

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tulip Combo, 10 mg + 10 mg, tabletki powlekane
Tulip Combo, 10 mg + 20 mg, tabletki powlekane
Tulip Combo, 10 mg + 40 mg, tabletki powlekane
Tulip Combo, 10 mg + 80 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tulip Combo, 10 mg + 10 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg ezetymibu (*Ezetimibum*) i 10 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*) w postaci soli wapniowej trójwodnej.

Tulip Combo, 10 mg + 20 mg

Każda tabletki zawiera 10 mg ezetymibu (*Ezetimibum*) i 20 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*) w postaci soli wapniowej trójwodnej.

Tulip Combo, 10 mg + 40 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg ezetymibu (*Ezetimibum*) i 40 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*) w postaci soli wapniowej trójwodnej.

Tulip Combo, 10 mg + 80 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg ezetymibu (*Ezetimibum*) i 80 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*) w postaci soli wapniowej trójwodnej.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Tulip Combo, 10 mg + 10 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 2,74 mg laktozy.

Tulip Combo, 10 mg + 20 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 3,76 mg laktozy.

Tulip Combo, 10 mg + 40 mg

Każda tabletki powlekana zawiera 5,81 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Tulip Combo, 10 mg + 10 mg

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy około 8,1 mm.

Tulip Combo, 10 mg + 20 mg

Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach około 11,6 mm x 7,1 mm.

Tulip Combo, 10 mg + 40 mg

Białe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki, o wymiarach około 16,1 mm x 6,1 mm.

Tulip Combo, 10 mg + 80 mg

Żółte, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach około 19,1 mm x 7,6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tulip Combo jest wskazany jako uzupełnienie diety w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii (heterozygotycznej rodzinnej lub nierodzinnej) lub hiperlipidemii mieszanej w miejsce dotychczasowego leczenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę podczas stosowania jednocześnie atorwastatyny i ezetymibu w postaci oddzielnych produktów leczniczych, w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (HoFH)

Produkt leczniczy Tulip Combo jest wskazany jako produkt leczniczy wspomagający wraz z dietą w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych w miejsce dotychczasowego leczenia. U pacjentów mogą być również stosowane dodatkowe metody leczenia (np. afereza LDL).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka dobową produktu leczniczego Tulip Combo to 1 tabletka na dobę.

Maksymalna zalecana dawka dobową produktu Tulip Combo to 10 mg + 80 mg na dobę.

Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów we krwi. Powinien ją kontynuować w czasie stosowania produktu leczniczego Tulip Combo.

Produkt leczniczy Tulip Combo 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 złożony produkt leczniczy 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 stosowania i skuteczność produktu leczniczego Tulip Combo u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone (patrz punkt 5.2). Brak dostępnych danych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Jednoczesne stosowanie z lekami wiążącymi kwasy żółciowe

Produkt leczniczy Tulip Combo 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 stosowany w profilaktyce zakażeń cytomegalowirusem, 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 jednocześnie z cyklosporyną (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Tulip Combo jest przeznaczony do podania doustnego. Tabletkę należy popić wystarczającą ilością płynu (np. jedną szklanką wody).

Tulip Combo może być podawany w pojedynczej dawce o dowolnej porze dnia (najlepiej jednak zawsze o tej samej porze), z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

Produkt Tulip Combo 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 glekaprewirem z pibrentaswirem.

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, może w rzadkich przypadkach oddziaływać 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 (ang. *creatine phosphokinase*, CPK) (przekraczająca ponad 10 x GGN), mioglobinemią i mioglobinurią, co może prowadzić do niewydolności nerek.

Odnotowano bardzo rzadkie przypadki immunozależnej miopatii martwiczej (z ang. *immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) w czasie lub po leczeniu statynami, w tym atorwastatyną. Kliniczne objawy IMNM charakteryzują się osłabieniem mięśni proksymalnych i zwiększeniem stężenia kinazy kreatynowej w surowicy, które utrzymują się pomimo przerwania leczenia statynami.

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 Tulip Combo. Odnotowano nawroty choroby po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny.

Przed rozpoczęciem leczenia

Należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu Tulip Combo 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 przed rozpoczęciem leczenia aktywność CPK jest istotnie podwyższona (> 5 x 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 x GGN), należy wykonać kolejny pomiar po upływie 5-7 dni w celu potwierdzenia wyników.

Monitorowanie w trakcie leczenia

- Pacjenci muszą zostać poinformowani 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 Tulip Combo.
- Jeśli takie objawy wystąpią podczas stosowania produktu leczniczego Tulip Combo, u pacjenta należy oznaczyć aktywność CPK. Jeśli aktywność będzie istotnie zwiększona (> 5 x GGN), należy przerwać leczenie.
- Jeśli objawy ze strony mięśni są ciężkie i powodują codzienny dyskomfort, nawet przy aktywności CPK ≤ 5 x GGN, należy rozważyć zakończenie leczenia.
- W przypadku ustąpienia objawów i powrotu aktywności CPK do zakresu wartości prawidłowych można rozważyć ponowne rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Tulip Combo lub rozpoczęcie stosowania innego produktu zawierającego statynę w najmniejszej dawce, przy jednoczesnym uważnym monitorowaniu.
- Stosowanie produktu leczniczego Tulip Combo musi być przerwane w przypadku wystąpienia istotnego klinicznie zwiększenia aktywności CPK (>10 x GGN) bądź w sytuacji rozpoznania lub podejrzenia rabdomiolizy.

Jednoczesne przyjmowanie z innymi produktami

Ze względu na to, że składnikiem produktu leczniczego Tulip Combo jest atorwastatyna, ryzyko rabdomiolizy jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania niektórych produktów leczniczych, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, np. silne inhibitory izoenzymu CYP3A4 lub białek transportowych (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol,

ketokonazol, worykonazol, itraconazol, 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), erytromycyny lub ezetymibu. 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 Tulip Combo, jest konieczne, należy dokładnie 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 Tulip Combo. Ponadto, w przypadku stosowania silnych inhibitorów CYP3A4, należy rozważyć mniejszą dawkę początkową produktu Tulip Combo oraz prowadzenie odpowiedniego monitorowania klinicznego takich pacjentów (patrz punkt 4.5).

Produktu Tulip Combo nie wolno stosować jednocześnie 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 rabdomiolizy (także prowadzących do zgonu) wśród pacjentów leczonych kwasem fusydowym w skojarzeniu ze statynami (patrz punkt 4.5). Należy zalecić pacjentowi, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci osłabienia, bólu lub tkliwości 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 Tulip Combo i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych, pod ścisłym nadzorem lekarza.

