona
Povećanje je označeno kao "↑", a sniženje kao "↓" OD = jedanput na dan; SD = jednokratna doza; BID = dvaput na dan

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi
Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti odgovarajuće kontracepcijske mjere tijekom liječenja (vidjeti dio 4.3)

Trudnoća
Ateroskleroza je dugotrajni proces i prekid uzimanja hipolipemika tijekom trudnoće obično ne bi trebao imati gotovo nikakvog učinka na dugotrajni rizik povezan s primarnom hiperkolesterolemijom.

Artas Plus
Artas Plus je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni lijeka Artas Plus tijekom trudnoće. Artas Plus se ne smije koristiti u žena koje su trudne, planiraju trudnoću ili sumnjaju da su trudne. Liječenje lijekom Artas Plus mora se prekinuti za cijelog trajanja trudnoće ili dok se ne utvrdi da žena nije trudna (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena ezetimiba i atorvastatina u skotnih ženki štakora pokazala je da postoji povećanje povezano s ispitivanom kombinacijom lijekova u skeletnoj varijaciji „smanjene osifikacije sternebre" u skupini koja je primala visoku dozu ezetimiba/atorvastatina. To može biti povezano s opaženim smanjenjem fetalne tjelesne težine. U skotnih ženki kunića bila je opažena niska incidencija deformiteta kostura (fuzija sternebre, fuzija kaudalnih kralježaka i asimetrična sternebra).

Atorvastatin
Sigurnost u trudnica nije ustanovljena. Nisu provedena kontrolirana klinička ispitivanja atorvastatina u trudnica. Zaprimljene su rijetke prijave kongenitalnih anomalija nakon intrauterine izloženosti inhibitorima reduktaze HMG-CoA. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Liječenje atorvastatinom u trudnoći može u fetusa smanjiti razinu mevalonata, koji je prekursor u biosintezi kolesterola.

Ezetimib

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO

Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni ezetimiba tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama o primjeni ezetimiba kao monoterapije nisu ukazale na dokaze o izravnim ili neizravnim štetnim učincima na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postporođajni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Dojenje
Artas Plus je kontraindiciran tijekom dojenja. Zbog mogućnosti izazivanja ozbiljnih nuspojava, žene koje uzimaju Artas Plus ne smiju dojiti svoju dojenčad. Ispitivanja na štakorima pokazala su da se ezetimib izlučuje u majčino mlijeko. U štakora su koncentracije atorvastatina i njegovih djelatnih metabolita u plazmi slične onima u mlijeku.

Nije poznato izlučuju li se djelatni sastojci lijeka Artas Plus u majčino mlijeko u ljudi (vidjeti dio 4.3).

Plodnost
Nisu provedena ispitivanja utjecaja lijeka Artas Plus na plodnost.

Atorvastatin
U ispitivanjima na životinjama, atorvastatin nije utjecao na plodnost ni kod ženki ni kod mužjaka.

Ezetimib
Ezetimib nije utjecao na plodnost mužjaka i ženki štakora

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Artas Plus zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, kod upravljanja vozilima i rada sa strojevima treba uzeti u obzir da je prijavljena omaglica.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Sigurnost primjene ezetimiba/atorvastatina (ili istodobna primjena ezetimiba i atorvastatina u dozama koje odgovaraju ezetimibu/atorvastatinu) procijenjena je u više od 2400 bolesnika u 7 kliničkih ispitivanja.

Tablični popis nuspojava
Nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima ezetimiba/atorvastatina (ili istodobne primjene ezetimiba i atorvastatina u dozama koje su ekvivalentne onima u ezetimibu/atorvastatinu) ili ezetimiba ili atorvastatina ili one prijavljene nakon stavljanja u promet ezetimiba/atorvastatina ili ezetimiba ili atorvastatina navedene su u Tablici 3 te prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti se definiraju kao: vrlo često (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10); manje često (≥1/1000 i <1 /100); rijetko (≥1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (<1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3. Nuspojave

Klasifikacija organskog sustava	**Nuspojava**	**Učestalost**
Infekcije i infestacije	influenca	manje često
	nazofaringitis	nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost, uključujući anafilaksiju, angioedem, osip i urtikariju	nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit; anoreksija; hiperglikemija; hipoglikemija	nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	depresija; nesanica; poremećaj spavanja	manje često

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojava	Učestalost
	noćne more	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	omaglica; disgeuzija; glavobolja; parestezija	manje često
	hipoestezija; amnezija; periferna neuropatija; miastenija gravis	nepoznato
Poremećaji oka	zamagljen vid; poremećaj vida; okularna miastenija	nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	tinitus; gubitak sluha	nepoznato
Srčani poremećaji	sinusna bradikardija	manje često
Krvožilni poremećaji	navale vrućine	manje često
	hipertenzija	nepoznato
	vaskulitis	rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	manje često
	kašalj; faringolaringealna bol; epistaksa	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	proljev	često
	nelagoda u abdomenu; distenzija abdomena; abdominalna bol; bol u donjem abdomenu; bol u gornjem abdomenu; konstipacija; dispepsija; vjetrovi; učestalo praţnjenje crijeva; gastritis; mučnina; nelagoda u želucu	manje često
	pankreatitis; gastroezofagealna refluksna bolest; podrigivanje; povraćanje; suha usta	nepoznato
Poremećaji jetre i žuči	hepatitis; kolelitijaza; kolecistitis; kolestaza; zatajenje jetre sa i bez smrtnog ishoda	nepoznato
Poremećaji koţe i potkoţnog tkiva	akne; urtikarija	manje često
	alopecija; koţni osip; pruritus; multiformni eritem; angioneurotski edem; bulozni dermatitis uključujući multriformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu	nepoznato
	lihenoidna reakcija na lijek	rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija	često
	artralgija; bol u leđima; umor mišića; grčevi mišića; slabost mišića; bol u ekstremitetima	manje često
	miopatija/rabdomioliza; ruptura mišića; tendinopatija, ponekad komplicirana rupturom; bol u vratu; oticanje zglobova; miozitis; sindrom nalik lupusu; imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (vidjeti dio 4.4)	nepoznato
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	ginekomastija	nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija; umor; malaksalost; edem	manje često
	bol u prsištu; bol; periferni edem; pireksija	nepoznato

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO

Klasifikacija organskog sustava	Nuspojava	Učestalost
Pretrage	povišeni ALT i/ili AST; povišena alkalna fosfataza; povišena kreatin fosfokinaza (CPK) u krvi; povišena gamaglutamil-transferaza; povišeni jetreni enzimi; abnormalni nalazi pretraga funkcije jetre; povećana tjelesna težina	manje često
	pozitivan nalaz bijelih krvnih stanica u mokraći	nepoznato

Laboratorijske vrijednosti
U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, incidencija klinički važnih povišenja serumskih transaminaza (ALT i/ili AST ≥3 x GGN, uzastopno) bila je 0,6% u bolesnika liječenih ezetimibom/atorvastatinom. Ta su povišenja općenito bila asimptomatska, nisu bila povezana s kolestazom i vratila su se na početne vrijednosti spontano ili nakon prekida terapije (vidjeti dio 4.4).

