

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tulip Combi 10 mg/ 10 mg filmom obložene tablete
Tulip Combi 10 mg/ 20 mg filmom obložene tablete
Tulip Combi 10 mg/ 40 mg filmom obložene tablete
Tulip Combi 10 mg/ 80 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tulip Combi 10 mg/ 10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg ezetimiba i 10 mg atorvastatina (u obliku kalcijevog trihidrata).

Tulip Combi 10 mg/ 20 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg ezetimiba i 20 mg atorvastatina (u obliku kalcijevog trihidrata).

Tulip Combi 10 mg/ 40 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg ezetimiba i 40 mg atorvastatina (u obliku kalcijevog trihidrata).

Tulip Combi 10 mg/ 80 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg ezetimiba i 80 mg atorvastatina (u obliku kalcijevog trihidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna Tulip Combi 10 mg/ 10 mg filmom obložena tableta sadrži 2,74 mg laktoze.

Jedna Tulip Combi 10 mg/ 20 mg filmom obložena tableta sadrži 3,76 mg laktoze.

Jedna Tulip Combi 10 mg/ 40 mg filmom obložena tableta sadrži 5,81 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Tulip Combi 10 mg/ 10 mg filmom obložene tablete

Bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, promjera oko 8,1 mm

Tulip Combi 10 mg/ 20 mg filmom obložene tablete

Bijele, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete, približnih dimenzija 11,6 mm x 7,1 mm

Tulip Combi 10 mg/ 40 mg filmom obložene tablete

Bijele, bikonveksne filmom obložene tablete u obliku kapsule, približnih dimenzija 16,1 mm x 6,1 mm

Tulip Combi 10 mg/ 80 mg filmom obložene tablete

Žute, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete, približnih dimenzija 19,1 mm x 7,6 mm

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hiperkolesterolemija

Tulip Combi je indiciran za primjenu kao dodatak dijete u odraslih s primarnom (heterozigotnom i homozigotnom obiteljskom i ne-obiteljskom) hiperkolesterolemijom ili mješovitom hiperlipidemijom koja je već kontrolirana s atorvastatinom i ezetimibom koji se daju istodobno u istoj dozi, ali kao pojedinačni lijekovi.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka Tulip Combi je 1 tableta na dan.

Najveća preporučena doza lijeka Tulip Combi je 10 mg/ 80 mg na dan.

Bolesnik mora biti na odgovarajućoj dijeti za snižavanje lipida i s istom mora nastaviti tijekom liječenja lijekom Tulip Combi.

Tulip Combi nije prikladan kao početna terapija. Početak liječenja ili prilagodbu doze, ako je potrebno, treba obaviti samo s monokomponentama, a nakon postavljanja odgovarajućih doza moguć je prijelaz na kombinaciju fiksne doze odgovarajuće jačine.

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tulip Combi u djece i adolescenata nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.2).

Nema dostupnih podataka.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Tulip Combi se ne preporučuje u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre (Child Pugh ≥ 7 , vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Tulip Combi kontraindiciran je u bolesnika s aktivnom bolesti jetre (vidjeti dio 4.3).

Bolesnici s oštećenjem bubrega

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

Istodobna primjena sa sekvestratorima žučne kiseline

Doza lijeka Tulip Combi mora se uzeti ≥ 2 sata prije ili ≥ 4 sata nakon primjene sekvestranta žučne kiseline.

Istodobna primjena s drugim lijekovima

U bolesnika koji istodobno s lijekom Tulip Combi uzimaju protuvirusne lijekove za liječenje hepatitisa C elbasvir/grazoprevir ili letemovir za profilaksu infekcije citomegalovirusom istodobno s atorvastatinom, doza atorvastatina ne smije prelaziti 20 mg/dan (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

Primjena atorvastatina ne preporučuje se u bolesnika koji uzimaju letermovir zajedno s ciklosporinom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Način primjene

Tulip Combi je namijenjen za peroralnu primjenu. Tableta bi trebala biti progutana s dovoljno tekućine (npr. čašom vode).

Tulip Combi se može uzimati kao pojedinačna doza u bilo koje doba dana (ali preporučljivo uvijek u isto vrijeme) s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

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

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

Tulip Combi je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolešću jetre ili kontinuirano povišenim transaminazama u serumu iz neobjašnjivih razloga, čije su vrijednosti 3 puta iznad gornje granice normale (GGN) i u bolesnika koji se liječe glikoproteinom/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.