Daptomycyna

Zgłaszano przypadki miopatii i (lub) rabdomiolizy podczas jednoczesnego podawania inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. atorwastatyny i ezetymibu z atorwastatyną) z daptomycyną. Należy zachować ostrożność przepisując inhibitory reduktazy HMG-CoA z daptomycyną, ponieważ każdy z tych produktów podawany oddzielnie może spowodować wystąpienie miopatii i (lub) rabdomiolizy. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania produktu Tulip Combo u pacjentów przyjmujących daptomycynę, chyba że korzyści z jednoczesnego stosowania tych produktów przewyższają ryzyko. Należy zapoznać się z informacją o daptomycynie w celu uzyskania dalszych informacji na temat potencjalnych interakcji z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (np. atorwastatyną i ezetymibem z atorwastatyną) oraz dalszych wskazówek dotyczących monitorowania pacjentów (patrz punkt 4.5).

Enzymy wątrobowe

W kontrolowanych badaniach dotyczących jednoczesnego podania u pacjentów otrzymujących jednocześnie ezetymib i statynę obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz (≥ 3 GGN), patrz punkt 4.8.

Badania czynnościowe wątroby należy przeprowadzić 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 Tulip Combo.

Produkt leczniczy Tulip Combo powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów spożywających znaczne ilości alkoholu i (lub) pacjentów z chorobami wątroby w wywiadzie.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Fibraty

Nie ustalono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania ezetymibu w skojarzeniu z fibratami, dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Tulip Combo z fibratami (patrz punkt 4.5).

Cyklosporyna

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

Leki przeciwzakrzepowe

W przypadku włączenia produktu leczniczego Tulip Combo w trakcie leczenia warfaryną, innym lekiem przeciwzakrzepowym z grupy pochodnych kumaryny lub fluindionu, należy odpowiednio monitorować wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *International Normalised Ratio*, 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 (ang. *coronary heart disease*, CHD), u których doszło niedawno do udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwiennego (ang. *transient ischemic attack*, TIA), stwierdzono większą częstość występowania krwotocznego udaru mózgu w przypadku pacjentów, u których rozpoczęto leczenie atorwastatyną 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 z udarem krwotocznym lub zatokowym stosunek korzyści do ryzyka stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg jest niepewny, a przed rozpoczęciem leczenia należy dokładnie rozważyć ryzyko udaru krwotocznego (patrz punkt 5.1).

Śródmiąższowa choroba płuc

W przypadku niektórych statyn, w szczególności w sytuacji leczenia długoterminowego, zgłaszano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc (patrz punkt 4.8). Do objawów może należeć duszność, nieproduktywny kaszel oraz pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). W przypadku podejrzenia, że u pacjenta doszło do rozwoju śródmiąższowej choroby płuc, leczenie statynami należy przerwać.

Cukrzyca

Istnieją dowody wskazujące na to, że statyny jako grupa leków powodują zwiększenie stężenia glukozy we krwi, a u niektórych pacjentów z dużym ryzykiem 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. Pacjentów obciążonych ryzykiem (stężenie glukozy na czczo w przedziale 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie) należy kontrolować klinicznie i monitorować parametry biochemiczne, zgodnie z krajowymi wytycznymi.

Tulip Combo zawiera laktozę

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Tulip Combo zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy 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 zapoznać się z informacją o wszystkich jednocześnie stosowanych produktach leczniczych, 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 klinicznie interakcji farmakokinetycznych podczas równoczesnego podawania ezetymibu i atorwastatyny.

Wpływ innych produktów leczniczych na Tulip Combo

Ezetymib

Leki zubożniające: równoczesne podawanie leków zubożniających powodowało zmniejszenie szybkości wchłaniania ezetymibu, nie miało jednak wpływu na jego dostępność biologiczną. Tę zmniejszoną szybkość wchłaniania uznaje się za nieistotną klinicznie.

Kolestyramina: równoczesne podawanie kolestyraminy powodowało zmniejszenie średniej wartości pola powierzchni pod krzywą (ang. *area under the curve*, AUC) dla ezetymibu całkowitego (ezetymib + glukuronid ezetymibu) o około 55%. Efekt zmniejszenia stężenia cholesterolu w lipoproteinach o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) wynikający z dodania produktu leczniczego Tulip Combo do kolestyraminy może być osłabiony na skutek tej interakcji (patrz punkt 4.2).

Cyklosporyna: w badaniu przeprowadzonym w grupie ośmiu pacjentów po przeszczepieniu nerki z klirensiem kreatyniny > 50 ml/min i przyjmujących stałą dawkę cyklosporyny podanie pojedynczej dawki 10 mg ezetymibu skutkowało 3,4-krotnym zwiększeniem (zakres od 2,3-krotnego do 7,9-krotnego wzrostu) średniej wartości AUC całkowitego ezetymibu w porównaniu ze zdrową populacją kontrolną z innego badania, otrzymującą ezetymib w monoterapii (n=17). W innym badaniu w przypadku pacjenta po przeszczepieniu nerki z ciężką niewydolnością nerek, otrzymującego cyklosporynę oraz kilka innych produktów leczniczych, całkowite narażenie na ezetymib było 12-krotnie większe w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej otrzymującymi ezetymib w monoterapii. W obejmującym dwa okresy badania prowadzonym w układzie naprzemiennym w grupie dwunastu zdrowych ochotników podawanie codziennie 20 mg ezetymibu przez 8 dni wraz z pojedynczą dawką 100 mg cyklosporyny w dniu 7. skutkowało średnim zwiększeniem wartości AUC cyklosporyny o 15% (zakres od zmniejszenia o 10% do zwiększenia o 51%) w porównaniu z samym podaniem pojedynczej dawki 100 mg cyklosporyny. Nie przeprowadzono badania z grupą kontrolną oceniającego wpływ równoczesnego podawania ezetymibu na narażenie na cyklosporynę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Należy zachować ostrożność podczas

rozpoczynania leczenia z użyciem produktu leczniczego Tulip Combo w trakcie stosowania cyklosporyny. U pacjentów stosujących jednocześnie produkt leczniczy Tulip Combo i cyklosporynę należy monitorować stężenia cyklosporyny (patrz punkt 4.4).

Fibraty: równoczesne podawanie fenofibratu lub gemfibrozylu w umiarkowanym stopniu zwiększało całkowite stężenia ezetymibu, odpowiednio około 1,5- i 1,7-krotnie. Chociaż ten wzrost stężenia nie jest uznawany za istotny klinicznie, nie zaleca się równoczesnego stosowania produktu leczniczego Atozet z fibratami (patrz punkt 4.4).

Atorwastatyna

Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na atorwastatynę

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem nośników wątrobowych – polipeptydów 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3) transportujących aniony organiczne. Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest również zidentyfikowanym substratem białka oporności wielolekowej 1 (MDR1) i białka oporności raka piersi (BCRP), co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny (patrz punkt 5.2).