Sljedeće nuspojave prijavljene su uz neke statine:

- poremećaj seksualne funkcije
- iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća, osobito kod dugotrajne terapije (vidjeti dio 4.4)
- šećerna bolest: učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti čimbenika rizika (glukoza u krvi natašte ≥ 5,6 mmol/l, indeks tjelesne mase > 30 kg/m^2 , povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi)

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja treba primijeniti simptomatske i potporne mjere. Potrebno je napraviti pretrage funkcije jetre i nadzirati razine CPK u serumu.

Ezetimib

U kliničkim ispitivanjima, primjena ezetimiba u dozi od 50 mg na dan u 15 zdravih ispitanika do najviše 14 dana ili 40 mg na dan u 18 bolesnika s primarnom hiperlipidemijom do najviše 56 dana općenito se dobro podnosila. Prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja; većina nije bila povezana sa štetnim događajima. Prijavljene nuspojave nisu bile ozbiljne. U životinja nije bila opažena toksičnost nakon jednokratne peroralne doze od 5000 mg/kg ezetimiba u štakora i miševa te 3000 mg/kg u pasa.

Atorvastatin

Zbog opsežnog vezanja atorvastatina za proteine plazme, ne očekuje se da će hemodijaliza značajno pojačati klirens atorvastatina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci koji modificiraju lipide, inhibitori reduktaze HMG-CoA u kombinaciji s drugim pripravcima koji modificiraju lipide, ATK oznaka: C10BA05.

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO

Ezetimib/atorvastatin je hipolipemik koji selektivno inhibira apsorpciju kolesterola i pripadajućih biljnih sterola u crijevima, kao i endogenu sintezu kolesterola.

Mehanizam djelovanja

Ezetimib/atorvastatin

Kolesterol u plazmi posljedica je apsorpcije u crijevima i endogene sinteze. Ezetimib/atorvastatin sadrži ezetimib i atorvastatin, dva hipolipemika s komplementarnim mehanizmom djelovanja. Ezetimib/atorvastatin snižava povišene razine ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola, apolipoproteina B (Apo B), triglicerida i ne- HDL kolesterola te podiže razinu HDL kolesterola putem inhibicije apsorpcije i sinteze kolesterola.

Ezetimib

Ezetimib inhibira apsorpciju kolesterola u crijevima. Ezetimib je peroralni lijek i ima mehanizam djelovanja po kojem se razlikuje od skupina lijekova za snižavanje kolesterola (npr. statina, sekvestranata žučnih kiselina [smola], derivata fibratne kiseline i biljnih stanola). Ciljna molekula ezetimiba je nosač sterola, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), koji je odgovoran za unos kolesterola i fitosterola iz crijeva.

Ezetimib se veže na resice tankog crijeva i inhibira apsorpciju kolesterola, što dovodi do smanjene dopreme kolesterola iz crijeva do jetre; statini smanjuju sintezu kolesterola u jetri tako da ta dva različita mehanizma djelovanja zajedno ostvaruju komplementarni učinak na sniženje kolesterola. U dvotjednom kliničkom ispitivanju u 18 bolesnika s hiperkolesterolemijom, ezetimib je inhibirao apsorpciju kolesterola u crijevima za 54% u usporedbi s placebom.

Proveden je niz nekliničkih ispitivanja kako bi se utvrdila selektivnost ezetimiba za inhibiciju apsorpcije kolesterola. Ezetimib je inhibirao apsorpciju [^{14}C]-kolesterola, a da pritom nije utjecao na apsorpciju triglicerida, masnih kiselina, žučnih kiselina, progesterona, etinilestradiola i vitamina A i D topljivih u mastima.

Atorvastatin

Atorvastatin je selektivan, kompetitivni inhibitor reduktaze HMG-CoA, enzima koji ograničava brzinu konverzije 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzima A do mevalonata, prekursora sterola, uključujući kolesterol. Trigliceridi i kolesterol u jetri ugrađuju se u lipoproteine vrlo niske gustoće (VLDL) i oslobađaju u plazmu te dopremaju u periferna tkiva. Lipoprotein niske gustoće (LDL) stvara se iz VLDL i katabolizira prvenstveno kroz receptor s visokim afinitetom za LDL (LDL receptor).

Atorvastatin snižava razine kolesterola u plazmi i koncentracije lipoproteina u serumu inhibicijom reduktaze HMG-CoA i, posljedično tome, biosintezu kolesterola u jetri, te povećava broj jetrenih LDL receptora na staničnoj površini za pojačan unos i katabolizam LDL.

Atorvastatin smanjuje stvaranje LDL i broj LDL čestica. Atorvastatin dovodi do jakog i trajnog povećanja aktivnosti LDL receptora zajedno s korisnom promjenom kvalitete cirkulirajućih LDL čestica. Atorvastatin je učinkovit u snižavanju LDL-kolesterola u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, populacije koja obično nije odgovarala na hipolipemike.

U jednom ispitivanju odgovora na dozu pokazalo se da je atorvastatin smanjio koncentracije ukupnog kolesterola (30% - 46%), LDL-kolesterola (41% - 61%), apolipoproteina B (34% - 50%) i triglicerida (14% - 33%) dok je istodobno proizveo različita povećanja HDL-kolesterola i apolipoproteina A1. Ti su rezultati sukladni u bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, poligenskim oblicima hiperkolesterolemije, te mješovitom hiperlipidemijom, uključujući bolesnike sa šećernom bolešću neovisnom o inzulinu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, ezetimib/atorvastatin je značajno snizio ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, Apo B i trigliceride te je povisio HDL-kolesterol u bolesnika s hiperkolesterolemijom.