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. Bilo je vrlo rijetkih izvješća o imunološki posredovanoj nekrotizirajućoj miopatiji (IMNM) tijekom ili nakon liječenja statinima, uključujući atorvastatin. IMNM je klinički karakteriziran proksimalnom mišićnom slabošću i povišenom serumskom kreatin kinazom, koji traju unatoč prekidu liječenja statinom.

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 Tulip potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

Prije liječenja

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

- oštećenje 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 genetičke 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) ne smije se 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.

Praćenje 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 Tulip Combi.
- Ako takvi simptomi nastanu za vrijeme liječenja bolesnika lijekom Tulip Combi, moraju im se izmjeriti razine CPK. Ako se pronade 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 Tulip Combi ili uvođenje drugog lijeka koji sadrži statin u najnižoj dozi i uz strogi nadzor.
- Primjena lijeka Tulip Combi mora se prekinuti ako nastane klinički značajno povišenje razine CPK (> 10 puta GGN) ili ako se dijagnosticira ili sumnja na rabdmiolizu.

Istodobno liječenje s drugim lijekovima

Budući da Tulip Combi sadrži atorvastatin, rizik od rabdmiolize je povećan kad se Tulip Combi primjenjuje istodobno s određenim lijekovima koji mogu povećati koncentracije atorvastatina u plazmi, kao što su jaki inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol i inhibitori proteaze HIV-a uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, ledipasvir/sofosbuvir itd.). Rizik od miopatije može biti povećan i kod istodobne primjene gemfibrozila i drugih derivata fibrične kiseline, antivirusnih lijekova za liječenje hepatitisa C (HCV) (boceprevira, telaprevira, elbasvira/grazoprevira) eritromicina ili ezetimiba. Ukoliko je moguće, umjesto ovih lijekova potrebno je razmotriti druge terapije (koje ne ulaze u interakcije).

U slučajevima kad je istodobna primjena ovih lijekova s lijekom Tulip Combi 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 Tulip Combi. Uz to, u slučaju jakih inhibitora CYP3A4, potrebno je razmotriti niže početne doze lijeka Tulip Combi i preporučuje se odgovarajući klinički nadzor tih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Tulip Combi se ne smije primjenjivati istodobno s fusidatnom kiselinom u obliku za sistemska 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 rabdmiolize (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 primjeti 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 Tulip Combi i fusidatne kiseline smije se razmotriti samo za svaki slučaj pojedinačno i pod strogim medicinskim nadzorom.

Daptomicin

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 miopatiju i/ili rabdomiolizu kad se daju sami. U bolesnika koji uzimaju daptomicin potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene lijeka Tulip Combi, 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).

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 Tulip Combi.

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

Insuficijencija jetre

Tulip Combi 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 Tulip Combi i fibrata (vidjeti dio 4.5).

Ciklosporin

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

Antikoagulansi

Ako se Tulip Combi dodaje varfarinu, drugom kumarinskom antikoagulusu 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 primjećen 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).

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.

Tulip Combi sadrži laktozu

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Tulip Combi sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

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.

Farmakokinetičke interakcije

Nije bilo klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kada se ezetimib primjenjivao istodobno s atorvastatinom.

Učinci drugih lijekova na Tulip Combi

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.

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 ezetimiba 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 presđenim 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 do 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 Tulip Combi za vrijeme primjene ciklosporina. Koncentracije ciklosporina treba nadzirati u bolesnika koji primaju Tulip Combi 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 Tulip Combi s fibratima (vidjeti dio 4.4).

