

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Co-Atoris – Ко-Аторис 10 mg/10 mg филм-обложени таблети
Co-Atoris – Ко-Аторис 10 mg/20 mg филм-обложени таблети
Co-Atoris – Ко-Аторис 10 mg/40 mg филм-обложени таблети
Co-Atoris – Ко-Аторис 10 mg/80 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета од 10 mg/10 mg содржи 10 mg езетимиб и аторвастатин калциум трихидрат (еквивалентен на 10 mg аторвастатин).
Секоја филм-обложена таблета од 10 mg/20 mg содржи 10 mg езетимиб и аторвастатин калциум трихидрат (еквивалентен на 20 mg аторвастатин).
Секоја филм-обложена таблета од 10 mg/40 mg содржи 10 mg езетимиб и аторвастатин калциум трихидрат (еквивалентен на 40 mg аторвастатин).
Секоја филм-обложена таблета од 10 mg/80 mg содржи 10 mg езетимиб и аторвастатин калциум трихидрат (еквивалентен на 80 mg аторвастатин).

Експципиенс(и) со познато дејство

Секоја филм-обложена таблета од 10 mg/10 mg содржи 25 mg лактоза (во форма на монохидрат).
Секоја филм-обложена таблета од 10 mg/20 mg содржи 51 mg лактоза (во форма на монохидрат).
Секоја филм-обложена таблета од 10 mg/40 mg содржи 102 mg лактоза (во форма на монохидрат).
Секоја филм-обложена таблета од 10 mg/80 mg содржи 203 mg лактоза (во форма на монохидрат).

За целосна листа на експципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета (таблета)

10 mg/10 mg: Светло жолта, овална, биконвексна филм-обложена таблета, со ознака A1 на едната страна од таблетата. Димензии на таблетата: приближно 13 mm x 6 mm.

10 mg/20 mg: Светло портокалова, биконвексна филм-обложена таблета, во форма на капсула, со ознака A2 на едната страна од таблетата. Димензии на таблетата: приближно 14 mm x 6 mm.

10 mg/40 mg: Светло розева, овална, биконвексна, филм-обложена таблета, со ознака A4 на едната страна од таблетата. Димензии на таблетата: приближно 17 mm x 8 mm.

10 mg/80 mg: Светло виолетова, овална, биконвексна, филм-обложена таблета, со ознака A8 на едната страна од таблетата. Димензии на таблетата: приближно 19 mm x 9 mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Превенција на кардиоваскуларни настани

Лекот Ко-Аторис е индициран за намалување на ризикот од кардиоваскуларни настани (погледнете во точка 5.1) кај пациенти со коронарна срцева болест (КСБ) и историја на акутен коронарен синдром (АКС), кои што биле или не биле претходно третирани со статини.



Хиперхолестеролемија

Лекот Ко-Аторис е индициран како дополнителна терапија на диетата за употреба кај возрасни со примарна (хетерозиготна фамилијарна и нефамилијарна) хиперхолестеролемија или мешана хиперлипидемија каде што е соодветна употребата на комбиниран производ.

- пациенти коишто не се соодветно контролирани само со статин
- пациенти што веќе биле третирани со статин и езетимиб

Хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија (HoFH)

Лекот Ко-Аторис е индициран како дополнителна терапија на диетата за употреба кај возрасни со HoFH. Пациентите може да примаат и дополнителни третмани (на пр. афереза на липопротеини [LDL] со ниска густина).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Хиперхолестеролемија и/или коронарна срцева болест (со историја на АКС)

Пациентот треба да биде на соодветна диета за намалување на липидите и треба да продолжи со оваа диета за време на третманот со лекот Ко-Аторис.

Опсегот на дози на лекот Ко-Аторис е 10 mg/10 mg/ден до 10 mg/80 mg/ден. Типичната доза е 10 mg/10 mg еднаш дневно. Нивото на липопротеин со ниска густина-холестерол (LDL-C), статусот на ризик од коронарна срцева болест и одговорот на тековната терапија за намалување на холестеролот на пациентот треба да се земат предвид при започнување на терапијата или прилагодување на дозата.

Дозата на лекот Ко-Аторис треба да се индивидуализира врз основа на познатата ефикасност на различните дозни јачини на лекот Ко-Аторис (погледнете во точка 5.1, Табела 4) и одговорот на тековната терапија за намалување на холестеролот. Прилагодувањето на дозата треба да се врши на интервали од 4 недели или подолго.

Хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија

Дозата на лекот Ко-Аторис кај пациенти со хомозиготна FH е 10 mg/10 mg до 10 mg/80 mg на ден. Лекот Ко-Аторис може да се користи како додаток на други третмани за намалување на липидите (на пр. LDL афереза) кај овие пациенти или доколку таквите третмани не се достапни.

Истовремена администрација со други лекови

Дозирањето на лекот Ко-Аторис треба да се изврши или ≥ 2 часа пред или ≥ 4 часа по администрацијата на секвестрант на жолчна киселина. Кај пациентите коишто истовремено со лекот Ко-Аторис земаат антивирусни лекови за хепатитис Ц елбасвир/гразопревир дозата на лекот Ко-Аторис не треба да надминува 10 mg/20 mg/дневно (погледнете во точките 4.4 и 4.5).

Постари

Не е потребно прилагодување на дозата кај постарите пациенти (погледнете во точка 5.2).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на лекот Ко-Аторис кај деца не се утврдени (погледнете во точка 5.2). Нема достапни податоци.

Хепатално оштетување

Лекот Ко-Аторис треба да се користи со претпазливост кај пациенти со хепатално оштетување (погледнете во точките 4.4 и 5.2).

Лекот Ко-Аторис е контраиндициран кај пациенти со активно заболување на црниот дроб (погледнете во точка 4.3).

Ренално оштетување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со бубрежно оштетување (погледнете во точка 5.2)

Начин на администрација

Лекот Ко-Аторис е наменет за перорална администрација. Лекот Ко-Аторис може да се администрира како единечна доза во секое време од денот, со или без храна. Поради тоа што таблетата нема разделна линија, таа треба да се голтне цела и не треба да се дели.

4.3. Контраиндикации

Преосетливост на активните супстанции или на некој од ексципиентите наведени во точка 6.1.

Терапијата со лекот Ко-Аторис е контраиндицирана за време на бременоста и доењето, како и кај жени со репродуктивен потенцијал коишто не користат соодветни контрацептивни мерки (погледнете во точка 4.6).

Лекот Ко-Аторис е контраиндициран кај пациенти со активно заболување на црниот дроб или необјаснето перзистентно покачување на серумските трансминази кои надминуваат 3 пати повеќе од горната граница на нормалата (ULN).

Лекот Ко-Аторис е контраиндициран кај пациенти третирани со антивирусните лекови за хепатитис Ц глекапревир/пибрентасвир.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Миопатија/Рабдомиолиза

Во постмаркетинското искуство со езетимиб, биле пријавени случаи на миопатија и рабдомиолиза. Повеќето пациенти коишто развиле рабдомиолиза земале статин истовремено со езетимиб. Сепак, рабдомиолизата била пријавена многу ретко при монотерапија со езетимиб и многу ретко при додавање на езетимиб на други лекови за коишто се знае дека се поврзани со зголемен ризик од рабдомиолиза.

Лекот Ко-Аторис содржи аторвастатин. Аторвастатин, како и другите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, во ретки случаи може да влијае на скелетните мускули и да предизвика мијалгија, миозитис и миопатија што може да прогресира до рабдомиолиза, што е состојба потенцијално опасна по животот која се карактеризира со значително покачени нивоа на креатин фосфокиназа (>СРК) 10 пати ULN), миоглобинемија и миоглобинурија, што може да доведе до ренална инсуфициенција.

Пред третманот

Лекот Ко-Аторис треба да се препишува со претпазливост кај пациенти со predisponирачки фактори за рабдомиолиза. Нивото на СРК треба да се мери пред да се започне третманот во следниве ситуации:

- ренално оштетување,
- хипотироидизам,
- лична или фамилијарна историја на наследни мускулни нарушувања,
- претходна историја на мускулна токсичност со статин или фибрат,
- претходна историја на заболување на црниот дроб и/или кога се конзумираат значителни количини алкохол,
- кај постари лица (на возраст > 70 години), неопходноста од такво мерење треба да се земе предвид, врз основа на присуството на други predisponирачки фактори за рабдомиолиза,
- ситуации каде што може да дојде до зголемување на плазматските нивоа, како што се интеракции (погледнете во точка 4.5) и посебни популации вклучувајќи генетски субпопулации (погледнете во точка 5.2).



Во такви ситуации, ризикот од лекување треба да се спореди во однос на можната корист и се препорачува клиничко следење.

Ако нивоата на СРК се значително покачени (> 5 пати ULN) на почетокот, третманот не треба да се започне.

Мерење на креатин фосфокиназа

Креатин фосфокиназата (СРК) не треба да се мери по напорни вежби или во присуство на некоја веродостојна алтернативна причина за зголемување на СРК бидејќи тоа го отежнува толкувањето на вредноста. Ако нивоата на СРК се значително покачени на почетокот (> 5 пати ULN), нивоата треба повторно да се измерат во рок од 5 до 7 дена подоцна за да се потврдат резултатите.

За време на третманот

- Од пациентите мора да се побара веднаш да пријават мускулна болка, грчеви или слабост, особено ако се придружени со малаксаност или треска или ако мускулните знаци и симптоми перзистираат по прекинот на терапијата со лекот Ко-Аторис.
- Доколку таквите симптоми се појават додека пациентот е на третман со лекот Ко-Аторис, треба да се измерат нивните нивоа на СРК. Доколку се открие дека овие нивоа се значително покачени (> 5 пати повеќе од ULN), третманот треба да се прекине.
- Ако мускулните симптоми се тешки и предизвикуваат секојдневна непријатност, дури и ако нивоата на СРК се покачени на ≤ 5 пати од ULN, треба да се земе предвид прекин на третманот.
- Ако симптомите исчезнат и нивоата на СРК се вратат во нормала, тогаш може да се земе предвид повторно воведување на лекот Ко-Аторис или воведување на друг лек што содржи статин со најниска доза и со внимателно следење.
- Лекот Ко-Аторис мора да се прекине доколку се појави клинички значајно покачување на нивоата на СРК (> 10 пати повеќе од ULN), или ако се дијагностицира или постои сомневање за рабдомиолиза.
- Постојат многу ретки извештаи за имуно-посредувана некротизирачка миопатија (IMNM) за време на или по третманот со некои статини. IMNM клинички се карактеризира со постојана проксимална мускулна слабост и покачена серумска креатин киназа, која опстојува и покрај прекинот на третманот со статините.