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO

Primarna hiperkolesterolemija
U placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju, 628 bolesnika s hiperlipidemijom bilo je randomizirano u skupine koje su primale placebo, ezetimib (10 mg), atorvastatin (10 mg, 20 mg, 40 mg ili 80 mg) ili zajedno primijenjeni ezetimib i atorvastatin u dozama koje su odgovarale ezetimibu/atorvastatinu (10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, i 10 mg/80 mg) do 12 tjedana.

Bolesnici koji su primali sve doze ezetimiba/atorvastatina bili su uspoređeni s onima koji su primali sve doze atorvastatina. Ezetimib/atorvastatin je snizio ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, Apo B, trigliceride i ne-HDL-kolesterol te je povisio HDL-kolesterol značajno više nego atorvastatin kad se primjenjivao sam. (Vidjeti Tablicu 4)

Tablica 4. Odgovor na ezetimib/atorvastatin u bolesnika s primarnom hiperlipidemijom (Srednja vrijednost[a] % promjene od početka[b] kad nije bilo liječenja do 12. tjedna).

Liječenje (dnevna doza)	N	Ukupni-C	LDL-C	Apo B	TG[a]	HDL-C	Ne-HDL-C
Objedinjeni podaci (sve doze ezetimiba/atorvastatina)[c]	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Objedinjeni podaci (sve doze atorvastatin)[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/Atorvastatin po dozi (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
Atorvastatin po dozi							
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] Za trigliceride, medijan % promjene od početne vrijednosti
[b] Početno stanje – bez hipolipemika
[c] Ezetimib/atorvastatin objedinjeno (10 mg/10 mg - 10 mg /80 mg) značajno je snizio ukupni kolesterol, LDL-kolesterol, Apo B, trigliceride, ne-HDL-kolesterol i značajno povisio HDL-kolesterol u usporedbi sa svim dozama atorvastatina objedinjeno (10 mg - 80 mg)

U kontroliranom ispitivanju, titracija atorvastatina naspram dodavanja ezetimiba atorvastatinu u bolesnika s hiperkolesterolemijom (ispitivanje TEMPO), 184 bolesnika s koncentracijom LDLkolesterola ≥ 2,6 mmol/l i ≤ 4,1 mmol/l i umjerenim rizikom od koronarne bolesti srca (CHD) primalo je atorvastatin u dozi od 20 mg tijekom najmanje 4 tjedna prije randomizacije. Bolesnici koji nisu imali optimalnu razinu LDL-C < 2,6 mmol/l bili su randomizirani u skupinu koja je primala istodobno ezetimib i atorvastatin (u dozama koje odgovaraju ezetimibu/atorvastatinu 10 mg/20 mg) ili skupinu koja je primala atorvastatin od 40 mg tijekom 6 tjedana.

Ezetimib/atorvastatin 10 mg/20 mg bio je značajno učinkovitiji od udvostručavanja doze atorvastatina na 40 mg u daljnjem sniženju ukupnog kolesterola (-20% naspram -7%), LDL-kolesterola (-31% naspram -11%), Apo B (-21% naspram -8%) i ne-HDL-kolesterola (-27% naspram -10%). Rezultati za HDL-kolesterol i trigliceride u te dvije terapijske skupine nisu se značajno razlikovali. Osim toga, značajno je više bolesnika koji su primali ezetimib/atorvastatin 10 mg/20 mg postiglo vrijednost LDL-kolesterola < 2,6 mmol/l u usporedbi s onima koji su primali atorvastatin u dozi od 40 mg, 84% naspram 49%.

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO

U kontroliranom ispitivanju, ezetimib plus atorvastatin naspram titracije atorvastatina u postizanju nižih ciljnih vrijednosti LDL-kolesterola u bolesnika s hiperkolesterolemijom (ispitivanje EZ-PATH), 556 bolesnika s koncentracijom LDL-kolesterola ≥ 1,8 mmol/l i ≤ 4,1 mmol/l i visokim rizikom od koronarne bolesti srca (CHD) primalo je atorvastatin u dozi od 40 mg tijekom najmanje 4 tjedna prije randomizacije. Bolesnici koji nisu imali razinu LDL-C < 1,8 mmol/l bili su randomizirani tako da primaju ili ezetimib i atorvastatin istodobno (u dozama koje su odgovarale ezetimibu/atorvastatinu 10 mg/40 mg) ili atorvastatin u dozi od 80 mg tijekom 6 tjedana.

Ezetimib/atorvastatin 10 mg/40 mg bio je značajno učinkovitiji od udvostručavanja doze atorvastatina na 80 mg u daljnjem sniženju ukupnog kolesterola (-17% naspram -7%), LDL-kolesterola (-27% naspram -11%), Apo B (-18% naspram -8%), triglicerida (-12% naspram -6%) i ne-HDL-kolesterola (-23% naspram -9%). Rezultati za HDL-kolesterol u dvije terapijske skupine nisu bili značajno različiti. Osim toga, značajno je više bolesnika koji su primali ezetimib/atorvastatin 10 mg/40 mg postiglo vrijednost LDL-kolesterola < 1,8 mmol/l u usporedbi s onima koji su primali atorvastatin u dozi od 80 mg, 74% naspram 32%.

U placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 8 tjedana, 308 bolesnika s hiperkolesterolemijom koji su već primali monoterapiju atorvastatinom i nisu imali ciljnu vrijednost LDL-kolesterola prema Nacionalnom programu edukacije o kolesterolu (NCEP) (ciljna vrijednost LDL-kolesterola temeljena na početnoj vrijednosti LDL-kolesterola i riziku od CHD) bili su randomizirani tako da primaju ezetimib u dozi od 10 mg ili placebo uz terapiju atorvastatinom koju su već uzimali.