Równoczesne podawanie produktów leczniczych będących inhibitorami cytochromu CYP3A4 lub białek transportowych może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu i zwiększonego ryzyka miopatii. Ryzyko to może również zwiększyć się podczas równoczesnego podawania produktu leczniczego Tulip Combo z innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować wystąpienie miopatii, takimi jak pochodne kwasu fibrynowego oraz 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, itp.). W sytuacjach, w których nie można uniknąć równoczesnego podawania tych leków z produktem leczniczym Tulip Combo, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej oraz maksymalnej produktu leczniczego Tulip Combo. 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 Tulip Combo 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 Tulip Combo. 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 (ang. BCRP, Breast Cancer Resistant Protein): jednoczesne podawanie produktów leczniczych będących inhibitorami BCRP (np. elbaswiru i grazoprewiru) może prowadzić do zwiększenia stężeń atorwastatyny w osoczu oraz do zwiększenia ryzyka miopatii; w związku z tym, w zależności od przepisanej dawki konieczne może być dostosowanie dawki atorwastatyny. Jednoczesne podawanie elbaswiru i grazoprewiru z atorwastatyną zwiększa stężenia

atorwastatyny w osoczu 1,9-krotnie (patrz Tabela 1); w związku z tym dawka produktu leczniczego Tulip Combo nie powinna przekraczać 10 mg + 20 mg na dobę u pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie produktami zawierającymi 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) może prowadzić do zmniejszenia stężeń atorwastatyny w osoczu. Ze względu na podwójny mechanizm interakcji ryfampicyny (indukcja cytochromu P450 3A4 oraz hamowanie aktywności transportera wychwytu OATP1B1 w hepatocytach) zaleca się równoczesne podawanie produktu leczniczego Tulip Combo 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 nieznane i jeśli nie można uniknąć równoczesnego podawania, pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem skuteczności.

Inhibitory transportu: inhibitory białek transportowych (np. cyklosporyna, letermowir) mogą powodować zwiększenie narażenia układowego na atorwastatynę (patrz Tabela 1). Wpływ hamowania aktywności transporterów wychwytu wątrobowego na stężenia atorwastatyny w hepatocytach nie jest znany. Jeśli nie można uniknąć równoczesnego podawania, zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego Tulip Combo oraz monitorowanie kliniczne pod kątem skuteczności (patrz Tabela 1).

Nie zaleca się stosowania atorwastatyny u pacjentów przyjmujących letermowir jednocześnie z cyklosporyną (patrz punkt 4.4).

Gemfibrozyl/pochodne kwasu fibrynowego: stosowanie fibratów w monoterapii wiąże się czasem z występowaniem zdarzeń dotyczących mięśni, w tym rabdomiolizy. 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 rabdomiolizą. 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 (względne stężenie 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 rabdomiolizy może być zwiększone podczas jednoczesnego ogólnoustrojowego podawania kwasu fusydowego ze statynami. Mechanizm tej interakcji (bez względu na to, czy ma ona charakter farmakodynamiczny, czy farmakokinetyczny, czy oba) nie jest jeszcze znany. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (także śmiertelnych) wśród pacjentów leczonych takim skojarzeniem. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe podawanie kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie atorwastatyną należy przerwać na czas leczenia kwasem fusydowym (patrz punkt 4.4).

Kolchicyna: chociaż nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji pomiędzy atorwastatyną i kolchicyną, zgłaszano przypadki miopatii podczas równoczesnego podawania atorwastatyny i kolchicyny. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania atorwastatyny w przypadku stosowania kolchicyny.

Daptomycyna: ryzyko miopatii i (lub) rabdomiolizy może być zwiększone podczas jednoczesnego podawania inhibitorów reduktazy HMG-CoA i daptomycyny. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie

stosowania produktu leczniczego Tulip Combo u pacjentów przyjmujących daptomycynę chyba, że korzyści z jednoczesnego podawania przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.4).

Boceprewir: narażenie na atorwastatynę ulegało zwiększeniu w przypadku podawania wraz z boceprewirem. Jeśli konieczne jest równoczesne podawanie z produktem leczniczym Tulip Combo, należy rozważyć rozpoczęcie stosowania od najniższej możliwej dawki produktu leczniczego Tulip Combo, 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 Tulip Combo w sytuacji równoczesnego podawania z boceprewirem nie należy przekraczać dawki dobowej wynoszącej 10 mg + 20 mg.

Wpływ produktu leczniczego Tulip Combo na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Ezetymib

W badaniach przedklinicznych wykazano, że ezetymib nie powoduje indukcji enzymów metabolizujących leki, wchodzących w skład cytochromu P450. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie interakcji pomiędzy ezetymibem i lekami metabolizowanymi przez izoenzymy 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, 3A4 cytochromu P450 lub N-acetylotransferazę.

W badaniach klinicznych dotyczących interakcji ezetymib nie wpływał na farmakokinetykę dapsonu, dekstrometorfanu, digoksyny, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol i lewonorgestrel), glipizydu, tolbutamidu lub midazolamu, gdy był podawany jednocześnie z tymi produktami leczniczymi. Cymetydyna, podawana w skojarzeniu z ezetymibem nie wpływała na jego biodostępność.

Leki przeciwzakrzepowe: równoczesne podawanie ezetymibu (10 mg raz na dobę) nie wywierało istotnego wpływu na dostępność biologiczną warfaryny ani czas protrombinowy w badaniu w grupie dwunastu zdrowych mężczyzn. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano jednak występowanie przypadków zwiększenia wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) w przypadku pacjentów, u których zastosowano ezetymib podczas leczenia warfaryną lub fluindionem. W przypadku dodania produktu leczniczego Tulip Combo do leczenia z użyciem warfaryny, innego leku przeciwzakrzepowego z grupy pochodnych kumaryny lub fluindionu należy odpowiednio monitorować wartość 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 przewlekłe 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 produktu leczniczego Tulip Combo, 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 produktu leczniczego Tulip Combo lub przerwania jego stosowania. Leczenie z użyciem atorwastatyny nie zostało powiązane z występowaniem krwawień ani zmian wartości czasu protrombinowego u pacjentów nieprzyjmujących leków przeciwzakrzepowych.

Tabela 1 Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na farmakokinetykę atorwastatyny

Podawany równocześnie produkt leczniczy i schemat dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Stosunek 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 co 8 godzin, 10 dni	20 mg SD	7,9	
Cyklosporyna 5,2 mg/kg mc./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 podawanie z atorwastatyną, zaleca się stosowanie mniejszych dawek podtrzymujących atorwastatyny. Zaleca się monitorowanie kliniczne tych pacjentów w przypadku dawek atorwastatyny przekraczających 20 mg.
Klarytromycyna 500 mg BID, 9 dni	80 mg OD przez 8 dni	4,5	
Sakwinawir 400 mg BID/ Rytonawir (300 mg BID, dni od 5. do 7., zwiększenie dawki do 400 mg BID w dniu 8.), dni od 4. do 18., 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. Zaleca się 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	
Nelfinawir 1250 mg BID,	10 mg OD	1,74	Brak szczególnych zaleceń.