Поради компонентата аторвастатин на лекот Ко-Аторис, ризикот од рабдомиолиза се зголемува кога лекот Ко-Аторис се администрира истовремено со одредени лекови коишто може да ја зголемаат плазматската концентрација на аторвастатин, како што се потентните инхибитори на СYP3A4 или транспортните протеини (на пример, циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол и инхибитори на ХИВ протеаза, вклучувајќи ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир, итн.). Ризикот од миопатија може да се зголеми и со истовремената употреба на гемфиброзил и други деривати на фибрирска киселина, антивирусни средства за третман на хепатитис Ц (ХИВ) (боцепревивр, телапревивр, елбасвир/гразопревивр), еритромицин или ниацин. Доколку е можно, наместо овие лекови треба да се земат предвид алтернативни (неинтерактивни) терапии (погледнете во точка 4.8).

Во случаи кога е неопходна истовремена администрација на овие лекови со лекот Ко-Аторис, треба внимателно да се разгледаат придобивките и ризикот од истовремениот третман. Кога пациентите примаат лекови кои ја зголемуваат концентрацијата на аторвастатин во плазмата, се препорачува помала максимална доза на лекот Ко-Аторис. Дополнително, во случај на силни инхибитори на СYP3A4, треба да се земе предвид помала почетна доза на лекот Ко-Аторис и се препорачува соодветно клиничко следење на овие пациенти (погледнете во точка 4.5).

Аторвастатин не смее да се администрира истовремено со системски формулации на фусидична киселина или во рок од 7 дена по прекинот на третманот со фусидична киселина. Кај пациенти кај коишто употребата на системска фусидична киселина се смета за есенцијална,

третманот со статини треба да се прекине во текот на целото времетраење на третманот со фусидична киселина. Постојат извештаи за рабдомиолиза (вклучувајќи и некои смртни случаи) кај пациентите коишто примале фусидична киселина и статини во комбинација (погледнете во точка 4.5). Пациентот треба да се советува веднаш да побара лекарска помош доколку почувствува било какви симптоми на мускулна слабост, болка или осетливост.

Терапијата со статини може повторно да се воведо седум дена по последната доза на фусидична киселина.

Во исклучителни околности, каде што е потребна продолжена системска фусидична киселина, на пр. за третман на тешки инфекции, потребата за истовремена администрација на лекот Ко-Аторис и фусидична киселина треба да се разгледува само кај секој случај поединечно и под внимателен медицински надзор.

Даптомицин

Пријавени се случаи на миопатија и/или рабдомиолиза со инхибитори на HMG-CoA редуктаза (на пр. аторвастатин и езетимиб/аторвастатин) истовремено администрирани со даптомицин. Треба да се внимава кога се препишуваат инхибитори на HMG-CoA редуктаза со даптомицин, затоа што секој од лековите може да предизвика миопатија и/или рабдомиолиза кога се дава самостојно. Треба да се размисли за привремено повлекување на лекот Ко-Аторис кај пациенти кои земаат даптомицин, освен ако придобивките од истовремената администрација не го надминуваат ризикот. Погледнете ги информациите за препишување на даптомицин за да добиете дополнителни информации за оваа потенцијална интеракција со инхибиторите на HMG-CoA редуктаза (на пр. аторвастатин и езетимиб/аторвастатин) и за натамошни упатства во врска со следењето (погледнете во точка 4.5.).

Мијастенија гравис и окуларна мијастенија

Во неколку случаи, пријавено е дека статините предизвикуваат *de novo* или ја влошуваат веќе постоечката мијастенија гравис или окуларна мијастенија (погледнете во точка 4.8). Третманот со лекот Ко-Аторис треба да се прекине во случај на влошување на симптомите. Пријавени се рекуренци кога истиот или различен статин бил (повторно) администриран.

Ензими на црниот дроб

Во контролирани испитувања на истовремената администрација кај пациенти кои примаат езетимиб и аторвастатин, забележани се последователни покачувања на трансaminaзите (≥ 3 пати од горната граница на нормалата [ULN]) (погледнете во точка 4.8).

Тестовите за функцијата на црниот дроб треба да се вршат пред почетокот на третманот и потоа на периодични интервали. Пациентите што ќе развијат било какви знаци или симптоми кои укажуваат на оштетување на црниот дроб, треба да направат тестови за функцијата на црниот дроб. Пациентите што ќе развијат зголемени нивоа на трансaminaзи треба да се следат се додека не се отстранат абнормалностите. Доколку продолжи зголемувањето на трансaminaзите на повеќе од 3 пати од ULN, се препорачува намалување на дозата или повлекување на лекот Ко-Аторис.

Лекот Ко-Аторис треба да се користи со претпазливост кај пациенти кои консумираат значителни количини на алкохол и/или имаат историја на заболување на црниот дроб.

Хепатална инсуфициенција

Поради непознатите ефекти од зголемената изложеност на езетимиб кај пациенти со умерена или тешка хепатална инсуфициенција, лекот Ко-Аторис не се препорачува (погледнете во точка 5.2).

Фибрати

Безбедноста и ефикасноста на езетимиб администриран со фибрати не биле утврдени; Затоа, не се препорачува истовремена администрација на лекот Ко-Аторис и фибрати (погледнете во



точка 4.5).

Циклоспорин

Треба да се внимава при започнувањето на третманот со лекот Ко-Аторис при тековен третман со циклоспорин. Концентрациите на циклоспорин треба да се следат кај пациентите коишто го примаат лекот Ко-Аторис и циклоспорин (погледнете во точка 4.5).

Антикоагуланси

Доколку лекот Ко-Аторис се додаде на варфарин, друг кумарински антикоагулант или флуиндион, треба соодветно да се следи Меѓународниот нормализиран сооднос (INR) (погледнете во точка 4.5).

Превенција на мозочен удар со агресивно намалување на нивоата на холестерол (SPARCL)

Во пост-хок анализата на подтиповите на мозочен удар кај пациенти без коронарна срцева болест (КСБ) кои имале неодамнешен мозочен удар или транзитoren исхемичен напад (ТИА), постоела поголема инциденца на хеморагичен мозочен удар кај пациентите иницирани со аторвастатин 80 mg во споредба со плацебо. Зголемеиот ризик бил особено забележан кај пациентите со претходен хеморагичен мозочен удар или лакунарен инфаркт при вклучувањето во студијата. За пациентите со претходен хеморагичен мозочен удар или лакунарен инфаркт, рамнотежата на ризиците и придобивките од аторвастатин 80 mg е неизвесна, а потенцијалниот ризик од хеморагичен мозочен удар треба внимателно да се разгледа пред да се започне со третманот (погледнете во точка 5.1).

Интерстицијална белодробна болест

Пријавени се многу ретки случаи на интерстицијална белодробна болест со некои статини, особено при долготрајна терапија (погледнете во точка 4.8). Презентираните карактеристики може да вклучуваат диспнеа, непродуктивна кашлица и влошување на општата здравствена состојба (замор, губење на телесната тежина и треска). Доколку постои сомневање дека пациентот развил интерстицијална белодробна болест, терапијата со статини треба да се прекине.

Дијабетес мелитус

Некои докази сугерираат дека статините како класа ја зголемуваат гликозата во крвта и кај некои пациенти, со висок ризик од иден дијабетес, може да предизвикаат ниво на хипергликемија каде што е соодветна формална нега за дијабетесот. Овој ризик, сепак, е надминат со намалувањето на васкуларниот ризик со статините и затоа не треба да биде причина за прекин на третманот со статини. Пациентите со ризик (гликоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², покачени триглицериди, хипертензија) треба да се следат и клинички и биохемиски во согласност со националните упатства.

Експциененси

Лекот Ко-Аторис содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на интолеранција на галактоза, тотален дефицит на лактаза или гликозо-галактозна малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) на доза, што во суштина значи дека е „без натриум“.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Повеќе механизми може да придонесат за потенцијални интеракции со инхибиторите на HMG CoA редуктаза. Лековите или хербалните лекови коишто инхибираат одредени ензими (на пр. CYP3A4) и/или транспортните патишта (на пр. OATP1B) може да ги зголемат концентрациите на аторвастатин во плазмата и може да доведат до зголемен ризик од миопатија/рабдомиолиза.

Погледнете ги информациите за препишување на сите истовремено користени лекови за



да добиете дополнителни информации за нивните потенцијални интеракции со аторвастатин и/или потенцијалот за промени во ензимите или транспортерите и можните прилагодувања на дозата и режимите.

Фармакодинамски интеракции

Аторвастатинот се метаболизира од страна на цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е супстрат на хепаталните транспортери, органски анјонски транспортер полипептид 1B1 (OATP1B1) и транспортер 1B3 (OATP1B3). Метаболитите на аторвастатин се супстрати на OATP1B1. Аторвастатинот е исто така идентификуван како супстрат на протеинот отпорен на повеќе лекови 1 (MDR1) и протеинот отпорен на рак на дојка (BCRP), кој може да ја ограничи интестиналната апсорпција и билијарниот клиренс на аторвастатин (погледнете во точка 5.2). Истовремената администрација на лекови коишто се инхибитори на CYP3A4 или транспортни протеини може да доведе до зголемување на плазматските концентрации на аторвастатин и зголемен ризик од миопатија. Ризикот, исто така, може да се зголеми при истовремена администрација на лекот Ко-аторис со други лекови коишто имаат потенцијал да индуцираат миопатија, како што се деривати на фибринска киселина и езетимиб (погледнете во точка 4.4).

Фармакокинетски интеракции

Ко-Аторис

Не била забележана клинички значајна фармакокинетска интеракција кога езетимиб се администрира истовремено со аторвастатин.

Ефекти на други лекови на лекот Ко-Аторис

Езетимиб

Антациди: истовремената администрација на антацид ја намалува стапката на апсорпција на езетимиб, но нема влијание врз биорасположивоста на езетимиб. Оваа намалена стапка на апсорпција не се смета за клинички значајна.

Холестирамин: истовремената администрација на холестирамин ја намалила средната површина под кривата (AUC) на вкупниот езетимиб (езетимиб + езетимиб-глукуронид) за приближно 55%. Инкременталното намалување на липопротеинот со ниска густина-холестерол (LDL-C) заради додавањето на лекот Ко-Аторис на холестирамин може да се намали од оваа интеракција (погледнете во точка 4.2).

Циклоспорин: Во студија на осум пациенти со пост-ренална трансплантација со креатинин клиренс од > 50 mL/min на стабилна доза на циклоспорин, единечната доза од 10 mg езетимиб резултирала со 3,4 кратно (опсег од 2,3 до 7,9 пати) зголемување на средната AUC за вкупниот езетимиб во споредба со здравата контролна популација, која примала само езетимиб, од друга студија (n = 17). Во една друга студија, пациент со ренална трансплантација со тешка бубрежна инсуфициенција, кој примал циклоспорин и повеќе други лекови, покажал 12 пати поголема изложеност на вкупниот езетимиб во споредба со истовремените контролни испитаници коишто примале само езетимиб. Во двопериодна вкрстена студија кај дванаесет здрави испитаници, дневната администрација на 20 mg езетимиб во тек на 8 дена со единечна доза од 100 mg циклоспорин на 7-миот ден резултирала со просечно 15% зголемување на AUC на циклоспорин (опсег од 10% намалување до 51% зголемување) во споредба со единечна доза од 100 mg циклоспорин како монотерапија. Не била спроведена контролирана студија за ефектот на истовремениот езетимиб врз изложеноста на циклоспорин кај пациенти со бубрежна трансплантација. Треба да се внимава при започнување на лекот Ко-Аторис при тековен третман со циклоспорин. Кај пациентите коишто го примаат лекот Ко-Аторис и циклоспорин треба да се следат концентрациите на циклоспорин (погледнете во точка 4.4).

