

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Co-Atoris 10 mg/10 mg comprimate filmate

Co-Atoris 10 mg/20 mg comprimate filmate

Co-Atoris 10 mg/40 mg comprimate filmate

Co-Atoris 10 mg/80 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

10 mg/10 mg: Fiecare comprimat filmat conține 10 mg ezetimib și atorvastatină calcică trihidrat echivalent cu 10 mg atorvastatină.

10 mg/20 mg: Fiecare comprimat filmat conține 10 mg ezetimib și atorvastatină calcică trihidrat echivalent cu 20 mg atorvastatină.

10 mg/40 mg: Fiecare comprimat filmat conține 10 mg ezetimib și atorvastatină calcică trihidrat echivalent cu 40 mg atorvastatină.

10 mg/80 mg: Fiecare comprimat filmat conține 10 mg ezetimib și atorvastatină calcică trihidrat echivalent cu 80 mg atorvastatină.

Excipient(i) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat de 10 mg/10 mg conține 25 mg lactoză (ca monohidrat).

Fiecare comprimat filmat 10 mg/20 mg conține 51 mg lactoză (ca monohidrat).

Fiecare comprimat filmat 10 mg/40 mg conține 102 mg lactoză (ca monohidrat).

Fiecare comprimat filmat 10 mg/80 mg conține 203 mg lactoză (ca monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

10 mg/10 mg: Comprimate filmate, de culoare galben deschis, biconvexe, ovale, marcate cu A1 pe o față a comprimatului. Dimensiunea comprimatelor: aproximativ 13 mm x 6 mm.

10 mg/20 mg: Comprimate filmate portocaliu deschis, biconvexe, în formă de capsulă, marcate cu A2 pe o față a comprimatului. Dimensiunea comprimatelor: aproximativ 14 mm x 6 mm.

10 mg/40 mg: Comprimate filmate roz deschis, biconvexe, ovale, marcate cu A4 pe o față a comprimatului. Dimensiunea comprimatelor: aproximativ 17 mm x 8 mm.

10 mg/80 mg: Comprimate filmate, de culoare violet deschis, biconvexe, ovale, , marcate cu A8 pe o față a comprimatului. Dimensiunea comprimatelor: aproximativ 19 mm x 9 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenirea evenimentelor cardiovasculare

Co-Atoris este indicat pentru reducerea riscului de evenimente cardiovasculare (vezi pct 5.1) la pacienții cu boală coronariană (BC) și istoric de sindrom coronarian acut (SCA), tratați anterior cu statine sau la care se inițiază terapia asociată cu o statină.

Hipercolesterolemie

Co-Atoris este indicat ca tratament adjuvant la dietă pentru utilizare la adulții cu hipercolesterolemie primară (familială și non-familială heterozigotă) sau hiperlipidemie mixtă pentru care administrarea unui medicament combinat este adecvată.

pacienți la care nu s-a obținut control terapeutic adecvat numai cu statină
pacienți care au fost tratați deja cu o statină și ezetimib

Hipercolesterolemia familială homozigotă (HoFH)

Co-Atoris este indicat ca tratament adjuvant la dietă pentru utilizare la adulții cu HoFH. Pacienții pot primi de asemenea și tratamente adjuvante (de exemplu, lipoproteine cu densitate scăzută [LDL] prin afereză).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Hipercolesterolemie și/sau boală coronariană (cu istoric de SCA)

Pacientul trebuie să urmeze o dietă hipolipemiantă adecvată și trebuie să continue această dietă în timpul tratamentului cu Co-Atoris.

Intervalul dozelor de Co-Atoris este cuprins între 10 mg/10 mg/zi până la 10 mg/80 mg/zi. Doza obișnuită este de 10 mg/10 mg o dată pe zi. La inițierea tratamentului sau la ajustarea dozei trebuie luate în considerare nivelul colesterolului lipoproteic cu densitate scăzută (LDL-C) al pacientului, starea de risc pentru boală coronariană și răspunsul la terapia actuală de scădere a colesterolului.

Doza de Co-Atoris trebuie individualizată pe baza eficacității cunoscute a diferitelor concentrații de doză de Co-Atoris (vezi pct. 5.1, tabelul 4) și a răspunsului la tratamentul hipocolesterolemiant actual. Ajustarea dozei trebuie făcută la intervale de 4 săptămâni sau mai mult.