Među bolesnicima liječenima atorvastatinom koji na početku nisu imali ciljnu vrijednost LDL-kolesterola (~83%) značajno je više bolesnika koji su primali ezetimib zajedno s atorvastatinom postiglo ciljnu vrijednost LDL-kolesterola u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo zajedno s atorvastatinom, 67% naspram 19%. Ezetimib dodan terapiji atorvastatinom značajno je više snizio LDL-kolesterol od placeba pridodanog terapiji atorvastatinom, 25% naspram 4%. Uz to, ezetimib pridodan terapiji atorvastatinom značajno je snizio ukupni kolesterol, Apo B i trigliceride u usporedbi s placebom pridodanim terapiji atorvastatinom.

U jednom kontroliranom ispitivanju faze II u trajanju od 12 tjedana, 1539 bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom i početnom koncentracijom LDL-kolesterola između 2,6 i 4,1 mmol/l koji su uzimali atorvastatin 10 mg na dan bilo je randomizirano u jednu od tri terapijske skupine: atorvastatin 20 mg, rosuvastatin 10 mg ili ezetimib/atorvastatin 10 mg/10 mg. Nakon 6 tjedana liječenja (faza I), bolesnici koji su uzimali atorvastatin 20 mg i nisu uspjeli postići koncentraciju LDL-kolesterola < 2,6 mmol/l bili su prebačeni na atorvastatin 40 mg ili ezetimib/atorvastatin 10 mg/20 mg tijekom 6 tjedana (faza II), a slični bolesnici koji su uzimali rosuvastatin 10 mg tijekom faze I bili su prebačeni na rosuvastatin 20 mg ili ezetimib/atorvastatin 10 mg/20 mg. Sniženja LDL-kolesterola i usporedbe između skupine koja je primala ezetimib/atorvastatin i drugih terapijskih skupina prikazane su u Tablici 5.

Tablica 5 Odgovor na ezetimib/atorvastatin* u visokorizičnih bolesnika s koncentracijom LDL-kolesterola između 2,6 i 4,1 mmol/l na atorvastatinu od 10 mg na dan na početku ispitivanja

Liječenje	**N**	**Postotak promjene u odnosu na početnu vrijendost**[†]					
		Ukupni-C	LDL-C	Apo B	TG[‡]	HDL-C	Ne-HDL-C
Faza I Prebačeni s atorvastatina 10 mg							

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO

Ezetimib/atorvastatin 10 mg / 10 mg	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3
Atorvastatin 20 mg	480	-6,4[§]	-9,5[§]	-6,0[¶]	-3,9	-1,1	-8,1[§]
Rosuvastatin 10 mg	939	-7,7[§]	-13,0[§]	-6,9[#]	-1,1	+1,1	-10,6[§]
Faza II Prebačeni s atorvastatina 20 mg							
Ezetimib/atorvastatin 10 mg / 20 mg	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
Atorvastatin 40 mg	124	-3,8[Þ]	-6,9[Þ]	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8[Þ]
Prebačeni s rosuvastatina 10 mg							
Ezetimibe/atorvastatin 10 mg /20 mg	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
Rosuvastatin 20 mg	205	-4,5[Þ]	-7,5[Þ]	-4,1[Þ]	-3,2[ß]	+0,8	-6,4[Þ]

[*] Istodobno primijenjeni ezetimib i atorvastatin u dozama koje odgovaraju ezetimibu/atorvastatinu 10 mg/10 mg ili ezetimibu/atorvastatinu 10 mg/20 mg

† M-procjene (temeljene na Huberovoj metodi; 95% CI i p-vrijednost dobiveni su iz podešavanja robusnog regresijskog modela prema uvjetima za liječenje i početnim vrijednostima)

‡ Geometrijska srednja vrijednost postotka promjene od početne vrijednosti triglicerida bila je izračunata na temelju povratne transformacije preko eksponencijalizacije srednjih vrijednosti najmanjih kvadrata (LS) na temelju modela i izražena kao (geometrijska srednja vrijednost – 1) pomnožena sa 100 § p<0,001 naspram ezetimiba/atorvastatina 10 mg/10 mg

[§] p<0,001 naspram ezetimiba/atorvastatina 10 mg/10 mg

[¶] p<0,01 naspram ezetimiba/atorvastatina 10 mg/10 mg

[#] p<0,05 naspram ezetimiba/atorvastatina 10 mg/10 mg

[Þ] p<0,001 naspram ezetimiba/atorvastatina 10 mg/20 mg

[ß] p<0,05 naspram ezetimiba/atorvastatina 10 mg/20 mg

Tablica 5 ne sadrži podatke koji uspoređuju učinke ezetimiba/atorvastatina 10 mg/10 mg ili 10 mg/20 mg s dozama višima od 40 mg atorvastatina ili 20 mg rosuvastatina.

U placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju, smanjenje ishemije miokarda agresivnim snižavanjem kolesterola (ispitivanje MIRACL), bolesnici s akutnim koronarnim sindromom (infarkt miokarda bez Q zupca ili nestabilna angina) bili su randomizirani tako da primaju atorvastatin od 80 mg na dan (n = 1538) ili placebo (n = 1548). Liječenje je bilo započeto tijekom akutne faze nakon prijama u bolnicu i trajalo je 16 tjedana. Atorvastatin od 80 mg na dan osigurao je smanjenje za 16% (p = 0,048) rizika kombinirane primarne mjere ishoda definirane kao smrt zbog bilo kojeg uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, resuscitirani srčani arest ili angina pektoris s dokazanom ishemijom miokarda koja zahtijeva hospitalizaciju. To je uglavnom bilo zbog 26% smanjenja ponovne hospitalizacije zbog angine pektoris s dokazanom ishemijom miokarda (p = 0,018).

Ezetimib/atorvastatin sadrži atorvastatin. U placebom kontroliranom ispitivanju Anglo-skandinavsko ispitivanje srčanih ishoda – hipolipemijska skupina (ASCOT-LLA), učinak atorvastatina od 10 mg na koronarnu srčanu bolest sa smrtnim ishodom i bez smrtnog ishoda bio je procijenjen u 10 305 bolesnika s hipertenzijom u dobi 40-80 godina, s razinom triglicerida ≤ 6,5 mmol/l i najmanje tri

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO

kardiovaskularna čimbenika rizika. Medijan trajanja praćenja bolesnika iznosio je 3,3 godine. Atorvastatin od 10 mg značajno ($p < 0,001$) je smanjio relativni rizik za: koronarnu bolest srca sa smrtnim ishodom plus infarkt miokarda bez smrtnog ishoda za 36% (smanjenje apsolutnog rizika = 1,1%); ukupne kardiovaskularne događaje i postupke revaskularizacije za 20% (smanjenje apsolutnog rizika = 1,9%); i ukupne koronarne događaje za 29% (smanjenje apsolutnog rizika = 1,4%).