Atorvastatin

Učinak istodobno uzimanih lijekova na atorvastatin

Atorvastatin se metabolizira putem citokrom P450 3A4 (CYP3A4) i supstrat je transportera jetre, organskog polipeptida za transport aniona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3) transportera. Metaboliti atorvastatina su supstrati OATP1B1. Atorvastatin je također identificiran kao supstrat proteina 1 (MDR1) i proteina otpornosti na rak dojke (BCRP), koji može ograničiti apsorpciju crijeva i žučni klirens atorvastatina (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena lijekova koji su inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina može dovesti do povećanih koncentracija atorvastatina u plazmi i povećanog rizika od miopatije. Rizik se također može povećati pri istodobnoj primjeni atorvastatina s drugim lijekovima koji mogu izazvati miopatiju, kao što su derivati fibrične kiseline i ezetimiba (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

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 istovremenu primjenu jakih inhibitora CYP3A4 (npr. ciklosporina, telitromicina, klaritromicina, delavirdina, stiripentola, ketokonazola, vorikonazola, itraconazola, posakonazola, nekih antivirusnih lijekova koji se koriste u liječenju HCV-a (npr. elbasvira/grazoprevira) i inhibitora proteaze HIV-a uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir itd.). U slučajevima kad se ne može izbjeći istodobna primjena ovih lijekova s atorvastatinom, potrebno je razmotriti niže početne i najviše doze atorvastatina 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 Tulip Combi može dovesti do povećane izloženosti atorvastatinu. Stoga je potrebno razmotriti niže najviše doze lijeka Tulip Combi 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 (engl. Breast Cancer Resistant Protein, 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 Tulip Combi u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji sadrže elbasvir ili grazoprevir ne smije biti veća od 10/20 mg na dan (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

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 atorvastatin s rifampicinom, 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, letemovir) 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 Tulip Combi i klinički nadzor zbog djelotvornosti (vidjeti Tablicu 1).

Ne preporučuje se uporaba atorvastatina u bolesnika koji uzimaju letermovir istodobno s ciklosporinom (vidjeti dio 4.4).

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

Ezetimib: Primjena samo ezetimiba povezana je s događajima povezanim 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 (relativna koncentracija atorvastatina: 0,74) 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.

Ukoliko 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 Tulip Combi, 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 Tulip Combi, treba razmotriti primjenu najniže moguće početne doze lijeka Tulip Combi uz titraciju do željenog kliničkog učinka uz istovremeni nadzor sigurnosti, bez prekoračivanja dnevne doze od 10/20 mg. Za bolesnike koji trenutno uzimaju Tulip Combi, doza lijeka Tulip Combi ne smije biti veća od dnevne doze od 10/20 mg tijekom istodobne primjene s boceprevirom.

Učinci lijeka Tulip Combi na farmakokinetiku drugih lijekova

Ezetimib

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.

U kliničkim ispitivanjima interakcije, ezetimib nije imao utjecaja na farmakokinetiku dapsona, dekstrometorfana, digoksina, oralnih kontraceptiva (etinil estradiola i levonorgestrela), glipizida, tolbutamida ili midazolama tijekom su-primjene. Cimetidin, koji se primjenjuje s ezetimibeom, nije imao utjecaja na bioraspoloživost ezetimibe.

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 Tulip Combi doda varfarinu, drugom kumarinskom antikoagulanu 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 atorvastatinom 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 atorvastatina 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		
	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	U slučajevima kad je istodobna primjena s atorvastatinom neophodna, ne smije se prekoračiti 10 mg atorvastatina na dan. U tih se bolesnika preporučuje klinički nadzor.
Telaprevir 750 mg q8h, 10 dana	20 mg SD	7,9	
Ciklosporin 5,2 mg/kg na dan, stabilna doza	10 mg OD tijekom 28 dana	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dana	20 mg OD tijekom 4 dana	5,9	U slučajevima kad je istodobna primjena s lijekom atorvastatin neophodna, preporučuju se niže doze održavanja atorvastatina. Kad doze atorvastatina prelaze 20 mg, preporučuje se klinički nadzor tih bolesnika.
Klaritromicin 500 mg BID, 9 dana	80 mg OD tijekom 8 dana	4,5	