Hipercolesterolemia familială homozigotă

Doza de Co-Atoris la pacienții cu FH homozigotă este de 10 mg/10 mg până la 10 mg/80 mg zilnic. Co-Atoris poate fi utilizat ca adjuvant la alte tratamente hipolipemiante (de exemplu, afereză LDL) la acești pacienți sau dacă astfel de tratamente nu sunt disponibile.

Co-administrarea cu alte medicamente

Administrarea dozei de Co-Atoris trebuie să aibă loc fie ≥ 2 ore înainte, fie ≥ 4 ore după administrarea unui sechestrant al acizilor biliari.

La pacienții care iau tratament pentru hepatita C cu agenți antivirali precum elbasvir/grazoprevir concomitent cu Co-Atoris, doza de Co-Atoris nu trebuie să depășească 10 mg/20 mg/zi (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Co-Atoris la copii nu au fost stabilite (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date.

Insuficiență hepatică

Co-Atoris trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2).
Co-Atoris este contraindicat la pacienții cu boală hepatică activă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Co-Atoris este pentru administrare orală. Co-Atoris poate fi administrat ca doză unică în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Deoarece comprimatul nu are o linie de marcaj, acesta trebuie înghițit întreg și nu trebuie divizat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții prezentați la punctul 6.1.

Terapia cu Co-Atoris este contraindicată în timpul sarcinii și alăptării, precum și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate (vezi pct. 4.6).

Co-Atoris este contraindicat la pacienții cu boală hepatică activă sau creșteri persistente inexplicabile ale transaminazelor serice care depășesc de 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN).

Co-Atoris este contraindicat la pacienții tratați pentru hepatita C cu medicamente antivirale precum glecaprevir/pibrentasvir.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Miopatie/Rabdomioliză

În experiența după punerea pe piață cu ezetimib, au fost raportate cazuri de miopatie și rabdomioliză. Majoritatea pacienților care au dezvoltat rabdomioliză luau o statină concomitent cu ezetimib. Cu toate acestea, rabdomioliza a fost raportată foarte rar în cazul monoterapiei cu ezetimib și foarte rar în cazul adăugării de ezetimib la alte medicamente cunoscute pentru risc crescut de rabdomioliză.

Co-Atoris conține atorvastatină. La fel ca alți inhibitori ai HMG-CoA reductazei, atorvastatina poate, în situații rare, să afecteze musculatura scheletică și să determine mialgie, miozită și miopatie care pot evolua spre rabdomioliză, o afecțiune care poate pune viața în pericol, caracterizată prin niveluri marcat crescute ale creatin-fosfokinazei (CPK) (> 10 ori LSVN), mioglobinemie și mioglobinurie, care pot duce la insuficiență renală.

Înainte de tratament

Co-Atoris trebuie prescris cu prudență la pacienții cu factori predispozanți pentru rabdomioliză. Nivelul CPK trebuie determinat înainte de începerea tratamentului în următoarele situații:

- insuficiență renală,
- hipotiroidism,
- istoric personal sau familial de boli musculare ereditare,
- istoric anterior de toxicitate musculară cu o statină sau un fibrat,
- istoric anterior de boală hepatică și/sau dacă se consumă cantități importante de alcool,
- la vârstnici (vârsta > 70 de ani), trebuie luată în considerare necesitatea unei astfel de determinări, în funcție de prezența altor factori predispozanți pentru rabdomioliză,
- situațiile în care poate apărea o creștere a nivelurilor plasmatice, cum ar fi interacțiunile (vezi pct. 4.5) și populațiile speciale, inclusiv subpopulațiile genetice (vezi pct. 5.2).

În astfel de situații, riscul tratamentului trebuie luat în considerare în raport cu beneficiul posibil și se recomandă monitorizarea clinică.

Dacă nivelurile CPK sunt semnificativ crescute (> 5 ori LSVN) la momentul inițial, tratamentul nu trebuie început.