Фибрати: истовремената администрација на фенофибрат или гемфиброзил ги зголемила вкупните концентрации на езетимиб за приближно 1,5 и 1,7 пати, соодветно. Иако овие зголемувања не се сметаат за клинички значајни, истовремената администрација на лекот Ко-

Аторис со фибрати не се препорачува (погледнете во точка 4.4).

Аторвастатин

Инхибитори на CYP3A4: Се покажа дека силните инхибитори на CYP3A4 доведуваат до значително зголемени концентрации на аторвастатин (погледнете во Табела 1 и посебните информации подолу). Коадминистрацијата на силни инхибитори на CYP3A4 (на пр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, посаконазол, некои антивирусни лекови кои се користат во третманот на ХЦВ (на пр. елбасвир/гразопревир) и инхибитори на ХИВ протеаза, вклучувајќи ритонавир, лодинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир итн. доколку е можно треба да се избегнува. Во случаи кога истовремената администрација на овие лекови со лекот Ко-Аторис не може да се избегне, треба да се земат предвид помали почетни и максимални дози на лекот Ко-Аторис и се препорачува соодветно клиничко следење на пациентот (погледнете во Табела 1).

Умерените инхибитори на CYP3A4 (на пр. еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) може да ги зголемат плазматските концентрации на аторвастатин (погледнете во Табела 1). Зголемен ризик од миопатија бил забележан при употребата на еритромицин во комбинација со статини. Не се спроведени студии за интеракции коишто би ги процениле ефектите на амиодарон или верапамил врз аторвастатин. Познато е дека и амиодарон и верапамил ја инхибираат активноста на CYP3A4 и истовремената администрација со лекот Ко-Аторис може да доведе до зголемена изложеност на аторвастатин. Затоа, треба да се земе предвид помала максимална доза на лекот Ко-Аторис и се препорачува соодветно клиничко следење на пациентот кога лекот се користи истовремено со умерени инхибитори на CYP3A4. Се препорачува соодветно клиничко следење по започнувањето или по прилагодувањето на дозата на инхибиторот.

Инхибитори на протеинот отпорен на рак на дојка (BCRP): истовремената администрација на производи коишто се инхибитори на BCRP (на пр. елбасвир и гразопревир) може да доведе до зголемени плазматски концентрации на аторвастатин и зголемен ризик од миопатија; Затоа, треба да се земе предвид прилагодување на дозата на аторвастатин во зависност од препишаната доза. Истовремената администрација на елбасвир и гразопревир со аторвастатин ги зголемува плазматските концентрации на аторвастатин за 1,9 пати (погледнете во Табела 1); затоа, дозата на лекот Ко-Аторис не треба да надминува 10 mg /20 mg дневно кај пациентите коишто примаат истовремено лекови со производи што содржат елбасвир или гразопревир (погледнете во точките 4.2 и 4.4).

Индуктори на цитохром P450 3A4: истовремената администрација на аторвастатин со индуктори на цитохром P450 3A4 (на пр. ефавиренц, рифампицин, кантарион) може да доведе до варијабилно намалување на плазматските концентрации на аторвастатин. Поради механизмот на двојна интеракција на рифампицин, (индукција на цитохром P450 3A4 и инхибиција на транспортерот на хепатоцитно преземање OATP1B1), се препорачува истовремена администрација на лекот Ко-Аторис со рифампицин, затоа што одложената администрација на аторвастатин по администрација на рифампицин била поврзана со значително намалување на концентрациите на аторвастатин во плазмата. Ефектот на рифампицин врз концентрациите на аторвастатин во хепатоцитите сепак, непознат и доколку не може да се избегне истовремена администрација, пациентите треба внимателно да се следат за ефикасноста.

Транспортни инхибитори: Инхибиторите на транспортните протени (на пр. циклоспорин) може да ја зголемат системската изложеност на аторвастатин (погледнете во Табела 1). Ефектот на инхибиција на транспортерите на хепатално преземање врз концентрациите на аторвастатин во хепатоцитите не е познат. Доколку не може да се избегне истовремена администрација, се препорачува намалување на дозата на лекот Ко-Аторис и клиничко следење за ефикасноста (погледнете во Табела 1).

Гемфиброзил / деривати на фибринска киселина: Употребата на фибрати како монотерапија повремено била поврзана со настани поврзани со мускулите, вклучително и рабдомиолиза. Ризикот од овие настани може да се зголеми при истовремената употреба на деривати на фибринска киселина и аторвастатин.

Езетимиб: Употребата на езетимиб како монотерапија била поврзана со настани поврзани со мускулите, вклучително и рабдомиолиза. Затоа, ризикот од овие настани може да се зголеми при истовремената употреба на езетимиб и аторвастатин. Се препорачува соодветно клиничко следење на овие пациенти.

Колестипол: плазматските концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити биле пониски (за приближно 25%) кога колестипол бил истовремено администриран со аторвастатин. Сепак, липидните ефекти биле поголеми кога аторвастатин и колестипол се администрираат истовремено отколку кога било кој лек се дава како монотерапија.

Фусидична киселина: Ризикот од миопатија вклучувајќи рабдомиолиза може да се зголеми при истовремената администрација на системска фусидична киселина со статини. Механизмот на оваа интеракција (дали е фармакодинамска или фармакокинетска, или и обете) сè уште не е познат. Имало извештаи за рабдомиолиза (вклучувајќи и некои смртни случаи) кај пациентите коишто ја примале оваа комбинација.

Доколку е неопходен третман со системска фусидична киселина, третманот со аторвастатин треба да се прекине во текот на целото времетраење на третманот со фусидична киселина. Погледнете исто така во точка 4.4.

Колхицин: Иако не се спроведени студии за интеракција со аторвастатин и колхицин, биле пријавени случаи на миопатија при истовремената терапија со аторвастатин и колхицин, и треба да се внимава кога аторвастатин се препишува заедно со колхицин.

Даптомицин: Ризикот од миопатија и/или рабдомиолиза може да се зголеми при истовремената администрација на инхибитори на HMG-CoA редуктаза и даптомицин. Треба да се земе предвид привремено повлекување на третманот со лекот Ко-Аторис кај пациентите коишто земаат даптомицин, освен ако придобивките од истовремената администрација не го надминуваат ризикот (погледнете во точка 4.4).

Боцепревир: Изложеноста на аторвастатин била зголемена кога се администрира со боцепревир. Кога е потребна истовремена администрација со лекот Ко-Аторис, треба да се земе предвид почнување со најниската можна доза на лекот Ко-Аторис со титрација до посакуваниот клинички ефект проследено со следење на безбедноста, без надминување на дневната доза од 10 mg/20 mg. За пациентите коишто моментално го земаат лекот Ко-Аторис, дозата на лекот Ко-Аторис за време на истовремената администрација со боцепревир не треба да надмине дневна доза од 10 mg/20 mg.

Ефекти на лекот Ко-Аторис врз фармакокинетиката на други лекови

Езетимиб

Во претклиничките студии, се покажа дека езетимиб не ги индуцира ензимите за метаболизирање на лековите на цитохром P450. Не биле забележани клинички значајни фармакокинетски интеракции помеѓу езетимиб и лекови за коишто се знае дека се метаболизираат од страна на цитохромите P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансфераза.

Антикоагуланси: Истовремената администрација на езетимиб (10 mg еднаш дневно) немала значајно влијание врз биорасположивоста на варфаринот и протромбинското време во една студија кај дванаесет здрави возрасни мажи. Сепак, постојат извештаи за зголемен меѓународен



нормализиран сооднос (INR) кај пациенти кај кои езетимиб бил додаден на варфарин или флуиндион. Доколку лекот Ко-Аторис се додава на варфарин, друг кумарински антикоагуланс или флуиндион, INR треба соодветно да се следи (погледнете во точка 4.4).

Аторвастатин

Дигоксин: Кога повеќекратни дози на дигоксин и 10 mg аторвастатин биле истовремено администрирани, концентрациите на дигоксин во стабилна состојба благо се зголемиле. Пациентите коишто земаат дигоксин треба соодветно да се следат.

Перорални контрацептиви: истовремената администрација на аторвастатин со перорални контрацептиви предизвикува зголемување на плазматските концентрации на норетистерон и етинил естрадиол.

Варфарин: во една клиничка студија кај пациенти што примале хронична терапија со варфарин, истовремената администрација на аторвастатин 80 mg дневно со варфарин предизвикала мало намалување од околу 1,7 секунди на протромбинското време во текот на првите 4 дена од дозирањето, коешто се вратило во нормала во рок од 15-дневен третман со аторвастатин. Иако биле пријавени само многу ретки случаи на клинички значајни антикоагулантни интеракции, кај пациенти кои земаат кумарински антикоагуланси треба да се одреди протромбинското време пред да се започне третманот со лекот Ко-Аторис и тоа треба да се врши доволно често за време на раната терапија за да се осигура дека нема значителна промена на протромбинското време. Откако ќе се утврди стабилно протромбинско време, протромбинското време може да се следи на интервали коишто вообичаено се препорачуваат за пациентите што примаат кумарински антикоагуланси. Доколку дозата на лекот Ко-Аторис се промени или прекине, истата постапка треба да се повтори. Терапијата со аторвастатин не била поврзана со крварење или со промени на протромбинското време кај пациентите што не земале антикоагуланси.