Podawany równocześnie produkt leczniczy i schemat dawkowania	Atorwastatyna		
14 dni	przez 28 dni		
Elbaswir 50 mg OD/ Grazoprewir 200 mg OD, 13 dni	10 mg SD	1,95	Dobowa dawka atorwastatyny nie powinna przekroczyć 20 mg podczas jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi elbaswir lub grazoprewir.
Letermovir 480 mg OD, 10 dni	20 mg SD	3,29	Dobowa dawka atorwastatyny nie powinna przekroczyć 20 mg podczas jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi letermovir.
Glekaprewir 400 mg OD/Pibrentaswir 120 mg OD, 7 dni	10 mg OD przez 7 dni	8,3	Jednoczesne stosowanie z produktami 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 z atorwastatyną.
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 szczególnych zaleceń.
Cymetydyna 300 mg QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 2 tygodnie	1,00	Brak szczególnych zaleceń.
Kolestypol 10 g BID, 24 tygodnie	40 mg OD przez 8 tygodni	0,74**	Brak szczególnych zaleceń.
Zawiesina zobojętniająca kwas żołądkowy, zawierająca wodorotlenek magnezu i glinu, 30 ml QID, 17 dni	10 mg OD przez 15 dni	0,66	Brak szczególnych zaleceń.
Efawirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg przez	0,59	Brak szczególnych zaleceń.

Podawany równocześnie produkt leczniczy i schemat dawkowania	Atorwastatyna		
	3 dni		
Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (podawana równocześnie)	40 mg SD	1,12	Jeśli nie można uniknąć równoczesnego podawania, zaleca się jednoczesne podawanie atorwastatyny i ryfampicyny z prowadzeniem 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 danych pacjentów. W przypadku równoczesnego podawania z boceprewirem dawka atorwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę.

& Przedstawia stosunek wartości dla poszczególnych terapii (jednoczesne podawanie leku z atorwastatyną vs. 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 postaci czynnych (atorwastatyny i jej czynnych metabolitów) inhibitorów reduktazy HMG-CoA.

**Stosunek w oparciu o pojedynczą próbkę pobraną 2 ciągu od 8 do 16 godzin po przyjęciu dawki.

Zwiększenie wartości oznaczono symbolem „↑”, a zmniejszenie symbolem „↓”.

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 równocześnie podawanych produktów leczniczych

Atorwastatyna	Podawany równocześnie produkt leczniczy		
	Produkt leczniczy/Dawka (mg)	Stosunek wartości AUC ^{&}	Zalecenie kliniczne [#]
80 mg OD przez 10 dni	Digoksyna 0,25 mg OD, 20 dni	1,15	Pacjentów przyjmujących digoksynę należy odpowiednio monitorować.

Atorwastatyna	Podawany równocześnie produkt leczniczy		
40 mg OD przez 22 dni	Doustne środki antykoncepcyjne OD, 2 miesiące - noretysteron 1 mg - etynyloestradiol 35 µg	1,28 1,19	Brak szczególnych zaleceń.
80 mg OD przez 15 dni	* Fenazon, 600 mg SD	1,03	Brak szczególnych zaleceń.
10 mg, SD	Typranawir 500 mg BID/rytonawir 200 mg BID, 7 dni	1,08	Brak szczególnych zaleceń.
10 mg, OD przez 4 dni	Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	0,73	Brak szczególnych zaleceń.
10 mg, OD przez 4 dni	Fosamprenawir 700 mg BID/rytonawir 100 mg BID, 14 dni	0,99	Brak szczególnych zaleceń.

* Przedstawia stosunek wartości dla poszczególnych terapii (jednoczesne podawanie leku z atorwastatyną vs. atorwastatyna w monoterapii).

* Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek atorwastatyny i fenazonu wykazało mały 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

Stosowanie produktu leczniczego Tulip Combo jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Tulip Combo w okresie ciąży.

Atorwastatyna

Nie określono bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań klinicznych z grupą kontrolną, dotyczących stosowania atorwastatyny u kobiet w okresie ciąży. Zgłaszano rzadkie przypadki występowania wad rozwojowych po narażeniu wewnątrzmacicznym płodu na inhibitory reduktazy HMG-CoA. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Leczenie w okresie ciąży atorwastatyną może zmniejszyć u płodu stężenie mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżycą jest procesem przewlekłym i zazwyczaj przerwanie przyjmowania leków zmniejszających stężenie lipidów na okres ciąży powinno mieć niewielki wpływ na długoterminowe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią.

Ezetymib

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania ezetymibu w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące stosowania ezetymibu w monoterapii nie wykazały żadnego bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego oddziaływania na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój noworodka (patrz punkt 5.3).

Badania obejmujące równoczesne podawanie ezetymibu i atorwastatyny ciężarnym samicom szczurów wykazały, że w grupie otrzymującej ezetymib z atorwastatyną 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

Stosowanie produktu leczniczego Tulip Combo jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią.

Atorwastatyna

Nie wiadomo czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. U szczurów stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu są podobne do stężeń w mleku (patrz punkt 5.3). Stosowanie atorwastatyny jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Ezetymib

Ezetymib nie powinien być stosowany w okresie laktacji. Nie wiadomo, czy ezetymib przenika do mleka ludzkiego.

Płodność

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące wpływu produktu Tulip Combo na płodność u ludzi.

Atorwastatyna

W badaniach na zwierzętach atorwastatyna nie wpływała na płodność samców i samic.

Ezetymib

Ezetymib nie miał wpływu na płodność samców i samic szczurów.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Tulip Combo 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 zdarzeń niepożądanych

Częstość działań niepożądanych określono następująco: 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 ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania		
		Atorwastatyna	Ezetymib	Ezetymib+statyna
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Często	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość	Rzadko	Częstość nieznana*	-
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne	Często	-	-
	Reakcje anafilaktyczne	Bardzo rzadko	-	-
	Nadwrażliwość, w tym wysypka, pokrzywka, wstrząs anafilaktyczny i obrzęk naczynioruchowy	-	Częstość nieznana*	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia	Często	-	-
	Hipoglikemia, zwiększenie masy ciała, jadłowstręt	Niezbyt często	-	-