Determinarea creatinfosfokinazei

Creatina fosfokinază (CPK) nu trebuie determinată după exerciții fizice intense sau în prezența oricărei cauze alternative plauzibile de creștere a CPK, deoarece acest lucru face dificilă interpretarea valorii determinate. În cazul în care nivelurile CPK sunt semnificativ crescute la momentul inițial (> 5 ori LSVN), nivelurile trebuie măsurate din nou după 5-7 zile pentru a confirma rezultatele.

În timpul tratamentului

Pacienților trebuie să li se ceară să raporteze prompt durerea musculară, crampele sau slăbiciunea, în special dacă sunt însoțite de stare generală de rău sau febră, sau dacă semnele și simptomele musculare persistă după întreruperea tratamentului cu Co-Atoris.

Dacă astfel de simptome apar în timp ce un pacient primește tratament cu Co-Atoris, trebuie măsurate nivelurile de CPK ale acestuia. Dacă aceste niveluri se dovedesc a fi semnificativ crescute (> 5 ori LSVN), tratamentul trebuie întrerupt.

Dacă simptomele musculare sunt severe și provoacă disconfort zilnic, chiar dacă nivelurile CPK sunt crescute la ≤ 5 ori LSVN, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Dacă simptomele se remit și nivelurile CPK revin la normal, atunci se poate lua în considerare reluarea tratamentului cu Co-Atoris sau tratamentul cu alt medicament care conține statină utilizând cea mai mică doză și monitorizare atentă.

Co-Atoris trebuie întrerupt dacă apare creșterea semnificativă clinic a nivelurilor de CPK (> 10 ori LSVN) sau dacă rabdomioliza este diagnosticată sau suspionată.

Au fost raportate cazuri foarte rare de miopatie necrotizantă mediată imun (MNMI) în timpul sau după tratamentul cu unele statine. MNMI se caracterizează clinic prin slăbiciune musculară proximală persistentă și creatin kinază serică crescută, care persistă după întreruperea tratamentului cu statină.

Datorită componentei atorvastatină din Co-Atoris, riscul de rabdomioliză este crescut atunci când Co-Atoris este administrat concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică a atorvastatinei, cum ar fi inhibitorii puternici ai CYP3A4 sau ai proteinelor de transport (de exemplu ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol și inhibitori de protează HIV care includ ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). Riscul de miopatie poate fi de asemenea crescut și în cazul utilizării concomitente de gemfibrozil și alți derivați ai acidului fibric, antivirale pentru tratamentul hepatitei cu virus C (HVC) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), eritromicină sau niacină. Dacă este posibil, trebuie avute în vedere terapii alternative (între care nu există interacțiuni) care să înlocuiască aceste medicamente (vezi pct. 4.8).

În cazurile în care este necesară administrarea concomitentă a acestor medicamente cu Co-Atoris, trebuie analizate cu atenție beneficiul și riscul tratamentului concomitent. Atunci când pacienții primesc medicamente care cresc concentrația plasmatică a atorvastatinei, se recomandă o doză maximă mai mică de Co-Atoris. În plus, în cazul inhibitorilor puternici ai CYP3A4, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică de Co-Atoris, și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți (vezi pct. 4.5).

Atorvastatina nu trebuie administrată împreună cu forme farmaceutice cu utilizare sistemică de acid fusidic, sau timp de 7 zile după întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții la care utilizarea sistemică a acidului fusidic este considerată esențială, tratamentul cu statină trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienții care au primit acid fusidic și statine în asociere (vezi pct. 4.5). Pacientul trebuie sfătuit să solicite imediat sfatul medicului dacă prezintă orice simptome de slăbiciune, durere sau sensibilitate musculară.

Tratamentul cu statine poate fi reluat după la șapte zile de la ultima doză de acid fusidic.

În situații excepționale, când este necesară administrarea sistemică prelungită a acidului fusidic, de exemplu pentru tratamentul infecțiilor severe, necesitatea administrării concomitente a Co-Atoris și a acidului fusidic trebuie luată în considerare pentru fiecare caz în parte, și sub supraveghere medicală atentă.