Табела 1. Ефект на истовремено администрираните лекови врз фармакокинетиката на аторвастатин

Коадминистриран лек и режим на дозирање	Аторвастатин		Ко-Аторис
	Доза (mg)	Промена во AUC ^{&}	Клиничка препорака [#]
Типранавир 500 mg BID /Ритонавир 200 mg BID, 8 дена (денови 14 до 21)	40 mg на ден 1, 10 mg на ден 20	↑ 9,4 кратно	Во случаите кога е неопходна истовремена администрација со лекот Ко-Аторис, не надминувајте 10 mg/10 mg Ко-Аторис дневно. Се препорачува клиничко следење на овие пациенти.
Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, стабилна доза	10 mg OD во рок од 28 дена	↑ 8,7 кратно	



Кoadминистриран лек и режим на дозирање	Аторвастатин		Ко-Аторис
	Доза (mg)	Промена во AUC & N ₀	Клиничка препорака #
Лопинавир 400 mg BID / Ритонавир 100 mg BID, 14 дена	20 mg OD во рок од 4 дена	↑ 5,9 кратно	Во случаи кога е неопходна истовремена администрација со лекот Ко-Аторис, се препорачуваат пониски дози на одржување на лекот Ко-Аторис. При дози на лекот Ко-Аторис кои надминуваат 10 mg/20 mg, се препорачува клиничко следење на овие пациенти.
Кларитромицин 500 mg BID, 9 дена	80 mg OD во рок од 8 дена	↑ 4,4 кратно	
Саквинавир 400 mg BID / Ритонавир 300 mg BID од Деновите 5-7, зголемена на 400 mg BID на ден 8), Денови 5-18, 30 минути по дозирањето на аторвастатин	40 mg OD во рок од 4 дена	↑ 3,9 кратно	Во случаи кога е неопходна истовремена администрација со лекот Ко-Аторис, се препорачуваат пониски дози на одржување на лекот Ко-Аторис. При дози на лекот Ко-Аторис кои надминуваат 10 mg/40 mg, се препорачува клиничко следење на овие пациенти.
Дарунавир 300 mg BID / Ритонавир 100 mg BID, 9 дена	10 mg OD во рок од 4 дена	↑ 3,3 кратно	
Итраконазол 200 mg OD, 4 дена	40 mg SD	↑ 3,3 кратно	Нема конкретна препорака.
Фосампренавир 700 mg BID / Ритонавир 100 mg BID, 14 дена	10 mg OD во рок од 4 дена	↑ 2,5 кратно	
Фосампренавир 1.400 mg BID, 14 дена	10 mg OD во рок од 4 дена	↑ 2,3 кратно	Не се препорачува истовремен внес на големи количини сок од грейпфрут и лекот Ко-Аторис.
Нелфинавир 1.250 mg BID, 14 дена	10 mg OD во рок од 28 дена	↑ 1,7 кратно	
Сок од грейпфрут, 240 ml OD*	40 mg SD	↑ 3,7 кратно	По започнувањето или по прилагодувањето на дозата на дилтиазем, се препорачува соодветно клиничко следење на овие пациенти.
Дилтиазем 240 mg OD, 28 дена	40 mg SD	↑ 51%	

Кoadминистриран лек и режим на дозирање	Аторвастатин		Ко-Аторис
	Доза (mg)	Промена во AUC &	Клиничка препорака #
Еритромицин 500 mg QID, 7 дена	10 mg SD	↑ 33%^	Се препорачува помала максимална доза и клиничко следење на овие пациенти.
Амлодипин 10 mg, единечна доза	80 mg SD	↑ 18%	Нема конкретна препорака.
Циметидин 300 mg QID, 2 недели	10 mg OD во рок од 4 недели	↓ помалку од 1%^	Нема конкретна препорака.
Антацидна суспензија на магнезиум и алуминиум хидроксид, 30 mL QID, 2 недели	10 mg OD во рок од 4 недели	↓ 35%^	Нема конкретна препорака.
Ефавиренц 600 mg OD, 14 дена	10 mg во рок од 3 дена	↓ 41%	Нема конкретна препорака.
Рифампицин 600 mg OD, 7 дена (коадминистриран)	40 mg SD	↑ 30%	Доколку не може да се избегне истовремена администрација, се препорачува истовремена администрација на лекот Ко-Аторис со рифампицин со клиничко следење.
Рифампицин 600 mg OD, 5 дена (одвоени дози)	40 mg SD	↓ 80%	
Гемфиброзил 600 mg BID, 7 дена	40 mg SD	↑ 35%	Не се препорачува.
Фенофибрат 160 mg OD, 7 дена	40 mg SD	↑ 3%	Не се препорачува.
Боцепревир 800 mg TID, 7 дена	40 mg SD	↑ 2,3 кратно	Се препорачува помала почетна доза и клиничко следење на овие пациенти. Дозата на лекот Ко-Аторис не треба да надминува дневна доза од 10 mg/20 mg за време на истовремената администрација со боцепревир.
Елбасвир 50 mg OD/Гразопревир 200 mg OD, 13 дена	10 mg SD	↑ 1,94 кратно	Дозата на лекот Ко-Аторис не треба да надминува дневна доза од 10 mg/20 mg за време на истовремена администрација со лекови кои содржат елбасвир или



Кoadминистриран лек и режим на дозирање	Аторвастатин		Ко-Аторис
	Доза (mg)	Промена во AUC &	Клиничка препорака #
			гразопревивр.
Глекапревивр 400 mg OD/ Пибрентасвивр 120 mg OD, 7 дена	10 mg OD во рок од 7 дена	↑ 8,3 кратно	Истовремената администрација со лекови кои содржат гликапревивр или пибрентасвивр е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3).

& Податоците дадени како x-кратна промена претставуваат едноставен сооднос помеѓу истовремена администрација и аторвастатин како монотерапија (т.е. 1 кратно = нема промена). Податоците дадени како % промена претставуваат % разлика во однос на аторвастатин како монотерапија (т.е. 0% = нема промена)

Погледнете во точките 4.4 и 4.5 за клиничко значење

* Содржи една или повеќе компоненти кои го инхибираат CYP3A4 и можат да ги зголемат плазматските концентрации на лековите коишто се метаболизираат преку CYP3A4. Внесувањето на една чаша сок од грејпфрут од 240 ml, исто така, резултирало со намалена AUC за активниот ортохидрокси метаболит од 20,4%. Големи количини на сок од грејпфрут (над 1,2 l дневно во текот на 5 дена) ја зголемиле AUC на аторвастатин за 2,5 пати и AUC на активниот (аторвастатин и метаболитите)

^ Вкупна еквивалентна активност на аторвастатин

Зголемувањето е означено како „↑“, намалувањето како „↓“

OD = еднаш дневно; SD = единечна доза; BID = двапати дневно; TID = три пати дневно; QID = четири пати дневно

Табела 2. Ефект на аторвастатин врз фармакокинетиката на истовремено администрираните лекови

Аторвастатин и режим на дозирање	Кoadминистриран лек		Ко-Аторис
	Лек (mg)	Промена на дозата во AUC &	Клиничка Препорака
80 mg OD во рок од 10 дена	Дигоксин 0,25 mg OD, 20 дена	↑ 15%	Пациентите кои земаат дигоксин треба соодветно да се следат.
40 mg OD во рок од 22 дена	Орална контрацепција OD, 2 месеци -норетистерон 1 mg -етинил естрадиол 35 микрограми	↑ 28% ↑ 19%	Нема конкретна препорака
80 mg OD во рок од 15 дена	* Феназон, 600 mg SD	↑ 3%	Нема конкретна препорака
10 mg OD во рок од 4 дена	Фосампренавивр 1 400 mg BID, 14 дена	↓ 27%	Нема конкретна препорака

& Податоците дадени како % промена претставуваат % разлика во однос на аторвастатин како монотерапија (т.е. 0% = нема промена)

* Истовремената администрација на повеќекратни дози на аторвастатин и феназон покажала мал или незабележлив ефект врз клиренсот на феназон

Зголемувањето е означено како „↑“, намалувањето како „↓“
OD = еднаш дневно; SD = единечна доза; BID = двапати дневно

4.6 Плодност, бременост и лактација

Жени со репродуктивен потенцијал

Жените со репродуктивен потенцијал треба да користат соодветни контрацептивни мерки за време на третманот (погледнете во точка 4.3).

Бременост

Атеросклерозата е хроничен процес и вообичаениот прекин на третманот со лековите за намалување на липидите за време на бременоста треба да има мало влијание врз долгорочниот ризик поврзан со примарна хиперхолестеролемија.

Ко-Аторис

Лекот Ко-Аторис е контраиндициран за време на бременоста (погледнете во точка 4.3). Нема достапни клинички податоци за употребата на лекот Ко-Аторис за време на бременоста. Лекот Ко-Аторис не треба да се користи кај жени кои се бремени, кои се обидуваат да забременат или се сомневаат дека се бремени. Третманот со лекот Ко-Аторис треба да се прекине за време на бременоста или додека не се утврди дека жената не е бремена (погледнете во точка 4.3).

Истовремената администрација на езетимиб и аторвастатин кај бремени стаорци покажа дека има зголемување поврзано со тестирањето производ кај скелетната варијација „намалена осификација на стернебрите“ во групата третирана со високи дози на езетимиб/аторвастатин. Ова може да биде поврзано со забележаното намалување на телесната тежина на фетусот. Кај бремени зајаци била забележана мала инциденца на деформитети на скелетот (споени стернебри, споени каудални пршлени и асиметрична варијација на стернебрите).

Аторвастатин

Безбедноста кај бремени жени не била утврдена. Не се спроведени контролирани клинички испитувања со аторвастатин кај бремени жени. Примени се ретки извештаи за вродени аномалии по интраутерина изложеност на инхибитори на HMG-CoA редуктаза. Студиите кај животни покажаа репродуктивна токсичност (погледнете во точка 5.3). Третманот на мајката со аторвастатин може да ги намали феталните нивоа на мевалонат кој е прекурзор на биосинтезата на холестеролот.

Езетимиб

Нема достапни клинички податоци за употребата на езетимиб за време на бременоста. Во студиите кај животни за употребата на езетимиб како монотерапија не биле забележани докази за директни или индиректни штетни ефекти врз бременоста, ембрионалниот развој, раѓањето или постнаталниот развој (погледнете во точка 5.3).

Доене

Лекот Ко-Аторис е контраиндициран за време на доенењето. Поради потенцијалот за сериозни несакани реакции, жените коишто го земаат лекот Ко-Аторис не треба да ги дојат своите доенчиња. Студиите кај стаорци покажаа дека езетимиб се излучува во мајчиното млеко. Кај стаорци, плазматските концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити се слични на оние во млекото. Не е познато дали активните компоненти на лекот Ко-Аторис се излучуваат во мајчиното млеко (погледнете во точка 4.3).

Плодност

Не биле спроведени студии за плодност со лекот Ко-Аторис.

Аторвастатин

Во студиите кај животни, аторвастатин немал ефект врз плодноста кај мажјаките или женките.



Езетимиб

Езетимиб немал ефект врз плодноста на мажјаците или женките стаорци.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Лекот Ко-Аторис има незначително влијание врз способноста за возење и ракување со машини. Сепак, при управување со возила или ракување со машини, треба да се има предвид дека била забележана зашеметеност.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Езетимиб/аторвастатин (или истовремена администрација на езетимиб и аторвастатин еквивалентна на Езетимиб/аторвастатин) биле евалуирани во однос на безбедноста кај повеќе од 2400 пациенти во 7 клинички испитувања.

Табеларна листа на несакани реакции

Несаканите реакции што биле забележани во клиничките студии на Езетимиб/аторвастатин (или истовремена администрација на езетимиб и аторвастатин еквивалентна на езетимиб/аторвастатин) или езетимиб или аторвастатин или што биле пријавени од постмаркетиншката употреба на Езетимиб/аторвастатин или езетимиб или аторвастатин се наведени во Табела 3. Овие реакции се претставени според класата на системи на органи и според фреквенцијата. Фреквенциите се дефинирани како: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); многу ретки ($< 1/10000$); и непознати (фреквенцијата не може да се процени од достапните податоци).