Sakvinavir 400 mg BID/ Ritonavir 300 mg BID od 5.-7. dana, povećan na 400 mg BID 8. dana), 4.-18. dana , 30 minuta nakon primjene atorvastatina	40 mg OD tijekom 4 dana	3,9	U slučajevima kada je istodobna primjena s atorvastatinom neophodna, preporučuju se niže doze održavanja atorvastatina. Pri dozama atorvastatina koje prelaze 40 mg, preporučuje se klinički nadzor tih bolesnika.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 dana	10 mg OD tijekom 4 dana	3,4	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dana	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dana	10 mg OD tijekom 4 dana	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dana	10 mg OD tijekom 4 dana	2,3	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dana	10 mg OD tijekom 28 dana	1,74	Nema posebnih preporuka.
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 dana	10 mg SD	1,95	Doza atorvastatina ne smije prelaziti dnevnu dozu od 20 mg tijekom istodobne primjene s lijekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir.
Letemovir 480 mg OD, 10 days	20 mg SD	3,29	Doza atorvastatina ne smije prelaziti dnevnu dozu od 20 mg tijekom istodobne primjene s lijekovima koji sadrže letemovir.
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 days	10 mg OD Za 7 dana	8,3	Istovremeno uzimanje lijekova koji sadrže glecaprevir ili pibrentasvir je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3)
Sok od grejpa, 240 mL OD*	40 mg SD	1,37	Ne preporučuje se istodobno uzimanje velikih količina soka od grejpa i atorvastatina.

Diltiazem 240 mg OD, 28 dana	40 mg SD	1,51	Nakon početka terapije ili poslije prilagodbe doze diltiazema, preporučuje se odgovarajući klinički nadzor tih bolesnika.
Eritromicin 500 mg QID, 7 dana	10 mg SD	1,33	Preporučuju se niže najviše doze i klinički nadzor ovih bolesnika.
Amlodipin 10 mg, jedna doza	80 mg SD	1,18	Nema posebnih preporuka.
Cimetidin 300 mg QID, 2 tjedna	10 mg OD tijekom 2 tjedna	1,00	Nema posebnih preporuka.
Kolestipol 10 mg BID, 24 tjedna	40 mg OD tijekom 8 tjedana	0,74**	Nema posebnih preporuka.
Antacidna suspenzija magnezijevog i aluminijevog hidroksida, 30 ml QID, 17 dana	10 mg OD tijekom 15 dana	0,66	Nema posebnih preporuka.
Efavirenz 600 mg OD, 14 dana	10 mg tijekom 3 dana	0,59	Nema posebnih preporuka.
Rifampicin 600 mg OD, 7 dana (primijenjen istodobno)	40 mg SD	1,12	Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, preporučuje se istodobno primijeniti atorvastatin s rifampicinom, uz klinički nadzor.
Rifampicin 600 mg OD, 5 dana (odvojene doze)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	40 mg SD	1,35	Preporučuju se niže početne doze i klinički nadzor.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dana	40 mg SD	1,03	Preporučuju se niže početne doze i klinički nadzor.
Boceprevir 800 mg TID, 7 dana	40 mg SD	2,3	Preporučuju se niže početne doze i klinički nadzor ovih bolesnika. Doza atorvastatina ne smije biti veća od dnevne doze od 20 mg tijekom istodobne primjene s boceprevirom.
ledipasvir+sofusbuvir	Ne zna se	↑Statitni	Interakcije ostalih HMGCoA inhibitora reduktaze i ledipasvir +sofusbuvir se ne mogu

			isključiti. Kada se istodobno primjenjuju statini i ledipasvir+sofosbuvir, u obzir treba uzeti smanjenu dozu statina i pažljivo pratiti nuspojave statina (vidjeti dio 4.4).
--	--	--	--

& Podaci predstavljaju omjer istodobne primjene lijeka s atorvastatinom i primjene samog atorvastatina

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) inhibitora HMG-CoA reduktaze 1,3 puta

** Omjer na temelju jednog uzorka uzetog 8-16h nakon doze

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		
	Lijek/doza (mg)	Promjena u AUC ^{&}	Klinička preporuka
80 mg OD tijekom 10 dana	digoksin 0,25 mg OD, 20 dana	1,15	Bolesnike koji uzimaju digoksin treba prikladno nadzirati.
40 mg OD tijekom 22 dana	Oralni kontraceptiv OD, 2 mjeseca -noretindron 1 mg -etinilestradiol 35 µg	1,28 1,19	Nema posebnih preporuka.
80 mg OD tijekom 15 dana	* Fenazon, 600 mg SD	1,03	Nema posebnih preporuka.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dana	1,08	Nema posebnih preporuka.
10 mg, OD tijekom 4 dana	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dana	0,73	Nema posebnih preporuka.
10 mg OD tijekom 4 dana	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dana	0,99	Nema posebnih preporuka.