	Zmniejszenie apetytu	-	Niezbyt często	-
Zaburzenia psychiczne	Koszmary senne, bezsenność	Niezbyt często	-	-
	Zaburzenia snu	-	-	Niezbyt często
	Depresja	-	Częstość nieznana*	-
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często	-	Często
	Zawroty głowy	Niezbyt często	Częstość nieznana*	-
	Niedoczulica, zaburzenia smaku, utrata pamięci	Niezbyt często	-	-
	Parestezja	Niezbyt często	Częstość nieznana*	Niezbyt często
	Neuropatia obwodowa	Rzadko	-	-
	Miastenia	Częstość nieznana	-	Częstość nieznana
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Niezbyt często	-	-
	Zaburzenia widzenia	Rzadko	-	-
	Miastenia oczna	Częstość nieznana		Częstość nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	Niezbyt często	-	-
	Utrata słuchu	Bardzo Rzadko	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból gardła i krtani, krwawienie z nosa	Często	-	-
	Kaszel	-	Niezbyt często	-
	Duszność	-	Częstość nieznana*	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Wzdęcia, biegunka	Często	Często	-
	Zaparcia	Często	Częstość nieznana*	-
	Nudności, niestrawność	Często	Niezbyt często	-
	Wymioty, odbijanie	Niezbyt często	-	-
	Zapalenie trzustki	Niezbyt często	Częstość nieznana*	-
	Ból w nadbrzuszu	Niezbyt często	Często	-
	Refluks żołądkowo-przelykowy	-	Niezbyt często	-
	Suchość w jamie ustnej, zaburzenia żołądka	-	-	Niezbyt często
	Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, rozdęcie	-	-	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby	Niezbyt często	Częstość nieznana*	-
	Cholestaza	Rzadko	-	-
	Niewydolność wątroby	Bardzo rzadko	-	-
	Kamica żółciowa, zapalenie	-	Częstość	-

	pęcherzyka żółciowego		nieznana*	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka, wysypka skórna, rumień	Niezbyt często	-	Niezbyt często
	Łysienie	Niezbyt często	-	-
	Obrzęk naczynioruchowy, pęcherzowe zapalenie skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	Rzadko	-	-
	Rumień wielopostaciowy	Rzadko	Częstość nieznana*	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, skurcze mięśni	Często	Niezbyt często	-
	Obrzęk stawów	Często	-	-
	Ból w kończynie, ból pleców	Często	-	Niezbyt często
	Zmęczenie mięśni	Niezbyt często	-	-
	Skurcze mięśni	Niezbyt często	-	Niezbyt często
	Ból szyi	Niezbyt często	Niezbyt często	-
	Ból mięśni	Często	Częstość nieznana*	Często
	Zapalenie mięśni, schorzenia ścięgien (czasami powikłane zerwaniem)	Rzadko	-	-
	Immunozależna miopatia martwicza	Częstość nieznana	-	-
	Miopatia/rabdomioliza/zerwanie mięśni	Rzadko	Częstość nieznana*	-
Zespół toczniopodobny	Bardzo rzadko	-	-	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomastia	Bardzo rzadko	-	-
Zaburzenia serca	Bradykardia zatokowa	-	-	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca, Nadciśnienie	-	Niezbyt często	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy	Niezbyt często	-	Niezbyt często
	Astenia	Niezbyt często	Częstość nieznana*	Niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często	Niezbyt często	-
	Uczucie zmęczenia	Niezbyt często	Często	-
	Ogólne złe samopoczucie, gorączka	Niezbyt często	-	-
	Ból	-	Niezbyt często	-
Badania diagnostyczne	Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątrobowych, zwiększenie aktywności kinazy	Często	-	-

	kreatynowej we krwi			
	Obecność białych krwinek w moczu	Niezbyt często	-	-
	Zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT we krwi	-	Niezbyt często	Często
	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątrobowych	-	Niezbyt często	-
	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	-	-	Niezbyt często
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	-	-	Niezbyt często

* Doświadczenie po wprowadzeniu leku do obrotu (ze statyną lub bez niej)

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną częstość występowania klinicznie istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy krwi (AlAT i (lub) AspAT $\geq 3 \times$ GGN, w kolejnych oznaczeniach) wynosiła 0,6% w przypadku pacjentów leczonych ezetymibem z atorwastatyną. To zwiększenie aktywności było na ogół bezobjawowe i niezwiązane z cholestazą, a normalizacja wyników następowała spontanicznie lub po przerwaniu leczenia. (Patrz punkt 4.4).

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).

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, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 hipercholesterolemią 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 połączeniach z innymi lekami modyfikującymi stężenie lipidów
Kod ATC: C10BA05

Mechanizm działania

Wysokie stężenie cholesterolu we krwi pochodzi z wchłaniania w jelitach oraz endogennej biosyntezy cholesterolu. Produkt Tulip Combo zawiera ezetymib i atorwastatynę, dwie substancje o komplementarnym mechanizmie działania, które zmniejszają stężenia lipidów.

Ezetymib

Ezetymib należy do nowej klasy leków, które zmniejszają stężenia lipidów i wybiórczo hamują wchłanianie cholesterolu i pokrewnych steroli roślinnych w jelitach. Ezetymib jest aktywny po podaniu doustnym, a jego mechanizm działania różni się od mechanizmu działania innych klas leków zmniejszających stężenia cholesterolu (np. statyn, leków wiążących kwasy żółciowe [żywice], pochodnych kwasu fibrynowego i stanoli roślinnych). Molekularnym punktem uchwytu dla działania ezetymibu jest transporter steroli, białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), odpowiedzialne za wychwyt cholesterolu i fitosteroli w jelitach.

Ezetymib wiąże się z rąbkami szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu, co prowadzi do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie. Ze względu na różne mechanizmy działania obu leków w zakresie zmniejszenia stężenia cholesterolu, ich działanie ma charakter komplementarny. W trwającym 2 tygodnie badaniu klinicznym w grupie 18 pacjentów z hipercholesterolemią ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu w jelitach o 54% w porównaniu z placebo.

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

Atorwastatyna

Atorwastatyna jest selektywnym, kompetycyjnym inhibitorem biosyntezy cholesterolu w wątrobie. Hamuje reduktazę HMG-CoA, enzym ograniczający szybkość syntezy cholesterolu, katalizujący przemianę 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do mewalonianu będącego prekursorem steroli, w tym cholesterolu. Triglicerydy i cholesterol w wątrobie są wbudowywane do lipoprotein o bardzo małej gęstości (ang. *very low-density lipoproteins*, VLDL) i uwalniane do osocza w celu transportu do tkanek obwodowych. Z lipoprotein frakcji VLDL powstają lipoproteiny o małej gęstości (LDL), które są głównie katabolizowane za pośrednictwem receptora o wysokim powinowactwie do lipoprotein frakcji LDL

(receptora LDL).

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy poprzez hamowanie aktywności reduktazy HMG-CoA, co w efekcie hamuje biosyntezę cholesterolu w wątrobie i prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów, nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm lipoprotein frakcji LDL:

Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie oraz liczbę cząstek lipoprotein frakcji LDL. Jej działanie prowadzi do nasilonego i utrzymującego się zwiększenia aktywności receptora LDL oraz do korzystnych zmian jakościowych krążących cząsteczek lipoprotein frakcji LDL. Atorwastatyna skutecznie zmniejsza stężenie LDL-C u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy zazwyczaj nie reagują na leczenie zmniejszające stężenie lipidów we krwi.