Табела 3: Несакани реакции

Класа на системи на органи Фреквенција	Несакана реакција
Инфекции и инфестации	
Помалку чести	грип
Непознати	назофарингитис
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	
Непознати	тромбоцитопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем	
Непознати	хиперсензитивност, вклучувајќи анафилакса, ангиоедем, исип и уртикарија
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	
Непознати	намален апетит; анорексија; хипергликемија; хипогликемија
Психијатриски нарушувања	
Помалку чести	депресија; несоница; нарушување на спиењето
Непознати	кошмари
Нарушувања на нервниот систем	
Помалку чести	зашеметеност; дисгезија; главоболка; парестезија
Непознати	хипоестезија; амнезија; периферна невропатија; мијастенија гравис
Нарушувања на очите	
Непознати	заматен вид; визуелно нарушување; окуларна мијастенија
Нарушувања на увото и ушниот лавиринт	

Непознати	тинитус; губење на слухот
Кардијални нарушувања	
Помалку чести	синусна брадикардија
Васкуларни нарушувања	
Помалку чести	напливи на топлина
Непознати	хипертензија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
Помалку чести	диспнеа
Непознати	кашлица; фаринголарингеална болка; епистакса
Гастроинтестинални нарушувања	
Чести	дијареја
Помалку чести	абдоминална непријатност; абдоминална дистензија; абдоминална болка; абдоминална болка во долниот дел; абдоминална болка во горниот дел; запек; диспепсија; флатуленција; чести движења на дебелото црево; гастритис; гадење; непријатност во стомакот
Непознати	панкреатитис; гастроезофагеална рефлуксна болест; еруктација; повраќање; сува уста
Хепатобилијарни нарушувања	
Непознати	хепатитис; холелитијаза; холециститис; холестаза; фатална и нефатална хепатална инсуфициенција
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	
Помалку чести	акни; уртикарија
Непознати	алопеција; исип на кожата; пруритус; еритема мултиформе; ангионевротски едем; булозен дерматитис вклучувајќи еритема мултиформе, Стивенс-Джонсонов синдром и токсична епидермална некролиза
Мускулоскелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	
Чести	миалгија
Помалку чести	артралгија; болки во грбот; мускулен замор; мускулни грчеви; мускулна слабост; болка во екстремитетите
Непознати	миопатија/рабдомиолиза; руптура на мускулите; тендинопатија, понекогаш комплицирана со руптура; болка во вратот, вратот на зглобовите; миозитис; синдром сличен на Луиус; имуно-посредувана некротизиращка миопатија (погледнете во точка 4.4)
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите	
Непознати	гинекомастија
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	
Помалку чести	астенија; замор; малаксаност; едем
Непознати	болка во градите; болка; периферен едем; пирексија
Испитувања	
Помалку чести	зголемена ALT и/или AST; зголемена алкална фосфатаза; зголемена креатин фосфокиназа (СРК) во крвта; зголемена гама-глутамилтрансфераза; зголемен хепатален ензим; абнормален тест за функцијата на црниот дроб; зголемена телесна тежина

Непознати

Позитивен наод во урина на бели крвни зрнца

Лабораториски вредности

Во контролираните клинички испитувања, инциденцата на клинички значајни покачувања на серумските трансaminaзи (ALT и/или AST $\geq 3 \times$ ULN, последователно) била 0,6% за пациентите третирани со Езетимиб/аторвастатин. Овие покачувања биле генерално асимптоматски, не биле поврзани со холестаза и се вратиле на почетната вредност спонтано или по прекилот на терапијата (погледнете во точка 4.4).

Следниве несакани дејства биле пријавени со некои статини:

- сексуална дисфункција
- многу ретки случаи на интерстицијална белодробна болест, особено при долготрајна терапија (погледнете во точка 4.4)
- дијабетес мелитус: фреквенцијата ќе зависи од присуството или отсуството на ризик фактори (гликоза во крвта на гладно $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², покачени триглицериди, историја на хипертензија).

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Ко-Аторис

Во случај на предозирање, треба да се применат симптоматски и супортивни мерки. Треба да се направат тестови за функцијата на црниот дроб и да се следат серумските нивоа на СРК.

Езетимиб

Во клиничките студии, администрацијата на езетимиб, 50 mg/ден кај 15 здрави испитаници до 14 дена, или 40 mg/ден кај 18 пациенти со примарна хиперлипидемија до 56 дена, генерално била добро толерирана. Пријавени се неколку случаи на предозирање; повеќето не биле поврзани со несакани искуства. Пријавените несакани искуства не биле сериозни. Кај животните, не била забележана токсичност по единечни перорални дози од 5000 mg/kg езетимиб кај стаорци и глувци и 3000 mg/kg кај кучиња.

Аторвастатин

Поради екстензивното врзување на аторвастатин за плазматските протеини, за хемодијализата не се очекува дека значително ќе го подобри клиренсот на аторвастатин.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: лекови за модифицирање на липиди, комбинации на различни лекови за модифицирање на липидите, АТС код: C10BA05.

Езетимиб/аторвастатин е производ за намалување на липидите којшто селективно ја инхибира интестиналната апсорпција на холестеролот и сродните растителни стероли и ја инхибира ендогената синтеза на холестерол.

Механизам на дејство

Езетимиб/аторвастатин



Холестеролот во плазмата се добива од интестинална апсорпција и ендогена синтеза. Езетимиб/аторвастатин содржи езетимиб и аторвастатин, две соединенија за намалување на липидите со комплементарни механизми на дејство. Езетимиб/аторвастатин го намалува покачениот вкупен холестерол (вкупен-С), LDL-С, аполипопротеин Б (Апо В), триглицеридите (TG) и не-липопротеин со висока густина холестерол (не-HDL-С) и го зголемува липопротеинот со висока густина холестерол (HDL-С) преку двојна инхибиција на апсорпцијата и синтезата на холестерол.

Езетимиб

Езетимиб ја инхибира интестиналната апсорпција на холестерол. Езетимиб е орално активен и има механизам на дејство што се разликува од другите класи на соединенија за намалување на холестеролот (на пр. статини, секвестранти на жолчните киселини [смоли], деривати на фибринска киселина и ресинтетни станоли). Молекуларната цел на езетимиб е транспортерот на стерол, Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1), којшто е одговорен за интестиналното преземање на холестеролот и фитостеролите.

Езетимиб се локализира на границата на ресичките на тенкото црево и ја инхибира апсорпцијата на холестеролот, што доведува до намалување на испораката на цревниот холестерол до црниот дроб. Статините ја намалуваат синтезата на холестерол во црниот дроб и заедно овие различни механизми обезбедуваат комплементарно намалување на холестеролот. Во една 2-неделна клиничка студија кај 18 хиперхолестеролемични пациенти, езетимиб ја инхибирал апсорпцијата на холестеролот во цревата за 54%, во споредба со плацебо.

Била извршена серија на претклинички студии за да се утврди селективноста на езетимиб за инхибиција на апсорпцијата на холестерол. Езетимиб ја инхибирал апсорпцијата на [¹⁴C]-холестерол без ефект врз апсорпцијата на триглицеридите, масните киселини, жолчните киселини, прогестерон, етинил естрадиол или витамините што се растворливи во масти А и Д.

Аторвастатин

Аторвастатин е селективен, конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктаза, ензим за ограничување на стапката којшто е одговорен за претворање на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А во мевалонат, прекурзор на стеролите, вклучително и на холестерол. Триглицеридите и холестеролот во црниот дроб се вградени во липопротеини со многу ниска густина (VLDL) и се ослободуваат во плазмата за испорака до периферните ткива. Липопротеинот со ниска густина (LDL) се формира од VLDL и се катаболизира првенствено преку рецепторот со висок афинитет за LDL (LDL рецептор).

Аторвастатин ги намалува серумските концентрации на холестерол и липопротеини во плазмата со инхибиција на HMG-CoA редуктаза и последователно биосинтеза на холестерол во црниот дроб и го зголемува бројот на хепаталните LDL рецептори на клеточната површина за зголемено преземање и катаболизам на LDL.

Аторвастатин го намалува производството на LDL и бројот на LDL честички. Аторвастатин создава целосно и одржливо зголемување на активноста на LDL рецепторот заедно со корисна промена во квалитетот на циркулирачките LDL честички. Аторвастатин е ефикасен во намалувањето на LDL-С кај пациенти со хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, популација којашто вообичаено не реагира на лековите за намалување на липидите.

Се покажа дека аторвастатин ги намалува концентрациите на вкупниот-С (30% - 46%), LDL-С (41% - 61%), аполипопротеин В (34% - 50%) и триглицеридите (14% - 33%), додека предизвикува варијабилни зголемувања на HDL-С и аполипопротеин А1, во една студија за дозен одговор. Овие резултати се конзистентни кај пациенти со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија, нефамилијарни форми на хиперхолестеролемија и мешана хиперлипидемија, вклучително и пациенти со инсулин-независен дијабетес мелитус.

Клиничка ефикасност и безбедност

Во контролираните клинички студии, Езетимиб/аторвастатин значително го намалува вкупниот-С, LDL-С, Аро В и TG, и го зголемува HDL-С кај пациенти со хиперхолестеролемија.

Примарна хиперхолестеролемија

Во една плацебо-контролирана студија, 628 пациенти со хиперлипидемија биле рандомизирани на третман со плацебо, езетимиб (10 mg), аторвастатин (10 mg, 20 mg, 40 mg или 80 mg) или коадминистриран езетимиб и аторвастатин еквивалентно на езетимиб/ аторвастатин (10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg и 10 mg/80 mg) до 12 недели.

Пациентите коишто ги примале сите дози на езетимиб/аторвастатин биле споредени со оние кои ги примале сите дози на аторвастатин. Езетимиб/аторвастатин го намалил вкупниот-С, LDL-С, Аро В, TG и не-HDL-С и го зголемил HDL-С значително повеќе отколку аторвастатин како монотерапија. (Погледнете во Табела 4.)

Табела 4. Одговор на езетимиб/аторвастатин кај пациенти со примарна хиперлипидемија (Средна^a % промена од нетретирани почетна вредност^b на 12 недели)

Третман (дневна доза)	N	Вкупен-С	LDL-С	Аро В	TG ^a	HDL-С	Не-HDL-С
Севкупни податоци (сите дози на Езетимиб/аторвастатин) ^c	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Севкупни податоци (Сите дози на аторвастатин) ^c	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
Езетимиб 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18
Плацебо	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
Езетимиб/аторвастатин според доза 10 mg/10 mg	65	-38	-53	-43	-31	+9	-49
10 mg/20 mg	62	-39	-54	-44	-30	+9	-50
10 mg/40 mg	65	-42	-56	-45	-34	+5	-52
10 mg/80 mg	63	-46	-61	-50	-40	+7	-58
Аторвастатин според доза							
10 mg	60	-26	-37	-28	-21	+6	-34
20 mg	60	-30	-42	-34	-23	+4	-39
40 mg	66	-32	-45	-37	-24	+4	-41
80 mg	62	-40	-54	-46	-31	+3	-51

^a За триглицеридите, просечната % промена од почетната вредност

^b Почетна вредност - без лек за намалување на липидите

^c Езетимиб/аторвастатин севкупно (10 mg/10 mg - 10 mg/80 mg) значително го намалил вкупниот-С, LDL-С, Аро В, TG, не-HDL-С и значително го зголемил HDL-С во споредба со сите дози на аторвастатин заедно (10 mg-80 mg)

Во една контролирана студија, Студијата за титрација на аторвастатин наспроти езетимиб како додаток на аторвастатин кај пациенти со хиперхолестеролемија (TEMPO), 184 пациенти, со ниво на LDL-С $\geq 2,6$ mmol/L и $\leq 4,1$ mmol/L и со умерен висок ризик за СНД, примале аторвастатин 20 mg најмалку 4 недели пред рандомизацијата. Пациентите коишто не биле на ниво на LDL-С $< 2,6$ mmol/L биле рандомизирани да примаат или истовремено администрирани езетимиб и аторвастатин (еквивалентно на езетимиб/аторвастатин 10 mg/20 mg) или аторвастатин 40 mg во рок од 6 недели.