& Podaci prikazuju omjer istodobno primijenjenog lijeka i atorvastatina u odnosu na sam atorvastatin

* Pokazalo se da istodobna primjena višestrukih doza atorvastatina i fenazona nema gotovo nikakvog ili nema mjerljivog učinka na klirens fenazona

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

Tulip Combi je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni lijeka Tulip Combi tijekom trudnoće.

Atorvastatin

Sigurnost u trudnoća nije ustanovljena. Nisu provedena kontrolirana klinička ispitivanja atorvastatina u trudnoća. Zaprimiteljne 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. 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.

Ezetimib

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

Tulip Combi je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Atorvastatin

Nije poznato izlučuju li se djelatni sastojci lijeka Tulip Combi u majčino mlijeko u ljudi. U štakora su koncentracije atorvastatina i njegovih djelatnih metabolita u plazmi slične onima u mlijeku (vidjeti dio 5.3).

Ezetimib

Ispitivanja na štakorima pokazala su da se ezetimib izlučuje u majčino mlijeko. Nije poznato izlučuje li se ezetimib u majčino mlijeko u ljudi.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja utjecaja lijeka Tulip Combi na plodnost.

U ispitivanjima na životinjama, atorvastatin ili ezetimib nisu utjecali na plodnost ni kod ženki ni kod mužjaka.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tulip Combi 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

Tablični popis nuspojava

Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se odrediti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost		
		Atorvastatin	Ezetimib	Ezetimib + Statin
Infekcije i infestacije	nazofaringitis	Često	-	-
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija	Rijetko	Nepoznato*	-
Poremećaji imunološkog sustava	alergijske reakcije	Često	-	-
	anafilaktičke reakcije	Vrlo rijetko	-	-
	preosjetljivost, uključujući anafilaksiju, angioedem, osip i urtikariju	-	Nepoznato*	-
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperglikemija	Često	-	-
	hipoglikemija, dobivanje na težini, anoreksija	Manje često	-	-
	smanjenje apetita	-	Manje često	-
Psihijatrijski poremećaji	noćne more, nesanica	Manje često	-	-
	depresija	-	Nepoznato*	-
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	Često	-	Često
	omaglica	Manje često	Nepoznato*	-
	hipoestezija, disgeuzija, amnezija	Manje često	-	-
	paraestezije	Manje često	Nepoznato*	Manje često
	periferna neuropatija	Rijetko	-	-
	miastenija gravis	Nepoznato		Nepoznato
Poremećaji oka	zamagljeni vid	Manje često	-	-
	poremećaj vida	Rijetko	-	-
	okularna miastenija	Nepoznato		Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	tinitus	Manje često	-	-
	gubitak sluha	Veoma rijetko	-	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	faringolaringealna bol, epistaksa	Često	-	-
	kašalj	-	Manje često	-
	dispneja	-	Nepoznato*	-
Poremećaji probavnog sustava	nadustost, proljev	Često	Često	-
	konstipacija	Često	Nepoznato*	-
	mučnina, dispepsija	Često	Manje često	-
	povraćanje, podrigivanje	Manje često	-	-
	pankreatitis	Manje često	Nepoznato*	-
	abdominalna bol	Manje često	Često	-
	gastroezofagealni refluks	-	Manje često	-
	suha usta, gastritis	-	-	Manje često
Poremećaji jetre i žuči	hepatitis	Manje često	Nepoznato*	-
	kolestaza	Rijetko	-	-
	zatajenje jetre	Vrlo rijetko	-	-
	kolelitijaza, kolekistis	-	Nepoznato*	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	urtikarija, kožni osip, pruritus	Manje često	-	Manje često
	alopecija	Manje često	-	-