W badaniu oceniającym odpowiedź na dawkę wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego (30–46%), LDL-C (41–61%), apolipoproteiny B (34–50%) oraz triglicerydów (14–33%), prowadząc jednocześnie do zmiennego zwiększenia stężeń HDL-C oraz apolipoproteiny A1. Wyniki te są zbliżone wśród pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, niewystępującymi rodzinnie postaciami hipercholesterolemii oraz mieszaną hiperlipidemią, w tym u pacjentów z cukrzycą insulinozależną.

Produkt złożony zmniejsza zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego, LDL-C, apolipoproteiny B, triglicerydów i frakcji cholesterolu nie-HDL (non-HDL-C) oraz zwiększa stężenie HDL-C poprzez hamowanie zarówno wchłaniania, jak i syntezy cholesterolu.

Skuteczność kliniczna

Pierwotna hipercholesterolemia

W wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu 148 mężczyzn i kobiet z pierwotną hipercholesterolemią i chorobą wieńcową randomizowano do trwającego 6 tygodni leczenia ezetymibem (EZE) w dawce 10 mg z atorwastatyną (ATV) w dawce 10 mg (EZE + ATV; n=72) lub otrzymywania placebo z atorwastatyną w dawce 10 mg (ATV; n=76). Pierwszorzędownym kryterium skuteczności była średnia procentowa zmiana stężenia cholesterolu LDL (LDL-C) od początku badania do punktu końcowego. Po 6 tygodniach leczenie EZE + ATV zapewniło istotnie większą skorygowaną średnią zmianę stężenia LDL-C od początku badania w porównaniu do monoterapii ATV (-50,5% vs. -36,5%; $p < 0,0001$), co odpowiada dodatkowemu zmniejszeniu stężenia LDL-C o 14,1% (95% CI -17,90, -10,19). Istotnie większy odsetek pacjentów otrzymujących EZE + ATV osiągnął nowy cel zalecany przez Joint British Societies (JBS 2) w postaci stężenia LDL-C < 2 mmol/l (62% vs. 12% w przypadku monoterapii ATV; $p < 0,0001$) i minimalny standard leczenia wg JBS 2 w postaci stężenia LDL-C < 3 mmol/l (93% vs. 79% w przypadku monoterapii ATV). Pacjenci otrzymujący EZE + ATV mieli 12-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania celu stężenia LDL-C (iloraz szans 12,1; 95% CI 5,8, 25,1; $p < 0,0001$ w porównaniu do pacjentów stosujących ATV w monoterapii).

W innym badaniu oceniano skuteczność skojarzenia wysokich dawek statyn z ezetymibem u pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (hFH). Siedemdziesięciu pacjentów z hFH otrzymywało 10 mg ezetymibu jako uzupełnienie dotychczasowego leczenia statynami. Pacjentów obserwowano przez 12 miesięcy. Jednoczesne podawanie statyn i ezetymibu powodowało poprawę wartości cholesterolu całkowitego ($p < 0,05$), LDL-c ($p < 0,05$), triglicerydów ($p < 0,05$) i apolipoproteiny B ($p < 0,05$) w porównaniu do stosowania statyn w monoterapii.

W metaanalizie dotyczącej leczenia skojarzonego ezetymibem z atorwastatyną i monoterapii atorwastatyną przeanalizowano 11 randomizowanych badań klinicznych prowadzonych w grupach równoległych z udziałem 5206 pacjentów. Uwzględniono również 4 dawki porównawcze: leczenie skojarzone ezetymibem (10 mg) z atorwastatyną (10 mg) (E10+A10) vs. atorwastatyną (20 mg) w monoterapii (A20); E10+A10 vs. A10; E10+A20 vs. A40; E10+A40 vs. A80. W porównaniu do monoterapii atorwastatyną całkowita skuteczność leczenia skojarzonego ezetymibem z atorwastatyną była

istotna w zakresie zmniejszenia stężenia LDL-C (MD = -15,38, 95% CI: -16,17 do -14,60; I² = 26,2%, n = 17), TC (MD = -9,51, 95% CI: -10,28 do -8,74; I² = 33,7%, n = 17) i TG (MD = -6,42, 95% CI: -7,78 do -5,06; I² = 0%, n = 15) oraz zwiększenia stężenia HDL-C (MD = 0,95, 95% CI: 0,34 do 1,57; I² = 0%, n = 17). Skuteczność porównywana na podstawie HDL-C była istotnie różna dla różnych dawek. Całkowita skuteczność oraz skuteczność w podgrupach w zakresie zmniejszenia LDL-C, TC i TG była istotnie lepsza u pacjentów leczonych ezetymibem z atorwastatyną w porównaniu do monoterapii atorwastatyną. Całkowita skuteczność oraz skuteczność w podgrupie E10+A10/A20 leczenia skojarzonego w zakresie zwiększenia HDL-C była istotna.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wykazano, że stosowanie złożonego produktu leczniczego cechuje równoważność biologiczna z równoczesnym podawaniem odpowiednich dawek ezetymibu oraz atorwastatyny w tabletkach.

Wchłanianie

Ezetymib

Po podaniu doustnym ezetymib jest szybko wchłaniany i w znacznym stopniu sprzęgany do czynnego farmakologicznie glukuronianu fenolowego (glukuronian ezetymibu). Średnie maksymalne stężenia (C_{max}) w osoczu występują w ciągu 1–2 godzin w przypadku glukuronianu ezetymibu lub w ciągu 4–12 godzin w przypadku ezetymibu. Nie można określić bezwzględnej dostępności biologicznej ezetymibu, ponieważ substancja ta jest prawie całkowicie nierozpuszczalna w wodnych roztworach, które mogą być stosowane do wstrzykiwań.

Równoczesne przyjmowanie pokarmów (posiłków o dużej lub małej zawartości tłuszczu) nie ma wpływu na dostępność biologiczną ezetymibu po podaniu doustnym w postaci tabletek 10 mg.

Atorwastatyna

Atorwastatyna po podaniu doustnym wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) w ciągu 1–2 godzin. Stopień wchłaniania zwiększa się proporcjonalnie do wielkości dawki atorwastatyny. Dostępność biologiczna atorwastatyny w postaci podawanych doustnie tabletek powlekanych wynosi 95–99% dostępności biologicznej atorwastatyny podanej w postaci roztworu doustnego. Bezwzględna dostępność biologiczna atorwastatyny wynosi około 12%, a ogólnoustrojowa aktywność hamująca reduktazę HMG-CoA — około 30%. Za małą ogólnoustrojową dostępność odpowiada eliminacja leku przez komórki błony śluzowej żołądka i jelit zanim dostanie się on do krążenia i (lub) szybki metabolizm w wątrobie (efekt pierwszego przejścia).