Езетимиб/аторвастатин 10 mg/20 mg биле значително поефикасни од удвојувањето на дозата на аторвастатин на 40 mg во понатамошното намалување на вкупниот-С (-20% наспроти -7%), LDL-С (-31% наспроти -11%), Аро В (-21% наспроти -8%) и не-HDL-С (-27% наспроти -10%).

Резултатите за HDL-C и TG помеѓу двете третирани групи не се разликувале значително. Исто така, значително поголем број на пациенти коишто примале езетимиб/аторвастатин 10 mg/20 mg постигнале LDL-C <2.6 mmol/L во споредба со оние кои примале аторвастатин 40 mg, 84% наспроти 49%.

Во една контролирана студија, студијата Езетимиб плус аторвастатин наспроти титрација на аторвастатин во постигнување на пониски LDL-C цели кај хиперхолестеролемични пациенти (EZ-PATH), 556 пациенти со висок кардиоваскуларен ризик со ниво на LDL-C \geq 1,8 mmol/L и \leq 4,1 mmol/L примале аторвастатин 40 mg најмалку 4 недели пред рандомизацијата. Пациентите што не биле на ниво на LDL-C < 1,8 mmol/L биле рандомизирани да примаат или истовремено администриран езетимиб и аторвастатин (еквивалентно на езетимиб/аторвастатин 10 mg/40 mg) или аторвастатин 80 mg во рок од 6 недели.

Езетимиб/аторвастатин 10 mg/40 биле значително поефикасни од удвојувањето на дозата на аторвастатин на 80 mg во понатамошно намалување на вкупниот-C (-17% наспроти -7%), LDL-C (-27% наспроти -11%), Apo B (-18% наспроти -8%), TG (-12% наспроти -6%) и не-HDL-C (-23% наспроти -9%). Резултатите за HDL-C помеѓу двете третирани групи не се разликувале значително. Исто така, значително поголем број на пациенти коишто примале езетимиб/аторвастатин 10 mg/40 mg постигнале LDL-C <1,8 mmol/L во споредба со оние коишто примале аторвастатин 80 mg, 74% наспроти 32%.

Во една плацебо контролирана, 8-неделна студија, 308 хиперхолестеролемични пациенти коишто примале аторвастатин, а не биле на целниот LDL-C според Националната програма за образование за холестерол (NCEP) (целен LDL-C врз основа на почетниот статус на ризик за LDL-C и CHD) биле рандомизирани да примаат или езетимиб 10 mg или плацебо како додаток на нивната тековна терапија со аторвастатин.

Помеѓу пациентите коишто не биле на целниот LDL-C на почетокот (~83%), значително повеќе пациенти кои примале езетимиб коадминистриран со аторвастатин го постигнале нивниот целен LDL-C во споредба со пациентите коишто примале плацебо коадминистрирано со аторвастатин, 67% наспроти 19%. Езетимиб додаден на терапијата со аторвастатин го намалил LDL-C значително повеќе отколку плацебо додаден на терапијата со аторвастатин, 25% наспроти 4%. Езетимиб додаден на терапијата со аторвастатин, исто така, значително го намалил вкупниот-C, Apo B и TG во споредба со плацебо додадено на терапијата со аторвастатин.

Во една контролирана, 12-неделна, 2-фазна студија, 1.539 пациенти со висок кардиоваскуларен ризик, со ниво на LDL-C помеѓу 2,6 и 4,1 mmol/L, третирани со 40 mg аторвастатин дневно, биле рандомизирани да примаат: аторвастатин 20 mg, росувастатин 10 mg или езетимиб/аторвастатин 10 mg/10 mg. По 6 недели од третманот (Фаза I), пациентите кои земале аторвастатин 20 mg коишто не успеале да постигнат ниво на LDL-C < 2,6 mmol/L биле префрлени или на аторвастатин 40 mg или на езетимиб/аторвастатин 10 mg/20 mg во рок од 6 недели (фаза II), и сличните пациенти коишто земале росувастатин 10 mg во фаза I биле префрлени или на росувастатин 20 mg или на Езетимиб/аторвастатин 10 mg/20 mg. Во Табела 5 се прикажани намалувањата на LDL-C и споредбите помеѓу групата третирана со Езетимиб/аторвастатин и другите испитувани третирани групи.

Табела 5. Одговор на езетимиб/аторвастатин * кај пациенти со висок ризик со ниво на LDL-C помеѓу 2,6 и 4,1 mmol/L третирани со аторвастатин 10 mg дневно на почетокот

Третман	N	Процентуална промена од почетна вредност [†]					
		Вкупен-н-C	LDL-C	Apo B	TG [‡]	HDL-C	не-HDL-C
Фаза I							
Префрлени од аторвастатин 10 mg							
Езетимиб/аторвастатин 10	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3

mg/10 mg								
Аторвастатин	480	-6,4 [§]	-9,5 [§]	-6,0 [†]	-3,9	-1,1	-8,1 [§]	
20 mg								
Росувастатин	939	-7,7 [§]	-13,0 [§]	-6,9 [#]	-1,1	+1,1	-10,6 [§]	
10 mg								
Фаза II								
Префрлени од аторвастатин								
20 mg								
Езетимиб/аторвастатин 10 mg	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1	
/20 mg								
Аторвастатин	124	-3,8 [‡]	-6,9 [‡]	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 [‡]	
40 mg								
Префрлени од росувастатин 10 mg								
Езетимиб/аторвастатин 10 mg	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2	
/20 mg								
Росувастатин	205	-4,5 [‡]	-7,5 [‡]	-4,1 [‡]	-3,2 [‡]	+0,8	-6,4 [‡]	
20 mg								
*	Кoadминистриран езетимиб и аторвастатин еквивалентно на езетимиб/аторвастатин 10 mg/10 mg или езетимиб/аторвастатин 10 mg/20 mg							
†	M-проценки (врз основа на методот на Хубер; 95% CI и p-вредност се добиени од вклопување на робустен регресивен модел со термини за третман и почетна вредност)							
‡	Геометриските просечни процентуални промени од почетната вредност на TG биле пресметани врз основа на трансформација наназад преку степенување на средните вредности на најмалиот квадрат (LS) базирани на модел и изразени како (геометриска средина - 1) помножена со 100							
§	p<0,001 наспроти езетимиб/аторвастатин 10 mg/10 mg							
¶	p<0,01 наспроти езетимиб/аторвастатин 10 mg/10 mg							
#	p<0,05 наспроти езетимиб/аторвастатин 10 mg/10 mg							
‡	p<0,001 наспроти езетимиб/аторвастатин 10 mg/20 mg							
‡	p<0,05 наспроти езетимиб/аторвастатин 10 mg/20 mg							

Табела 5 не содржи податоци за споредување на ефектите на езетимиб/аторвастатин 10 mg/10 mg или 10 mg/20 mg со дози повисоки од 40 mg аторвастатин или 20 mg росувастатин.

Во една плацебо-контролирана студија, Студија за намалување на миокардна исхемија со агресивно намалување на холестеролот (MIRACL), пациентите со акутен коронарен синдром (МИ со не Q-бран или нестабилна ангина) биле рандомизирани да примаат аторвастатин 80 mg/ден (n = 1 538) или плацебо (n = 1 548). Третманот бил започнат за време на акутната фаза по приемот во болница и траел 16 недели. Аторвастатин 80 mg/ден довел до 16% (p = 0,048) намалување на ризикот од комбинираната примарна крајна цел: смрт поради било која причина, нефатален МИ, реанимирање при срцев удар или ангина пекторис со докази за миокардна исхемија за којашто е потребна хоспитализација. Ова главно се должи на 26% намалување на повторната хоспитализација заради ангина пекторис со докази за миокардна исхемија (p = 0,018).

Лекот Ко-Аторис содржи аторвастатин. Во една плацебо-контролирана студија, Испитување на англо-скандинавските срцеви исходи кај група со намалување на липидите (ASCOT-LLA), ефектот на аторвастатин 10 mg на фатална и нефатална CHD бил проценет кај 10.305 хипертензивни пациенти, на возраст од 40-80 години, со нивоа на TG $\leq 6,5 \text{ mmol/L}$ и најмалку три кардиоваскуларни ризик фактори. Пациентите биле следени со просечно времетраење од 3,3 години. Аторвастатин 10 mg значително (p <math><0,001</math>) го намалил релативниот ризик од фатална CHD плус нефатален МИ за 36% (апсолутно намалување на ризикот = 1,1%); вкупни кардиоваскуларни настани и процедури на ревакуларизација за 26% (апсолутно намалување на ризикот = 1,9%); и вкупни коронарни настани за 29% (апсолутно намалување на ризикот = 1,4%).

Во една плацебо-контролирана студија, Колаборативната студија за дијабетес со аторвастатин (CARDS), ефектот на аторвастатин 10 mg врз крајните цели на кардиоваскуларна болест (CVD) бил проценет кај 2 838 пациенти, на возраст од 40-75 години, со дијабетес тип 2, еден или повеќе кардиоваскуларни ризик фактори, $LDL \leq 4,1$ mmol/L и $TG \leq 6,8$ mmol/L. Пациентите биле следени со просечно времетраење од 3,9 години. Аторвастатин 10 mg значително ($p < 0,05$) ги намалил: стапката на големи кардиоваскуларни настани за 37% (апсолутно намалување на ризикот = 3,2%); ризикот од мозочен удар за 48% (апсолутно намалување на ризикот = 1,3%); и ризикот од МИ за 42% (апсолутно намалување на ризикот = 1,9%).

Превенција на кардиоваскуларни настани

Во една мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, активно контролирана студија на езетимиб/симвастатин, 18 144 пациенти биле вклучени во рок од 10 дена од хоспитализацијата поради акутен коронарен синдром (ACS; или акутен миокарден инфаркт [MI] или нестабилна ангина [UA]). Сите пациенти биле рандомизирани во сооднос 1:1 за третман или со езетимиб/симвастатин 10 mg/40 mg ($n = 9 067$) или со симвастатин 40 mg ($n = 9 077$) и биле следени просечно 6,0 години.