U placebom kontroliranom ispitivanju, Suradničko ispitivanje atorvastatina i šećerne bolesti (CARDS), učinak atorvastatina od 10 mg na mjere ishoda kardiovaskularne bolesti (CVD) bio je procijenjen u 2838 bolesnika u dobi 40-75 godina s tipom 2 šećerne bolesti, jednim ili više kardiovaskularnih čimbenika rizika, LDL ≤ 4,1 mmol/l i trigliceridima ≤ 6,8 mmol/l. Medijan trajanja praćenja bolesnika iznosio je 3,9 godina. Atorvastatin od 10 mg značajno ($p < 0,05$) je smanjio: stopu velikih kardiovaskularnih događaja za 37% (smanjenje apsolutnog rizika = 3,2%); rizik od moždanog udara za 48% (smanjenje apsolutnog rizika = 1,3%); i rizik od infarkta miokarda za 42% (smanjenje apsolutnog rizika = 1,9%).

Prevencija kardiovaskularnih događaja
U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju ezetimiba/simvastatina s aktivnom kontrolom, 18 144 bolesnika bilo je uključeno unutar 10 dana od hospitalizacije zbog akutnog koronarnog sindroma (AKS; ili akutni infarkt miokarda [IM] ili nestabilna angina [NA]). Svi su bolesnici randomizirani u omjeru 1:1 kako bi primili ili ezetimib/simvastatin 10 mg/40 mg (n = 9067) ili simvastatin 40 mg (n = 9077) te su praćeni tijekom medijana od 6,0 godina.

Srednja dob bolesnika bila je 63,6 godina; 76% bili su muškarci, 84% bili su bijelci i 27% je imalo šećernu bolest. Prosječna vrijednost LDL-kolesterola u vrijeme događaja zbog kojeg je bolesnik bio uključen u ispitivanje iznosila je 80 mg/dl (2,1 mmol/l) u onih na hipolipemičkoj terapiji (n = 6390) i 101 mg/dl (2,6 mmol/l) u onih koji prethodno nisu uzimali hipolipemičku terapiju (n = 11 594). Prije hospitalizacije zbog AKS događaja, zbog kojeg su bili uključeni u ispitivanje, 34% bolesnika uzimalo je terapiju statinom. Nakon godinu dana, prosječna vrijednost LDL-kolesterola u bolesnika koji su i dalje uzimali terapiju iznosila je 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) u skupini koja je primala ezetimib/simvastatin i 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) u skupini koja je primala monoterapiju simvastatinom.

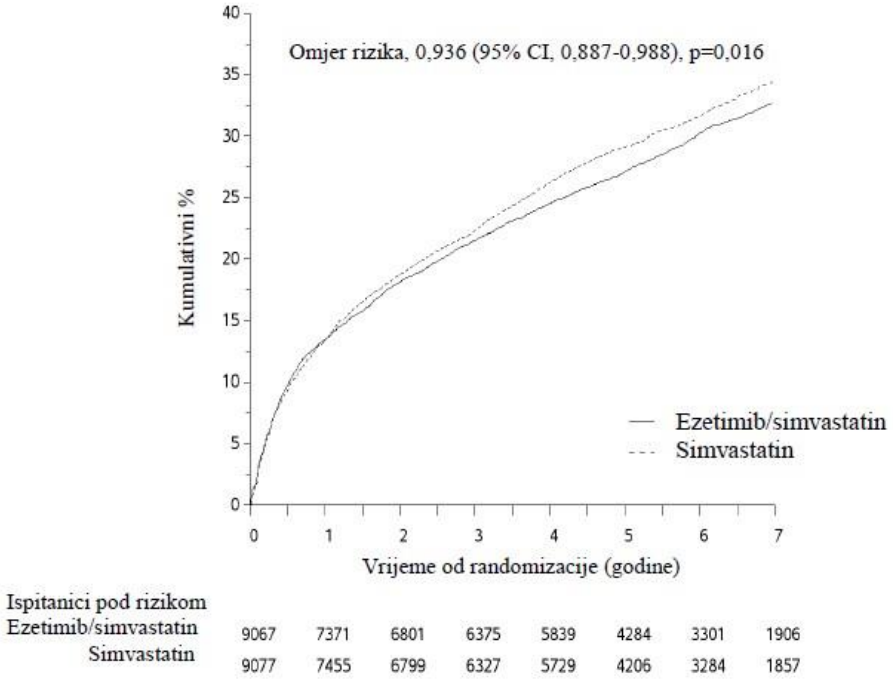
Primarni ishod činila je kompozitna mjera koja se sastojala od kardiovaskularne smrti, velikog koronarnog događaja (VKD; definiranog kao infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, dokumentirana nestabilna angina zbog koje je bila potrebna hospitalizacija ili bilo koji postupak koronarne revaskularizacije proveden najmanje 30 dana nakon randomizirane raspodjele liječenja) i moždani udar bez smrtnog ishoda. Ispitivanje je pokazalo da liječenje ezetimibom/simvastatinom povećava korist u vidu smanjenja primarnog kompozitnog ishoda koji se sastojao od kardiovaskularne smrti, velikog koronarnog događaja i moždanog udara bez smrtnog ishoda, u usporedbi s monoterapijom statinom (smanjenje relativnog rizika za 6,4%, $p = 0,016$). Primarni ishod dogodio se u 2572 od 9067 bolesnika (7-godišnja Kaplan-Meierova [KM] stopa od 32,72%) u skupini koja je primala ezetimib/simvastatin i 2742 od 9077 bolesnika (7-godišnja KM stopa od 34,67%) u skupini koja je primala samo simvastatin (vidjeti Sliku 1 i Tablicu 6). Očekuje se da će ova povećana korist biti slična i kod istodobne primjene ezetimiba i atorvastatina. U ovoj skupini visokog rizika mortalitet nije bio promijenjen.