Dystrybucja

Ezetymib

Ezetymib oraz glukuronid ezetymibu są wiązane przez białka osocza ludzkiego odpowiednio w 99,7% oraz 88–92%.

Atorwastatyna

Średnia objętość dystrybucji atorwastatyny wynosi około 381 l. Atorwastatyna jest wiązana z białkami osocza w $\geq 98\%$.

Metabolizm

Ezetymib

Ezetymib jest metabolizowany przede wszystkim w jelicie cienkim i w wątrobie poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym (reakcja II fazy), a następnie wydalany z żółcią. U wszystkich badanych gatunków zwierząt obserwowano również minimalny metabolizm oksydacyjny (reakcja I fazy). Ezetymib i glukuronian ezetymibu są dwiema głównymi pochodnymi leku wykrywanymi w osoczu. Stanowią one odpowiednio 10–20% oraz 80–90% całkowitego stężenia leku w osoczu. Zarówno ezetymib, jak i glukuronian ezetymibu są powoli eliminowane z osocza. Stwierdzono istotne krążenie jelitowo-

wątrobowe tych substancji. Okres półtrwania ezetymibu i glukuronianu ezetymibu wynosi około 22 godziny.

Atorwastatyna

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 do pochodnych orto- i parahydroksylowych oraz różnych produktów beta-oksydacji. Niezależnie od istnienia innych szlaków metabolicznych produkty te są dalej metabolizowane na drodze glukuronidacji. *In vitro* hamowanie aktywności reduktazy HMG-CoA przez orto- i parahydroksylowe metabolity jest równoważne z hamowaniem przez atorwastatynę. Około 70% aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA przypisuje się czynnym metabolitom.

Eliminacja

Ezetymib

Po podaniu doustnym ezetymibu znakowanego izotopem węgla C¹⁴ (20 mg) ludziom, całkowity ezetymib w osoczu stanowił około 93% całkowitej aktywności promieniotwórczej. W stolcu i w moczu odzyskano 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 – białka oporności wielolekowej 1 (MDR1) i białka oporności raka piersi (BCRP) – co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny. Atorwastatyna jest metabolizowana w wątrobie i (lub) poza nią, natomiast wydalana jest głównie z żółcią. Jednak produkt leczniczy nie ulega istotnemu krążeniu jelitowo-wątrobowemu. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji atorwastatyny z osocza u ludzi wynosi w przybliżeniu 14 godzin. Okres półtrwania działania hamującego reduktazę HMG-CoA wynosi około 20–30 godzin ze względu na udział czynnych metabolitów.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedłożenia wyników badań dotyczących leczenia z użyciem produktu leczniczego Tulip Combo we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży.

Ezetymib

Wchłanianie i metabolizm ezetymibu są zbliżone w grupie dzieci i młodzieży (w wieku od 10 do 18 lat) i u dorosłych. Na podstawie całkowitego ezetymibu nie ma różnic w farmakokinetyce u młodzieży i dorosłych. Nie są dostępne dane farmakokinetyczne w populacji dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Atorwastatyna

W trwającym 8 tygodni badaniu prowadzonym metodą otwartej próby, dzieci i młodzież w 1. (n=15) i 2. (n=24) fazie dojrzałości płciowej w skali Tannera (w wieku 6–17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i stężeniem LDL-C 4 mmol/l w punkcie początkowym badania leczono atorwastatyną odpowiednio w postaci tabletek do rozgryzania i żucia 5 mg lub 10 mg, bądź tabletek powlekanych 10 mg lub 20 mg, podawanych raz na dobę. Masa ciała była jedyną istotną zmienną towarzyszącą w modelu farmakokinetycznym populacji leczonej atorwastatyną. Pozorny klirens po podaniu doustnym atorwastatyny u dzieci i młodzieży wydaje się być zbliżony do tego u osób dorosłych po uwzględnieniu różnic w masie ciała według skali allometrycznej. W całym zakresie stężeń atorwastatyny i o-hydroksyatorwastatyny obserwowano spójne zmniejszenie stężenia LDL-C oraz cholesterolu całkowitego.

Osoby w podeszłym wieku

Ezetymib

Stężenia ezetymibu całkowitego w osoczu są około 2-krotnie większe u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat) niż u osób młodych (18–45 lat). Stopień zmniejszenia stężenia LDL-C oraz profil bezpieczeństwa są porównywalne u osób w podeszłym wieku i młodszych pacjentów leczonych z użyciem ezetymibu.

Atorwastatyna

Stężenia atorwastatyny oraz jej czynnych metabolitów w osoczu są większe u zdrowych osób w wieku podeszłym niż młodych dorosłych, natomiast wpływ na stężenie lipidów jest porównywalny do obserwowanego w populacji młodszych pacjentów.

Zaburzenie czynności wątroby

Ezetymib

Po podaniu pojedynczej dawki 10 mg ezetymibu średnia wartość AUC dla ezetymibu całkowitego uległa w przybliżeniu 1,7-krotnemu zwiększeniu w przypadku pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (wynik oceny w skali Childa-Pugha 5 lub 6) w porównaniu z osobami zdrowymi. W trwającym 14 dni badaniu obejmującym podanie kilku dawek (10 mg na dobę) pacjentom z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (wynik oceny w skali Childa-Pugha 7–9) średnia wartość AUC dla ezetymibu całkowitego uległa w przybliżeniu 4-krotnemu zwiększeniu w dniu 1. i dniu 14. w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania ezetymibu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (wynik oceny w skali Childa-Pugha > 9) ze względu na nieznaną wpływ zwiększonego narażenia na ezetymib (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Atorwastatyna

Stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu są znacznie zwiększone (ok. 16-krotnie w przypadku wartości C_{max} oraz ok. 11-krotnie w przypadku wartości AUC) u pacjentów z uszkodzeniem wątroby wynikającym z przewlekłego nadużywania alkoholu (klasa B w skali Childa-Pugha).

Zaburzenie czynności nerek

Ezetymib

Po podaniu pojedynczej dawki 10 mg ezetymibu pacjentom z ciężką chorobą nerek ($n=8$; średnia wartość $CrCl \leq 30$ ml/min/1,73 m²) średnia wartość AUC dla ezetymibu całkowitego uległa w przybliżeniu 1,5-krotnemu zwiększeniu w porównaniu z osobami zdrowymi ($n=9$).

U jednego pacjenta z tego badania (po przeszczepieniu nerki i przyjmującego kilka produktów leczniczych, w tym cyklosporynę) doszło do 12-krotnego zwiększenia narażenia na ezetymib całkowity.

Atorwastatyna

Choroba nerek nie wpływa na stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu ani na ich oddziaływanie na stężenie lipidów.