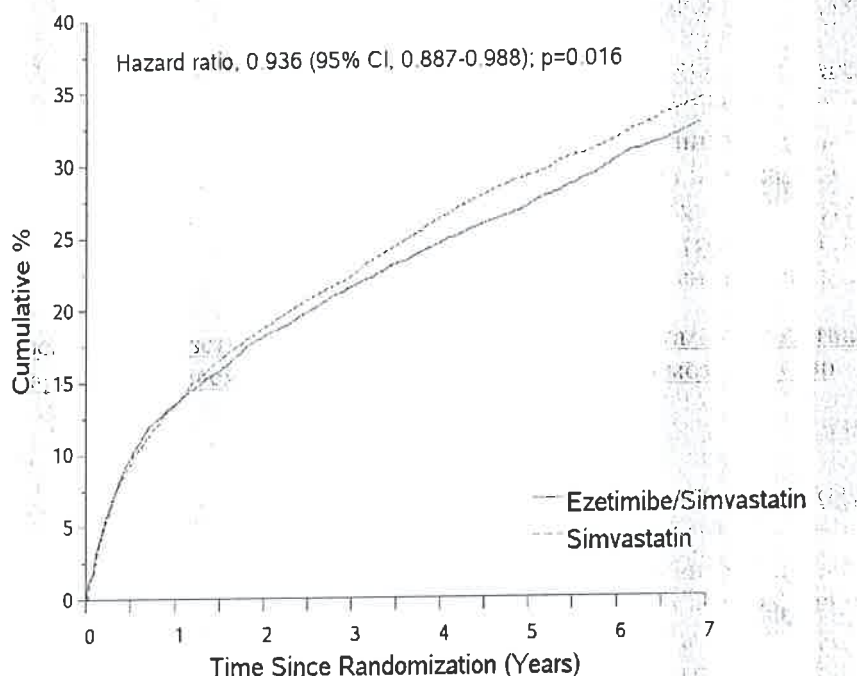
Пациентите имале просечна возраст од 63,6 години; 76% биле мажи, 84% биле припадници на белата раса и 27% биле дијабетичари. Просечната вредност на LDL-C во времето на настанот за квалификација во студијата била 80 mg/dL (2,1 mmol/L) за оние што биле на терапија за намалување на липидите ($n = 6 390$) и 101 mg/dL (2,6 mmol/L) за оние што не биле на претходна терапија за намалување на липидите ($n = 11 594$). Пред хоспитализацијата за квалификацискиот настан на ACS, 34% од пациентите биле на терапија со статини. На една година, просечниот LDL-C за пациентите коишто продолжиле со терапијата изнесувал 53,2 mg/dL (1,4 mmol/L) за групата третирана со езетимиб/симвастатин и 69,9 mg/dL (1,8 mmol/L) за групата на монотерапија со симвастатин.

Примарната крајна цел била композитна цел којашто се состои од кардиоваскуларна смрт, големи коронарни настани (MCE; дефинирани како нефатален миокарден инфаркт, документирана нестабилна ангина за којашто е потребна хоспитализација или било каква процедура на коронарна ревакуларизација којашто се појавила најмалку 30 дена по распоредувањето на рандомизиран третман) и нефатален мозочен удар. Студијата покажала дека третманот со езетимиб/симвастатин обезбедил зголемена корист во намалувањето на примарната композитна крајна цел на кардиоваскуларна смрт, MCE и нефатален мозочен удар во споредба со симвастатин како монотерапија (релативно намалување на ризикот од 6,4%, $p = 0,016$). Примарната крајна цел се појавила кај 2 572 од 9 067 пациенти (7 годишна стапка на Каплан-Мајер [KM] 32,72%) во групата третирана со езетимиб/симвастатин и кај 2 742 од 9 077 пациенти (7 годишна стапка на KM 34,67%) кај групата третирана со симвастатин како монотерапија. (Погледнете во Слика 1 и Табела 6.) Оваа дополнителна придобивка се очекува да биде слична при истовремената администрација на езетимиб и аторвастатин. Вкупната смртност била непроменета кај оваа високоризична група.

Била забележана севкупна корист за сите удари; сепак, имало мало незначително зголемување на хеморагичниот мозочен удар во групата третирана со езетимиб-симвастатин во споредба со симвастатин како монотерапија. Во долгоротрајните студии за исход не бил евалуиран ризикот од хеморагичен мозочен удар за езетимиб коадминистриран со посилни статини.

Ефектот на третманот со езетимиб/симвастатин генерално бил конзистентен со целокупните резултати кај многу подгрупи, вклучувајќи пол, возраст, раса, медицинска историја на дијабетес мелитус, почетни нивоа на липиди, претходна терапија со статини, претходен мозочен удар и хипертензија.

Слика 1. Ефектот на езетимиб/симвастатин врз примарната композитна крајна цел на кардиоваскуларна смрт, голем коронарен настан или нефатален мозочен удар



Subjects at risk	0	1	2	3	4	5	6	7
Ezetimibe/Simvastatin	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Simvastatin	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Табела 6. Големи кардиоваскуларни настани според третирана група кај сите рандомизирани пациенти во IMPROVE-IT

Исход	Езетимиб/Симвастатин 10 mg/40 mg* (N=9 067)		Симвастатин 40 mg † (N=9 077)		Сооднос на опасност (95% CI)	p-вредност
	n	K-M % ‡	n	K-M % ‡		
Примарна композитна крајна цел на ефикасноста						
(CV смрт, големи коронарни настани и нефатален мозочен удар)	2 572	32,72%	2 742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Компоненти на примарната композитна крајна цел и избрани крајни цели на ефикасноста (првите појави на одреден настан во било кое време)						
Кардиоваскуларна смрт	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Голем коронарен настан:						
Нефатален МИ	945	12,77%	1 083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Нестабилна ангина за којашто е	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618

потребна хоспитализација							
Коронарна реваскуларизација по 30 дена	1 690	21,84%	1 793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)		0,107
Нефатален мозочен удар	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)		0,010

* 6% биле титрирани до езетимиб/симвастатин 10 mg/80 mg

† 27% биле титрирани до симвастатин 80 mg

‡ Каплан-Мајер проценка на 7 години

Хомозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија (HoFH)

Една двојно слепа, рандомизирана, 12-неделна студија била изведена кај пациенти со клиничка и/или генотипска дијагноза на HoFH. Податоците биле анализирани од подгрупа на пациенти (n = 36) коишто примале аторвастатин 40 mg на почетокот. Зголемувањето на дозата на аторвастатин од 40 mg на 80 mg (n = 12) предизвикало намалување на LDL-C за 2% од почетната вредност при третманот со аторвастатин од 40 mg. Истовремено администриран езетимиб и аторвастатин еквивалентно на езетимиб/аторвастатин (10 mg/40 mg и 10 mg/80 mg заедно, n = 24), предизвикал намалување на LDL-C од 19% од почетната вредност при третманот со аторвастатин од 40 mg. Кај оние пациенти кај коишто биле коадминистрирани езетимиб и аторвастатин еквивалентно на езетимиб/аторвастатин (10 mg/80 mg, n = 12), било добиено намалување на LDL-C за 25% од почетната вредност при третманот со аторвастатин од 40 mg.

По завршувањето на 12-неделната студија, квалификуваните пациенти (n = 35), коишто примале аторвастатин 40 mg на почетокот, биле распоредени на коадминистриран езетимиб и аторвастатин еквивалентно на езетимиб/аторвастатин 10 mg/40 mg до дополнителни 24 месеци. По најмалку 4 недели од третманот, дозата на аторвастатин може да се удвои до максимална доза од 80 mg. На крајот од 24-те месеци, езетимиб/аторвастатин (10 mg/40 mg и 10 mg/80 mg заедно) довеле до намалување на LDL-C што било во согласност со она што било забележано во 12-неделната студија.

Европската агенција за лекови ја укина обврската за доставување на резултатите од студиите со езетимиб/аторвастатин кај сите подгрупи на педијатриската популација за третманите на хиперхолестеролемија и мешана хиперлипидемија (погледнете во точка 4.2 за информации за педијатриска употреба).

5.2 Фармакокинетски својства

Езетимиб/аторвастатин

Езетимиб/аторвастатин е биоэквивалентен на истовремената администрација на соодветните дози на таблетите езетимиб и аторвастатин.

Апсорпција

Езетимиб/аторвастатин

Ефектите на оброците со висока содржина на масти врз фармакокинетиката на езетимиб и аторвастатин кога се администрираат како таблети езетимиб/аторвастатин се споредливи со пријавените за поединечните таблети.

Езетимиб

По перорална администрација, езетимиб брзо се апсорбира и интензивно се конјугира до фармаколошки активен фенолен глукуронид (езетимиб-глукуронид). Просечните максимални концентрации во плазмата (C_{max}) се појавуваат во рок од 1 до 2 часа за езетимиб-глукуронид и 4 до 12 часа за езетимиб. Апсолутната биорасположивост на езетимиб не може да се одреди бидејќи соединението е практично нерастворливо во воден медиум погоден за инјектирање.



Истовремената администрација на храна (оброци со висока содржина на масти или без масти) немала влијание врз оралната биорасположивост на езетимиб кога се администрира како таблети од 10 mg.

Аторвастатин

Аторвастатин брзо се апсорбира по перорална администрација; максималните концентрации во плазмата (C_{max}) се појавуваат во рок од 1 до 2 часа. Степенот на апсорпција се зголемува пропорционално со дозата на аторвастатин. По перорална администрација, филм-обложените таблети аторвастатин се биорасположиви од 95% до 99% во споредба со пероралниот раствор. Апсолутната биорасположивост на аторвастатин е приближно 12%, а системската достапност на инхибиторната активност на HMG-CoA редуктаза е приближно 30%. Ниската системска достапност се припишува на пресистемскиот клиренс во гастроинтестиналната мукоза и/или хепаталниот метаболизам на прв премин.

Дистрибуција

Езетимиб

Езетимиб и езетимиб-глукуронид се врзуваат за 99,7% и 88 до 92% за протеините во човековата плазма, соодветно.

Аторвастатин

Просечниот волумен на дистрибуција на аторвастатин изнесува приближно 381 l. Аторвастатин е за $\geq 98\%$ врзан за плазматските протеини.

Биотрансформација

Езетимиб

Езетимиб се метаболизира првенствено во тенкото црево и црниот дроб преку глукуронидна конјугација (реакција од фаза II) со последователна билијарна екскреција. Минимален оксидативен метаболизам (реакција од фаза I) бил забележан кај сите евалуирани видови. Езетимиб и езетимиб-глукуронид се главните соединенија добиени од лекот детектирани во плазмата, коишто сочинуваат приближно 10 до 20% и 80 до 90% од вкупниот лек во плазмата, соодветно. И езетимиб и езетимиб-глукуронид полека се елиминираат од плазмата со докази за значително ентерохепатско рециклирање. Полуживотот на езетимиб и езетимиб-глукуронид изнесува приближно 22 часа.

Аторвастатин

Аторвастатин се метаболизира преку цитохром P450 3A4 до орто- и парахидроксилирани деривати и разни производи на бета-оксидација. Покрај другите патишта, овие производи дополнително се метаболизираат преку глукуронидација. *In vitro*, инхибицијата на HMG-CoA редуктаза од страна на орто- и парахидроксилирани метаболити е еквивалентна на онаа на аторвастатин. Приближно 70% од циркулирачката инхибиторна активност за HMG-CoA редуктаза се припишува на активните метаболити.