Primijećena je ukupna korist za sve moždane udare, međutim, u skupini liječenoj ezetimibom/simvastatinom u odnosu na monoterapiju simvastatinom, došlo je do malog povećanja hemoragijskog moždanog udara, koje nije bilo značajno. Rizik od hemoragijskog moždanog udara kod istodobne primjene ezetimiba i potentnijih statina nije procijenjen u dugoročnim ispitivanjima ishoda.

Terapijski učinak ezetimiba/simvastatina općenito je bio dosljedan ukupnim rezultatima u mnogim podskupinama, uključujući podskupine po spolu, dobi, rasi, šećernoj bolesti u anamnezi, početnim razinama lipida, prethodnoj terapiji statinom, prethodnom moždanom udaru i hipertenziji.

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO

Slika 1. Učinak ezetimiba/simvastatina na primarni kompozitni ishod koji uključuje kardiovaskularnu smrt, veliki koronarni događaj ili moždani udar bez smrtnog ishoda



Tablica 6. veliki kardiovaskularni događaji po terapijskim skupinama u svih randomiziranih bolesnika u ispitivanju IMPROVE-IT

Ishod	**Ezetimib/Simvastatin 10/40 mg* (N=9067)**		**Simvastatin 40 mg† (N=9077)**		**Omjer rizika (95% CI)**	**p-vrijednost**
	n	K-M %‡	n	K-M %‡		
Primarni kompozitni ishod djelotvornosti						
(kardiovaskularna smrt, veliki koronarni događaji i moždani udar bez smrtnog ishoda)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Komponente primarnog kompozitnog ishoda i odabrani ishodi djelotvornosti (prvi nastanak određenog događaja u bilo kojem trenutku)						
Kardiovaskularna smrt	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Veliki koronarni događaj:						
Infarkt miokarda bez smrtnog ishoda	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Nestabilna angina koja zahtijeva hospitalizaciju	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Koronarna revaskularizacija nakon 30 dana	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Moždani udar bez smrtnog ishoda	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678; 0,949)	0,010

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO

* U 6% doza ezetimiba/simvastatina bila je povišena na 10 mg/80 mg

† U 27% doza simvastatina bila je povišena na 80 mg

‡ Kaplan-Meierova procjena nakon 7 godina

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija (HoFH)
Provedeno je dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje u trajanju od 12 tjedana u bolesnika s kliničkom i/ili genotipskom dijagnozom HoFH. Analizirani su podaci podskupine bolesnika (n = 36) koji su na početku ispitivanja primali atorvastatin u dozi od 40 mg. Povišenje doze atorvastatina sa 40 mg na 80 mg (n = 12) dovelo je do smanjenja LDL-kolesterola za 2% u odnosu na početnu vrijednost kod primjene atorvastatina od 40 mg. Istodobna primjena ezetimiba i atorvastatina u dozama koje odgovaraju ezetimibu/atorvastatinu (objedinjeni podaci za 10 mg/40 mg i 10 mg/80 mg, n = 24) dovela je do smanjenja LDL-kolesterola za 19% u odnosu na početnu vrijednost kod primjene atorvastatina od 40 mg. U tih bolesnika koji su istodobno primali ezetimib i atorvastatin u dozama koje odgovaraju ezetimibu/atorvastatinu (10 mg/80 mg, n = 12), smanjenje LDL-kolesterola u odnosu na početnu vrijednost kod primjene atorvastatina od 40 mg iznosilo je 25%.

Nakon završetka tog ispitivanja u trajanju od 12 tjedana, pogodnim bolesnicima (n = 35) koji su bili primali atorvastatin 40 mg na početku bilo je dodijeljeno da istodobno primaju ezetimib i atorvastatin u dozama koje odgovaraju ezetimibu/atorvastatinu 10 mg/40 mg dodatno još 24 mjeseca. Nakon najmanje 4 tjedna liječenja, doza atorvastatina mogla se udvostručiti do najviše doze od 80 mg. Na kraju 24 mjeseca, ezetimib/atorvastatin (objedinjeni podaci za 10 mg/40 mg i 10 mg/80 mg) je doveo do sniženja LDL-kolesterola koje je bilo sukladno onome opaženom u ispitivanju u trajanju od 12 tjedana.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja ezetimiba/atorvastatina u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju hiperkolesterolemije i mješovite hiperlipidemije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Artas Plus
Pokazalo se da je ezetimib/atorvastatin bioekvivalentan istodobnoj primjeni tableta ezetimiba i atorvastatina u odgovarajućim dozama.

Apsorpcija
Ezetimib/atorvastatin
Učinci obroka bogatog mastima na farmakokinetiku ezetimiba i atorvastatina kad se primjenjuju u obliku ezetimib/atorvastatin tableta usporedivi su s onima prijavljenima za tablete pojedinačnih lijekova.

Ezetimib
Nakon peroralne primjene, ezetimib se brzo apsorbira i u velikoj mjeri konjugira u farmakološki djelatan fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Srednja vrijednost najviše koncentracije ezetimib-glukuronida u plazmi (C_{max}) postiže se za 1 do 2 sata, a ezetimiba za 4 do 12 sati. Apsolutnu bioraspoloživost ezetimiba nije moguće odrediti, jer se spoj gotovo i ne otapa u vodenim medijima pogodnima za injekciju.

Istodobna primjena hrane (obroci bogati mastima ili nemasni obroci) nije utjecala na bioraspoloživost ezetimiba nakon peroralne primjene tableta od 10 mg.

Atorvastatin

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO

Atorvastatin se brzo apsorbira nakon peroralne primjene; najviše koncentracije u plazmi (C_{max}) postižu se za 1 do 2 sata. Učinak apsorpcije povećava se proporcionalno dozi atorvastatina. Nakon peroralne primjene, bioraspoloživost filmom obloženih tableta atorvastatina iznosi 95% do 99% u usporedbi s peroralnom otopinom. Apsolutna bioraspoloživost atorvastatina iznosi približno 12%, a sistemska raspoloživost inhibitornog djelovanja na HMG-CoA reduktazu je približno 30%. Mala sistemska raspoloživost pripisuje se predsistemskom klirensu u gastrointestinalnoj sluznici i/ili metabolizmu prvog prolaska kroz jetru.

Distribucija
Ezetimib
Ezetimib je vezan 99,7%, a ezetimib-glukuronid 88 do 92% za proteine plazme u ljudi.