Płeć

Ezetymib

U kobiet stwierdzono nieco większe (około 20%) stężenia całkowitego ezetymibu w osoczu niż u mężczyzn. Nie stwierdzono różnic pod względem zmniejszenia stężenia 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 (kobiety: ok. 20% większa wartość C_{max} i ok. 10% mniejsza wartość AUC). Różnice te nie miały istotnego znaczenia klinicznego i nie skutkowały istotnymi klinicznie różnicami we wpływie na stężenie lipidów u kobiet i mężczyzn.

Polimorfizm genu SLOC1B1

Atorwastatyna

Za wychwyt wątrobowy wszystkich inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyny, odpowiada transporter OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem genu SLOC1B1 występuje ryzyko zwiększonego narażenia na atorwastatynę, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia rabdomiolizy (patrz punkt 4.4) Polimorfizm w genie kodującym białko OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) jest związany z 2,4-krotnie większym narażeniem na atorwastatynę (AUC) niż w przypadku pacjentów bez tego wariantu genotypu (c.521TT). U tych pacjentów może również występować zaburzony wychwyt wątrobowy atorwastatyny warunkowany genetycznie. Nie są znane możliwe konsekwencje w odniesieniu do skuteczności.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ezetymib

W badaniach na zwierzętach dotyczących długoterminowej toksyczności ezetymibu nie zidentyfikowano narządów docelowych oddziaływań toksycznych. W przypadku psów leczonych ezetymibem ($\geq 0,03$ mg/kg mc./dobę) przez cztery tygodnie stężenie cholesterolu w żółci znajdującej się w pęcherzyku żółciowym ulegało od 2,5- do 3,5-krotnemu zwiększeniu. Jednak w trwającym jeden rok badaniu oceniającym podawanie psom dawek wynoszących maksymalnie 300 mg/kg mc./dobę nie stwierdzono większej częstości występowania kamicy żółciowej ani innego oddziaływania na wątrobę i drogi żółciowe. Znaczenie tych danych dla ludzi nie jest znane. Nie można wykluczyć ryzyka powstawania kamieni żółciowych w przypadku stosowania ezetymibu w dawkach terapeutycznych.

Badania dotyczące długoterminowej rakotwórczości ezetymibu dały wynik ujemny.

Ezetymib nie miał wpływu na płodność samców i samic szczurów. Nie stwierdzono również jego teratogenego wpływu w przypadku szczurów i królików, a także wpływu na rozwój płodowy i pourodzeniowy. Ezetymib przenikał barierę łożyska u ciężarnych samic szczura i królika podczas wielokrotnego podawania w dawkach 1000 mg/kg mc./dobę.

Atorwastatyna

W 4 testach *in vitro* oraz 1 teście *in vivo* nie stwierdzono mutagennego ani klastrogenego wpływu atorwastatyny. Atorwastatyna nie wykazuje działania rakotwórczego u szczurów, jednak wykazano, że duże dawki podawane myszom (powodujące od 6- do 11-krotne przekroczenie wartości AUC_{0-24h} osiąganą u ludzi po największej zalecanej dawce) powodują gruczolaki wątrobowokomórkowe u samców oraz raki wątrobowokomórkowe u samic. Istnieją dowody z badań eksperymentalnych na zwierzętach świadczące o tym, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodka lub płodu. W przypadku szczurów, królików i psów atorwastatyna nie miała wpływu na płodność ani nie wykazywała działania teratogenego, jednak u szczurów i królików obserwowano toksyczność w odniesieniu do płodu w przypadku dawek toksycznych dla matki. Rozwój potomstwa u szczurów był opóźniony i zmniejszyła się przeżywalność pourodzeniowa potomstwa samic narażonych na duże dawki atorwastatyny. W przypadku szczurów stwierdzono dowody na przenikanie leku przez łożysko. U szczurów stężenia atorwastatyny w osoczu są zbliżone do stężeń w mleku. Nie wiadomo, czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka matki.

Ezetymib w skojarzeniu ze statyną

W badaniach, w których ezetymib był stosowany w skojarzeniu ze statynami (w tym atorwastatyną), działania toksyczne były zasadniczo typowe jak przy stosowaniu statyn. Niektóre z tych działań były bardziej nasilone niż przy stosowaniu statyn w monoterapii. Efekt ten można przypisać farmakokinetycznym i farmakodynamicznym interakcjom występującym podczas leczenia skojarzonego. W badaniach klinicznych nie obserwowano takich interakcji. Miopatia występowała u szczurów dopiero po podaniu dawek kilkakrotnie większych od dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi (około 20-krotnie większa wartość AUC dla statyn oraz 500 do 2000 razy większa wartość AUC dla czynnych metabolitów). W szeregu badań *in vivo* i *in vitro* ezetymib, stosowany w połączeniu ze statynami, nie wykazywał działania genotoksycznego. Jednoczesne podawanie ezetymibu i statyn nie miało działania

teratogennego u szczurów. U ciężarnych królików obserwowano niewielką liczbę wad układu szkieletowego (zrośnięcie kręgów piersiowych i ogonowych, mniejsza liczba kręgów ogonowych). Jednoczesne podawanie ezetymibu z lowastatyną powodowało śmierć zarodków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna 101
Mannitol
Wapnia węglan
Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza
Polisorbat 80
Żelaza tlenek, żółty (E 172)
Magnezu stearynian
Powidon K29/32
Sodu laurylosiarczan

Otoczka tabletki

Tulip Combo 10 mg + 10 mg, Tulip Combo 10 mg + 20 mg, Tulip Combo 10 mg + 40 mg, tabletki powlekane

Opadry White OY-L28900:

Laktoza jednowodna
Hypromeloza 2910
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 4000

Tulip Combo 10 mg + 80 mg tabletki powlekane

DrCoat FCU:

Hypromeloza 2910
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk (E553b)
Makrogol 400
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tulip Combo, 10 mg + 10 mg, Tulip Combo, 10 mg + 20 mg, Tulip Combo, 10 mg + 40 mg

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierające 10, 30, 90 i 100 tabletek powlekanych w

tekturowym pudełku.

Perforowane blistry jednodawkowe z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierające 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1 i 100 x 1 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

Tulip Combo, 10 + 80 mg

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierające 10, 30 tabletek powlekanych, opakowania zbiorcze zawierające 90 (2 opakowania po 45) i opakowania zbiorcze zawierające 100 (2 opakowania po 50) tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

Perforowane blistry jednodawkowe z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierające 10 x 1, 30 x 1 tabletek powlekanych, opakowania zbiorcze zawierające 90 x 1 (2 opakowania po 45 x 1) i opakowania zbiorcze zawierające 100 x 1 (2 opakowania po 50 x 1) tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl,
Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tulip Combo, 10 mg + 10 mg	Pozwolenie nr: 26941
Tulip Combo, 10 mg + 20 mg	Pozwolenie nr: 26942
Tulip Combo, 10 mg + 40 mg	Pozwolenie nr: 26943
Tulip Combo, 10 mg + 80 mg	Pozwolenie nr: 26944

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.03.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.04.2023 r.