	angioneurotski edem, bulozni dermatitis uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza	Rijetko	-	-
	eritema multiforme	Rijetko	Nepoznato*	-
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgia, grčevi mišića	Često	Manje često	-
	oteknuće zglobova	Često	-	-
	bol u ekstremitetima, bol u leđima	Često	-	Manje često
	umor mišića	Manje često	-	-
	mišićna slabost	Manje često	-	Manje često
	bol u vratu	Manje često	Manje često	-
	mijalgija	Često	Nepoznato*	Često
	miositis, tendinopatija (ponekad komplicirana rupturom)	Rijetko	-	-
	imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija	Nepoznato	-	-
	miopatija/rabdomioliza/ruptura mišića	Rijetko	Nepoznato*	-
	sindrom nalik lupusu	Vrlo rijetko	-	-
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	ginekomastija	Vrlo rijetko	-	-
Krvožilni poremećaji	navale vrućine, hipertenzija	-	Manje često	-
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	periferni edem	Manje često	-	Manje često
	astenija	Manje često	Nepoznato*	Manje često
	bol u prsima	Manje često	Manje često	-
	umor	Manje često	Common	-
	slabost, pireksija	Manje često	-	-
	bol	-	Manje često	-
Pretrage	abnormalni testovi funkcije jetre, povećana kreatinin kinaza	Često	-	-
	pozitivan nalaz bijelih krvnih stanica u mokraći	Manje često	-	-
	povišeni ALT i/ili AST;	-	Manje često	Često
	povišena kreatin fosfokinaza (CPK) u krvi; povišena gamaglutamil-transferaza; abnormalni nalazi pretraga funkcije jetre;	-	Manje često	-

*Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet (sa ili bez statina)

Sljedeće nuspojave prijavljene su uz neke statine:

- poremećaj seksualne funkcije

- depresija
- 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 $\geq 5,6$ mmol/l, indeks tjelesne mase > 30 kg/m, 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 primjeniti 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 lijekovima koji mijenjaju vrijednosti lipida, ATK oznaka: C10BA05

Mehanizam djelovanja

Kolesterol u plazmi posljedica je apsorpcije u crijevima i endogene biosinteze. Tulip Combi sadrži ezetimib i atorvastatin, dva hipolipemika s komplementarnim mehanizmom djelovanja.

Ezetimib

Ezetimib pripada novoj skupini lijekova koji snižavaju vrijednosti lipida tako što selektivno inhibiraju apsorpciju kolesterola i srodnih biljnih sterola u crijevima. Ezetimib je peroralni lijek i ima mehanizam djelovanja po kojem se razlikuje od skupina lijekova za snižavanje kolesterola (npr. statina, sekvstranata žučnih kiselina [smola], derivata fibrinske 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 [14C]-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.

Kombinirani lijek stoga smanjuje povišeni ukupni kolesterol (ukupni-C), LDL-C, apolipoprotein B (Apo B), trigliceride (TG) i lipoproteinske kolesterole ne-visoke gustoće (ne-HDL-C) te povećava lipoproteinske kolesterole visoke gustoće (HDL-C) dvostrukom inhibicijom apsorpcije i sinteze kolesterola.

Klinička djelotvornost

Primarna hiperkolesterolemija

U multicentričnoj, dvostruko slijepoj, placebom kontroliranoj studiji, ukupno je 148 muškaraca i žena s primarnom hiperkolesterolemijom i koronarnom bolesti srca (CHD) randomizirano na liječenje tijekom 6 tjedana bilo ezetimibom (EZE) 10 mg + atorvastatin (ATV) 10 mg (EZE + ATV; n = 72) ili 10 mg placebo/atorvastatina (ATV; n = 76). Primarna varijabla učinkovitosti bila je srednja postotna promjena kolesterola lipoproteina niske gustoće (LDL-C) od početne vrijednosti do krajnje točke ispitivanja. Nakon 6 tjedana, EZE + ATV osigurao je značajno veću prilagođenu srednju promjenu LDL-C u odnosu na početnu vrijednost u usporedbi s monoterapijom ATV-om (-50,5% naspram -36,5%; p < 0,0001), što je jednako dodatnom smanjenju od 14,1% (95% CI -17,90, -10,19) u LDL -C. Znatno veći udio pacijenata na EZE + ATV-u postigao je novu prema Joint British Societies (JBS 2) preporučenu ciljnu vrijednost LDL-C <2 mmol/L (62% naspram 12% samo s ATV-om; p < 0,0001) i minimalni JBS 2 standard liječenja <3 mmol/L (93% naspram 79% samo s ATV -om). Pacijenti koji su primali EZE+ATV imali su 12 puta

veću vjerojatnost da postignu ciljne vrijednosti LDL-C (omjer vjerojatnosti 12,1; 95% CI 5,8, 25,1; $p < 0,0001$) u usporedbi s pacijentima koji su primali ATV monoterapiju.