Atorvastatin
Srednja vrijednost volumena distribucije atorvastatina iznosi približno 381 l. Atorvastatin je ≥ 98% vezan za proteine plazme.

Biotransformacija
Ezetimib
Ezetimib se metabolizira primarno u tankom crijevu i jetri putem konjugacije s glukuronidom (reakcija faze II) nakon čega se izlučuje putem žuči. Minimalni oksidativni metabolizam (reakcija faze I) opažen je u svih ispitanih vrsta. Ezetimib i ezetimib-glukuronid glavni su spojevi nastali iz lijeka koji su otkriveni u plazmi pri čemu ezetimib čini približno 10% do 20%, a ezetimib-glukuronid 80% do 90% ukupnog lijeka u plazmi. I ezetimib i ezetimib-glukuronid sporo se uklanjanju iz plazme, a dokazano je i njihovo značajno enterohepatičko recikliranje. Poluvijek ezetimiba i ezetimib-glukuronida je približno 22 sata.

Atorvastatin
Atorvastatin metabolizira citokrom P450 3A4 do orto- i parahidroksiliranih derivata i različitih produkata beta-oksidacije. Osim drugim putevima, ovi se spojevi dalje metaboliziraju putem glukuronidacije. *In vitro*, inhibicija HMG-CoA reduktaze orto- i parahidroksiliranim metabolitima jednaka je onoj izazvanoj atorvastatinom. Približno 70% cirkulirajućeg inhibicijskog djelovanja na HMG-CoA reduktazu pripisuje se djelatnim metabolitima.

Eliminacija
Ezetimib
Nakon peroralne primjene ^{14}C -ezetimiba (20 mg) u ispitanika, ukupni ezetimib činio je približno 93% ukupne radioaktivnosti u plazmi. Približno se 78% primijenjene radioaktivnosti otkrilo u stolici, a 11% u mokraći tijekom desetodnevnog razdoblja prikupljanja. Nakon 48 sati, nije bilo mjerljivih razina radioaktivnosti u plazmi.

Atorvastatin
Atorvastatin se primarno eliminira putem žuči nakon metabolizma u jetri i/ili izvan nje. Međutim, čini se da lijek ne prolazi značajnu enterohepatičku cirkulaciju. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije atorvastatina iz plazme u ljudi iznosi približno 14 sati. Poluvrijeme inhibicijskog djelovanja na HMG-CoA reduktazu je približno 20 do 30 sati zbog doprinosa djelatnih metabolita.

Atorvastatin je supstrat jetrenih transportera, polipeptida za prijenos organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina supstrati su OATP1B1. Atorvastatin je također prepoznat kao supstrat efluksnih transportnih proteina višestruke rezistencije na lijekove 1 (MDR1) i proteina rezistencije raka dojke (BCRP), što može ograničiti crijevnu apsorpciju i klirens atorvastatina putem žuči.

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO

Pedijatrijska populacija

Ezetimib

Farmakokinetika ezetimiba u djece u dobi od ≥ 6 godina slična je onoj u odraslih. Farmakokinetički podaci za pedijatrijsku populaciju u dobi od < 6 godina nisu dostupni. Kliničko iskustvo u pedijatrijskih bolesnika i adolescenata uključuje bolesnike s HoFH-om, HeFH-om ili sitosterolemijom.

Atorvastatin

U otvorenom ispitivanju u trajanju od 8 tjedana, pedijatrijski bolesnici sa stadijem 1 (n = 15) i stadijem 2 (n = 24) po Tanneru (u dobi od 6 do 17 godina) i heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom te početnom vrijednošću LDL-kolesterola ≥ 4 mmol/l bili su liječeni atorvastatinom od 5 mg ili 10 mg u obliku tableta za žvakanje ili 10 mg ili 20 mg u obliku filmom obloženih tableta jedanput na dan. Tjelesna težina bila je jedini značajni prediktor u modelu populacijske farmakokinetike atorvastatina. Prividni klirens peroralno primijenjenog atorvastatina u pedijatrijskih bolesnika činio se sličan onome u odraslih kad se alometrijski procjenjivao prema tjelesnoj težini. Opažena su sukladna sniženja LDL-kolesterola i triglicerida u rasponu izloženosti atorvastatinu i o-hidroksiatorvastatinu.

Starije osobe

Ezetimib

Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi oko dva su puta više u starijih osoba (u dobi od ≥ 65 godina) nego u mladih (u dobi od 18 do 45 godina). Sniženje LDL-kolesterola i sigurnosni profil u starijih usporedivi su s onima u mlađih ispitanika liječenih ezetimibom.

Atorvastatin

Koncentracije atorvastatina i njegovih djelatnih metabolita u plazmi veće su u zdravih starijih ispitanika nego u mladih odraslih osoba, dok su učinci na lipide usporedivi s onima opaženima u mlađih populacija bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Ezetimib

Nakon jednokratne doze ezetimiba od 10 mg, srednja vrijednost AUC ukupnog ezetimiba bila je povećana približno 1,7 puta u bolesnika s blagom insuficijencijom jetre (Child-Pugh rezultat 5 ili 6) u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U ispitivanju višekratnih doza (10 mg na dan) u trajanju od 14 dana u bolesnika s umjerenom insuficijencijom jetre (Child-Pugh rezultat 7 do 9), srednja vrijednost AUC ukupnog ezetimiba bila je povišena približno 4 puta 1. dana i 14. dana u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagom insuficijencijom jetre. Zbog nepoznatih učinaka povećane izloženosti ezetimibu u bolesnika s umjerenom ili teškom insuficijencijom jetre (Child-Pugh rezultat > 9), ezetimib se ne preporučuje u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Atorvastatin

Koncentracije atorvastatina i njegovih djelatnih metabolita u plazmi izrazito su povećane (C_{max} približno 16 puta, a AUC približno 11 puta) u bolesnika s kroničnom alkoholnom bolešću jetre (Child-Pugh B).

Oštećenje funkcije bubrega

Ezetimib

Nakon jednokratne doze ezetimiba od 10 mg u bolesnika s teškom bolešću bubrega (n = 8; srednja vrijednost klirensa kreatinina ≤ 30 ml/min/1,73 m^2), srednja vrijednost AUC ukupnog ezetimiba bila je povećana približno 1,5 puta u usporedbi sa zdravim ispitanicima (n = 9).