Елиминација

Езетимиб

По перорална администрација на ^{14}C -езетимиб (20 mg) кај човечки испитаници, вкупниот езетимиб сочинува приближно 93% од вкупната радиоактивност во плазмата. Приближно 78% и 11% од администрираната радиоактивна доза биле детектирани во бечесот и урината, соодветно, во период на собирање од 10 дена. По 48 часа, немало забележливи нивоа на радиоактивност во плазмата.

Аторвастатин

Аторвастатин се елиминира првенствено во жолчката по хепатален и/или екстрахепатален метаболизам. Сепак, се чини дека лекот не подлежи на значителна ентерохепатална рецикулација. Просечниот полуживот на плазматска елиминација на аторвастатин кај луѓето е приближно 14 часа. Полуживотот на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктаза е приближно 20 до 30 часа поради придонесот на активните метаболити.



Аторвастатин е супстрат на хепаталните транспортери, транспортер на органски анионски транспортер полипептид 1В1 (OATP1В1) и 1В3 (OATP1В3). Метаболитите на аторвастатин се супстрати на OATP1В1. Аторвастатинот е исто така идентификуван како супстрат на транспортерите на ефлуksen протеин 1 (MDR1) и протеин отпорен на рак на дојка (BCRP), кој може да ја ограничи интестиналната апсорпција и билијарниот клиренс на аторвастатин.

Педијатриска популација

Езетимиб

Фармакокинетиката на езетимиб е слична кај деца ≥ 6 години и кај возрасни. Фармакокинетските податоци кај педијатриската популација < 6 -годишна возраст не се достапни. Клиничкото искуство кај педијатриски и адолесцентни пациенти вклучува пациенти со HoFH, HeFH или ситостеролемија.

Аторвастатин

Во една незаслепена, 8-неделна студија, Танер Фаза 1 (n = 15) и Танер Фаза 2 (n = 24) педијатриски пациенти (на возраст од 6-17 години) со хетерозиготна фамилијарна хиперхолестеролемија и почетен LDL-C ≥ 4 mmol/L биле третирани со таблети за цвакање од 5 или 10 mg или со филм-обложени таблети аторвастатин од 10 или 20 mg еднаш дневно, соодветно. Телесната тежина била единствената значајна коваријанта во популацискиот ФК модел на аторвастатин. Очигледниот орален клиренс на аторвастатин кај педијатриски испитаници изгледал слично како кај возрасните кога се мери алометриски според телесната тежина. Конзистентни намалувања на LDL-C и TC биле забележани во опсегот на изложености на аторвастатин и о-хидроксиаторвастатин.

Постари

Езетимиб

Плазматските концентрации на вкупниот езетимиб се приближно 2 пати повисоки кај постарите лица (≥ 65 години) отколку кај младите (18 до 45 години). Намалувањето на LDL-C и безбедносниот профил се споредливи помеѓу постарите и помладите испитаници третирани со езетимиб.

Аторвастатин

Плазматските концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити се повисоки кај здрави постари лица отколку кај млади возрасни лица, додека ефектите врз липидите биле споредливи со забележаните кај помладите популации на пациенти.

Хепатално оштетување

Езетимиб

По единечна доза на езетимиб од 10 mg, просечната AUC за вкупниот езетимиб била зголемена за приближно 1,7 пати кај пациенти со лесна хепатална инсуфициенција (Child-Pugh оценка 5 или 6), во споредба со здрави испитаници. Во една 14-дневна студија со повеќекратни дози (10 mg на ден) кај пациенти со умерена хепатална инсуфициенција (Child-Pugh оценка од 7 до 9), просечната AUC за вкупниот езетимиб била зголемена за приближно 4 пати на ден 1 и ден 14 во споредба на здрави испитаници. Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесна хепатална инсуфициенција. Поради непознатите ефекти од зголемената изложеност на езетимиб кај пациенти со умерена или тешка хепатална инсуфициенција (Child-Pugh оценка > 9), езетимиб не се препорачува кај овие пациенти (погледнете во точките 4.2 и 4.4).

Аторвастатин

Плазматските концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити се значително зголемени (приближно 16 пати за C_{max} и приближно 11 пати за AUC) кај пациенти со хронично алкохолно заболување на црниот дроб (ChildPugh B).

Ренално оштетување

Езетимиб

По единечна доза на езетимиб од 10 mg кај пациенти со тешка бубрежна болест ($n = 8$; средна $CrCl \leq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), просечната AUC за вкупниот езетимиб била зголемена за приближно 1,5 пати, во споредба со здравите испитаници ($n = 9$).

Кај еден дополнителен пациент во оваа студија (постренална трансплантација и примање на повеќе лекови, вклучително и циклоспорин) била забележана 12 пати поголема изложеност на вкупниот езетимиб.

Аторвастатин

Бубрежното заболување нема влијание врз плазматските концентрации или липидното дејство на аторвастатин и неговите активни метаболити.

Пол

Езетимиб

Плазматските концентрации на вкупниот езетимиб се малку повисоки (приближно 20%) кај жените отколку кај мажите. Намалувањето на LDL-C и безбедносниот профил се споредливи помеѓу мажите и жените коишто се лекуваат со езетимиб.

Аторвастатин

Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити кај жените се разликуваат од оние кај мажите (жени: околу 20% повисоки за C_{max} и околу 10% пониски за AUC). Овие разлики немаат клиничко значење, што резултира со непостоенење на клинички значајни разлики во липидните дејства кај мажите и жените.

SLCO1B1 полиморфизам

Аторвастатин

Хепаталното преземање на сите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, вклучително и аторвастатин, го вклучува транспортерот OATP1B1. Кај пациенти со SLCO1B1 полиморфизам постои ризик од зголемена изложеност на аторвастатин, што може да доведе до зголемен ризик од рабдомиолиза (погледнете во точка 4.4). Полиморфизмот во генот што го кодира OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) е поврзан со 2,4-кратна поголема изложеност на аторвастатин (AUC) отколку кај лицата без оваа варијанта на генотипот (c.521TT). Кај овие пациенти е можен и генетски нарушен хепатален внес на аторвастатин. Можните последици во однос на ефикасноста не се познати.

5.3 Претклинички податоци за безбедност

Езетимиб/аторвастатин

Во тримесечните студии на истовремена администрација кај стаорци и кучиња со езетимиб и аторвастатин, забележаните токсични ефекти во суштина биле оние што се типично поврзани со статините. Хистопатолошките наоди слични на статини биле ограничени на црниот дроб. Некои од токсичните дејства биле поизразени од забележаните за време на третманот со статини како монотерапија. Тоа се припишува на фармакокинетските и/или фармакодинамските интеракции по истовремена администрација.

Истовремената администрација на езетимиб и аторвастатин кај бремена стаорци покажа дека има зголемување поврзано со тестирањето производ во скелетната варијација „намалена осификација на стернебрите“ за групата третирана со висока доза (1000/108,6 mg/kg) езетимиб/аторвастатин. Тоа може да биде поврзано со забележаното намалување на телесната тежина на фетусот. Кај бремена зајаци забележана е мала инциденца на деформитети на скелетот (споеени стернебри, споеени каудални пршлени и асиметрична варијација на стернебрите).

Во серија на *in vivo* и *in vitro* анализи, езетимиб, даден сам или администриран истовремено со аторвастатин, не покажал генотоксичен потенцијал.

Езетимиб

Во студиите кај животни за хроничната токсичност на езетимиб не биле идентификувани целни органи за токсичните дејства. Кај кучињата третирани во рок од четири недели со езетимиб ($\geq 0,03$ mg/kg/ден) концентрацијата на холестерол во цистичната жолчка била зголемена за фактор од 2,5 до 3,5. Меѓутоа, во едногодишната студија кај кучиња на коишто им биле давани дози до 300 mg/kg/ден, не била забележана зголемена инциденца на холелитијаза или други хепатобилијарни дејства. Значењето на овие податоци за луѓето не е познато. Не може да се исклучи литоген ризик поврзан со терапевтската употреба на езетимиб.

Долготрајните тестови за канцерогеност на езетимиб биле негативни.

Езетимиб нема ефект врз плодноста на мажјаците или женките стаорци, ниту пак било откриено дека е тератоген кај стаорци или зајаци, ниту пак влијаел на пренаталниот или постнаталниот развој. Езетимиб ја преминува плацентарната бариера кај бремени стаорци и зајаци, што при мале повеќекратни дози од 1 000 mg/kg/ден.

Аторвастатин

Аторвастатин бил негативен за мутаген и кластоген потенцијал во серија од 4 *in vitro* тестови и 1 *in vivo* анализа. Не било откриено дека аторвастатин е канцероген кај стаорци, но високите дози кај глувците (што резултирало со 6-11 пати поголема AUC 0-24h од постигната кај луѓето при највисоката препорачана доза) довеле до хепатоцелуларни аденоми кај мажјаците и хепатоцелуларни карциноми кај женките. Постојат докази од експерименталните студии кај животни дека инхибиторите на HMG-CoA редуктаза може да влијаат на развојот на ембрионите или фетусите. Кај стаорци, зајаци и кучиња, аторвастатинот нема ефект врз плодноста и не бил тератоген, меѓутоа, при токсични дози за мајката била забележана фетална токсичност кај стаорци и зајаци. Развојот на потомството на стаорци бил одложен и постнаталното преживување било намалено за време на изложеноста на женките на високи дози на аторвастатин. Кај стаорци, постојат докази за преминување во плацентата. Кај стаорци, плазматските концентрации на аторвастатин се слични на оние во млекото. Не е познато дали аторвастатин или неговите метаболити се излучуваат во мајчино млеко.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата

калциум карбонат
хидроксипропилцелулоза
микростална целулоза
лактоза монохидрат
кроскармелоза натриум
полисорбат 80
колоидна безводна силика
магнезиум стеарат
натриум лаурил сулфат
повидон
манитол
натриум стеарил фумарат
жолт железно оксид (E172)

Филм-обвивка

хипромелоза
макрогол (E1521)
титаниум диоксид (E171)
талк (E553b)



жолт железо оксид (E172) - само за таблетите од 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg
црвен железо оксид (E172) - само за таблетите од 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg
црн железо оксид (E172) – само за таблетите од 10 mg/80 mg

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Посебни предупредувања за чување

За овој лек не се потребни посебни услови на чување во однос на температурата.
Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.

6.5 Пакување

OPA/Alu/PVC//Alu блистери кои содржат 30 филм-обложени таблети.

6.6 Посебни предупредувања за отстранување и друго ракување

Нема посебни барања за отстранување.

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Ко-Аторис 10 mg/10 mg филм-обложени таблети 11-10258/1
Ко-Аторис 10 mg/20 mg филм-обложени таблети 11-10259/1
Ко-Аторис 10 mg/40 mg филм-обложени таблети 11-10260/1
Ко-Аторис 10 mg/80 mg филм-обложени таблети 11-10261/1

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

20.08.2025

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март 2026