U meta-analizi (Ai, 2018.) kombinirane terapije ezetimiba i atorvastatina u odnosu na monoterapiju atorvastatinom analizirano je 17 ispitivanja s 5,206 sudionika. Sva su ispitivanja bila randomizirana, ispitivanja paralelnih skupina koja su trajala više od 4 tjedna, a 9 ispitivanja je bilo dvostruko slijepo. U ispitivanja su uključeni bolesnici s razinom LDL-C > 70 mg/dL (1,81 mmol/L) (s visokim rizikom od KBS) ili s hiperkolesterolemijom. Promjene LDL-C, HDL-C i TC ispitivane su u 17 studija, dok je 15 studija izvijestilo o promjenama TG. Usporedbe su uključivale i 4 doze: kombiniranu terapiju ezetimibom (10 mg) i atorvastatinom (10 mg) (E10 + A10) u odnosu na monoterapiju atorvastatinom (20 mg) (A20); E10 + A10 naspram A10; E10 + A20 naspram A40; E10 + A40 naspram A80. U usporedbi s monoterapijom atorvastatinom, ukupna učinkovitost kombinirane terapije ezetimiba i atorvastatina bila je značajna, na snižavanje LDL-C (srednja razlika (MD) = -15,38, 95% CI: -16,17 do -14,60; $I^2 = 26,2\%$, $n = 17$ studija), na TC (MD = -9,51, 95% CI: -10,28 do -8,74; $I^2 = 33,7\%$, $n = 17$ studija) i na TG (MD = -6,42, 95% CI: -7,78 do -5,06; $I^2 = 0\%$, $n = 15$ studija). Također, učinkovitost kombinacije na povišenje HDL-C (MD = 0,95, (95% CI: 0,34 do 1,57; $I^2 = 0\%$, $n = 17$ studija) bila je općenito značajna.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Pokazalo se da je kombiniran lijek bioekvivalentan istodobnoj primjeni tableta ezetimiba i atorvastatina u odgovarajućim dozama.

Apsorpcija

Ezetimib

Nakon peroralne primjene, ezetimib se brzo apsorbira i u velikoj mjeri konjugira u farmakološki djelatan fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Srednja vrijednost najviše koncentracije ezetimibglukuronida 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

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 predsystemsom 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 $\geq 98\%$ 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 uklanjaju 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 14C-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 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 transportera proteina rezistencije na više lijekova 1 (MDR1) i proteina rezistencije raka dojke (BCRP), što može ograničiti crijevnu apsorpciju i klirens atorvastatina putem žuči. Atorvastatin se primarno eliminira putem žuči nakon metabolizma u jetri i/ili izvan nje. Međutim, čini se da lijek ne prolazi značajnu enterohepatičku recirkulaciju. 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.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odustala je od obveze podnošenja rezultata studije s lijekom Tulip Combi u svim skupinama pedijatrijske populacije.

Ezetimib

Absorpcija i metabolizam ezetimiba su slični između djece i adolescenata (10 do 18 godina) i odraslih. Temeljeno na ukupnom ezetimibu, nema razlike u farmakokinetici između adolescenata i odraslih. Farmakokinetički podaci za pedijatrijsku populaciju u dobi od < 10 godina nisu dostupni.

Atorvastatin

U otvorenoj, 8-tjednoj studiji, Tanner Stage 1 (N = 15) i Tanner Stage 2 (N = 24) pedijatrijski pacijenti (u dobi od 6-17 godina) s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom i početnim LDL-C \geq 4 mmol/L su tretirani s 5 ili 10 mg žvakaćih, odnosno 10 ili 20 mg tableta atorvastatina jednom dnevno. Tjelesna težina bila je jedini značajan kovarijant u modelu PK za populaciju atorvastatina.

Prividni oralni klirens atorvastatina kod pedijatrijskih ispitanika izgledao je slično kao kod odraslih osoba kada se alometrijski povećao prema tjelesnoj težini. Dosljedno smanjenje LDL-C i TC primijećeno je 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 mladim (u dobi od 18 do 45 godina). Sniženje LDL-kolesterola i sigurnosni profil u starijih usporedivi su s onima u mlađim ispitanika liječenih ezetimibom.