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO

Jedan dodatni bolesnik u ovom ispitivanju (nakon transplantacije bubrega, koji je primao veći broj lijekova, uključujući ciklosporin) imao je 12 puta veću izloženost ukupnom ezetimibu.

Atorvastatin
Bolest bubrega ne utječe na koncentracije atorvastatina i njegovih djelatnih metabolita u plazmi niti na njihove učinke na lipide.

Spol
Ezetimib
Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi malo su veće (približno 20%) u žena nego u muškaraca. Smanjenje LDL-kolesterola i sigurnosni profil ezetimiba usporedivi su u muškarca i žena liječenih ezetimibom.

Atorvastatin
Koncentracije atorvastatina i njegovih djelatnih metabolita u žena razlikuju se od onih u muškaraca (žene: približno 20% više za C_{max} i približno 10% niže za AUC). Ove razlike nisu imale kliničku značajnost i nisu dovele do klinički značajnih razlika u učincima na lipide između muškaraca i žena.

SLCO1B1 polimorfizam
Atorvastatin
Pri unosu svih inhibitora HMG-CoA reduktaze u jetri, uključujući atorvastatin, sudjeluje OATP1B1 prijenosnik. U bolesnika s SLCO1B1 polimorfizmom postoji rizik od povećane izloženosti atorvastatinu, što može dovesti do povećanog rizika od rabdomiolize (vidjeti dio 4.4). Polimorfizam gena koji kodira OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) povezan je s 2,4 puta većom izloženošću atorvastatinu (AUC) nego u pojedinaca bez te genotipske varijante (c.521TT). U ovih je bolesnika također moguće genetski oštećeno preuzimanje atorvastatina u jetri. Moguće posljedice na djelotvornost nisu poznate.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ezetimib/atorvastatin
U tromjesečnim ispitivanjima istodobne primjene ezetimiba i atorvastatina u štakora i pasa, opaženi toksični učinci bili su u biti oni koji se tipično povezuju sa statinima. Patohistološki nalazi slični učinku statina bili su ograničeni na jetru. Neki od toksičnih učinaka bili su izraženiji od onih opaženih tijekom liječenja samo statinima. To se pripisuje farmakokinetičkim i/ili farmakodinamičkim interakcijama nakon istodobne primjene.

Istodobna primjena ezetimiba i atorvastatina u skotnih ženki štakora pokazala je da postoji povećanje povezano s ispitivanom kombinacijom lijekova u skeletnoj varijaciji „smanjene osifikacije sternebre“ u skupini koja je primala visoku dozu (1000/108,6 mg/kg) ezetimiba/atorvastatina. To može biti povezano s opaženim smanjenjem fetalne tjelesne težine. U skotnih ženki kunića bila je opažena niska incidencija deformiteta kostura (fuzija sternebre, fuzija kaudalnih kralježaka i asimetrična sternebra).

Niz *in vivo* i *in vitro* testova nije pokazao da ezetimib, kad se davao sam ili istodobno s atorvastatinom, može biti genotoksčan.

Ezetimib
Ispitivanja kronične toksičnosti ezetimiba na životinjama pokazala su da ne postoje ciljni organi toksičnih učinaka. U pasa liječenih ezetimibom (≥ 0,03 mg/kg na dan) tijekom četiri tjedna, koncentracija kolesterola u žuči u žučnom mjehuru bila je povećana 2,5 do 3,5 puta. Međutim, u

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO

jednogodišnjem ispitivanju na psima koji su primali doze do 300 mg/kg na dan incidencija kolelitijaze nije bila povećana i nisu bili opaženi drugi hepatobilijarni učinci. Značajnost ovih podataka za ljude nije poznata. Litogeni rizik povezan s terapijskom primjenom ezetrola ne može se isključiti.

Dugotrajna ispitivanja kancerogenosti ezetimiba bila su negativna.

Ezetimib nije utjecao na plodnost mužjaka i ženki štakora i nije se pronašlo da je teratogen u štakora ili kunića, a nije utjecao niti na prenatalni ili postnatalni razvoj. Ezetimib je prelazio placentalnu barijeru u skotnih ženki štakora i kunića koje su dobivale višekratne doze od 1000 mg/kg na dan.

Atorvastatin
Atorvastatin nije bio mutagen niti klastogen u bateriji od 4 *in vitro* testa i 1 *in vivo* testu. Nije se pronašlo da je atorvastatin kancerogen u štakora, ali su se pokazali hepatocelularni adenomi kod mužjaka miša i hepatocelularni karcinom kod ženki miša pri visokim dozama (koje su 6-11 puta povećale AUC_{0-24h} koji se postigne u ljudi pri najvišoj preporučenoj dozi). Dokazi iz eksperimentalnih ispitivanja na životinjama pokazuju da inhibitori HMG-CoA reduktaze mogu utjecati na razvoj embrija i fetusa. U štakora, kunića i pasa, atorvastatin nije utjecao na plodnost i nije bio teratogen; međutim, fetalna toksičnost bila je opažena kod dozi toksičnih za majku u štakora i kunića. Razvoj mladunčadi štakora bio je usporen, a postnatalno preživljenje smanjeno tijekom izloženosti skotnih ženki visokim dozama atorvastatina. Kod štakora je dokazan placentalni prijenos. Koncentracije atorvastatina u plazmi štakora slične su onima u mlijeku. Nije poznato izlučuju li se atorvastatin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete
laktoza hidrat
celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
hipromeloza
natrijev laurilsulfat
magnezijev stearat
željezov oksid, crveni (E172)
kalcijev karbonat
hidroksipropilceluloza
polisorbat 80
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Film ovojnica
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 4000
željezov oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO

6.3. Rok valjanosti

30 mjeseci

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

oPA/Alu/PVC//Alu blisteri koji sadrže 30, 90 ili 100 filmom obloženih tableta.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d, Svilno 20, 51000 Rijeka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Artas Plus 10 mg/10 mg filmom obložene tablete: HR-H-472720125
Artas Plus 10 mg/20 mg filmom obložene tablete: HR-H-009246471
Artas Plus 10 mg/40 mg filmom obložene tablete: HR-H-890166562
Artas Plus 10 mg/80 mg filmom obložene tablete: HR-H-830532336

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

17.12.2025. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-

HALMED
17 - 12 - 2025
ODOBRENO