Atorvastatin

Koncentracije atorvastatina i njegovih djelatnih metabolita u plazmi veće su u zdravih starijih ispitanika nego u mladim 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 m²), srednja vrijednost AUC ukupnog ezetimiba bila je povećana približno 1,5 puta u usporedbi sa zdravim ispitanicima ($n = 9$).

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 rhabdomiolize (vidjeti dio 4.4). Polimorfizam gena koji kodira OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) povezan je s 2,4 puta većom izoloženošću 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

Ispitivanja kronične toksičnosti ezetimiba na životinjama pokazala su da ne postoje ciljni organi toksičnih učinaka. U pasa liječenih ezetimibom ($\geq 0,03$ 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 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 mužaka 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 kod ljudi.

Istodobna primjena ezetimiba i statina

U studijama istodobne primjene s ezetimibom i statinima (uključujući atorvastatin) uočeni su toksični učinci u biti oni koji su tipično povezani sa statinima. Neki od toksičnih učinaka bili su izraženiji nego što je primijećeno tijekom liječenja samo statinima. To se pripisuje farmakokinetičkim i farmakodinamičkim interakcijama u terapiji istodobne primjene. U kliničkim studijama nije bilo takvih interakcija. Miopatije su se pojavile kod štakora tek nakon izlaganja dozama koje su bile nekoliko puta veće od humane terapijske doze (približno 20 puta razina AUC za statine i 500 do 2000 puta razina AUC za aktivne metabolite). U nizu in vivo i in vitro testova ezetimib istodobno primijenjen sa statinima nije pokazao genotoksični potencijal. Istodobna primjena ezetimiba i statina nije bila teratogena u štakora. U gravidnih

kunića uočen je mali broj skeletnih deformiteta (spojeni torakalni i kaudalni kralješci, smanjen broj repnih kralježaka). Istodobna primjena ezetimiba s lovastatinom rezultirala je embrioletnim učincima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična 101 (E460)
manitol (E 421)
kalcij karbonat (E170)
karmeloza natrij, umrežena (E468)
hidroksipropilceluloza (E463)
polisorbat 80 (E433)
željezov oksid, žuti (E172)
magnzijev stearat (E470b)
povidon K29/32 (E1201)
natrijev laurilsulfat (E487)

Film ovojnica

Tulip Combi 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg - Opadry White OY-L-28900 sastoji se od:

laktoza hidrat
hipromeloza 2910 (E464)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 4000 (E1521)

Tulip Combi 10 mg/80 mg - DrCoat FCU sastoji se od::

hipromeloza 2910 (E464)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
makrogol 400
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtjeva nikakve posebne uvijete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tulip Combi 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg filmom obložene tablete
Pakiranja od 10, 30, 90 i 100 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC//Al blisterima.

Pakiranja od 10 × 1, 30 × 1, 90 × 1 i 100 × 1 filmom obložene tablete u perforiranim OPA/Al/PVC//Al blisterima s jediničnom dozom.

Tulip Combi 10 mg/80 mg filmom obložene tablete

Pakiranja od 10, 30 filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC//Al blisterima.

Višestruko pakiranje od 90 (2 pakiranja po 45) i višestruko pakiranje od 100 (2 pakiranja po 50) filmom obloženih tableta u OPA/Al/PVC//Al blisterima.

Pakiranja od 10 x 1, 30 x 1 filmom obložene tablete u perforiranim OPA/Al/PVC//Al blisterima s jediničnom dozom.

Višestruko pakiranje od 90 x1 (2 pakiranja po 45 x 1) i višestruko pakiranje od 100 x 1 (2 pakiranja po 50 x 1) filmom obložene tablete u perforiranim OPA/Al/PVC//Al blisterima s jediničnom dozom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

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

Tulip Combi 10 mg/ 10 mg filmom obložene tablete: HR-H-092273120

Tulip Combi 10 mg/ 20 mg filmom obložene tablete: HR-H-282843990

Tulip Combi 10 mg/ 40 mg filmom obložene tablete: HR-H-765927102

Tulip Combi 10 mg/ 80 mg filmom obložene tablete: HR-H-645793632

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

11.11.2021./

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06.04.2023.