Daptomicină

Au fost raportate cazuri de miopatie și/sau rabdomioliză la utilizarea de inhibitori ai HMG-CoA reductazei (de exemplu, atorvastatină și ezetimib/atorvastatină) administrați împreună cu daptomicină. Este necesară prudență la prescrierea de inhibitori ai HMG-CoA reductazei împreună cu daptomicină, deoarece fiecare medicament administrat singur poate provoca miopatie și/sau rabdomioliză. Trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu Co-Atoris la pacienții în tratament cu daptomicină, cu excepția cazului în care beneficiile administrării concomitente depășesc riscul. A se vedea informațiile de prescriere ale daptomicinei pentru informații suplimentare privind interacțiunea potențială cu inhibitorii HMG-CoA reductazei (de exemplu, atorvastatină și ezetimib/atorvastatină) și pentru recomandări suplimentare referitoare la monitorizare (vezi pct. 4.5.).

Miastenia gravis și miastenia oculară

În puține cazuri, s-a raportat că statinele induc de novo sau agravează miastenia gravis sau miastenia oculară preexistentă (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu Co-Atoris trebuie întrerupt în caz de agravare a simptomelor. Au fost raportate recăderi la reluarea tratamentului cu aceeași statină sau cu una diferită.

Enzime hepatice

În studiile controlate cu administrare concomitentă la pacienții care primesc ezetimib și atorvastatină, au fost observate creșteri consecutive ale transaminazelor (≥ 3 ori limita superioară a valorilor normale [LSVN]) (vezi pct. 4.8).

Testele funcției hepatice trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea. Pacienții care dezvoltă orice fel de semne sau simptome sugestive pentru afectare hepatică trebuie să efectueze teste ale funcției hepatice. Pacienții la care apar niveluri crescute ale transaminazelor trebuie monitorizați până la remiterea modificărilor. În cazul în care persistă o creștere a transaminazelor mai mare de 3 ori LSVN, se recomandă scăderea dozei sau oprirea tratamentului cu Co-Atoris.

Co-Atoris trebuie utilizat cu prudență la pacienții care consumă cantități importante de alcool și/sau prezintă istoric de boală hepatică.

Insuficiență hepatică

Datorită efectelor necunoscute ale expunerii crescute la ezetimib la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, Co-Atoris nu este recomandat (vezi pct. 5.2).

Fibrați

Siguranța și eficacitatea ezetimib administrat împreună cu fibrați nu au fost stabilite; prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă de Co-Atoris și fibrați (vezi pct. 4.5).

Ciclosporină

Trebuie manifestată prudență la inițierea tratamentului cu Co-Atoris în contextul administrării de ciclosporină. Concentrațiile de ciclosporină trebuie monitorizate la pacienții care primesc Co-Atoris și ciclosporină (vezi pct. 4.5).

Anticoagulante

Dacă Co-Atoris este adăugat la warfarină, alt anticoagulant cumarinic, sau fluindionă, raportul internațional normalizat (INR) trebuie monitorizat corespunzător (vezi pct. 4.5).

Prevenirea accidentului vascular cerebral prin reducerea agresivă a nivelului de colesterol (SPARCL)

Într-o analiză post-hoc a subtipurilor de accident vascular cerebral la pacienții fără boală coronariană (BC) care au suferit recent un accident vascular cerebral sau un atac ischemic tranzitoriu (AIT), s-a constatat o incidență mai mare a accidentului vascular cerebral hemoragic la pacienții la care s-a inițiat tratamentul cu atorvastatină 80 mg comparativ cu placebo. Riscul crescut a fost observat în special la

pacienții cu accident vascular cerebral hemoragic sau infarct lacunar anterior la intrarea în studiu. Pentru pacienții cu accident vascular cerebral hemoragic sau infarct lacunar anterior, stabilirea unui echilibrul între riscurile și beneficiile atorvastatinei 80 mg este incertă, iar riscul potențial de accident vascular cerebral hemoragic trebuie evaluat cu atenție înainte de inițierea tratamentului (vezi pct. 5.1).

Boala pulmonară interstițială

Au fost raportate cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială la administrarea unor statine, în special în cazul tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.8). Simptomele pot include dispnee, tuse neproductivă și deteriorarea stării generale de sănătate (oboseală, scădere în greutate și febră). Dacă se suspectează că un pacient a dezvoltat boală pulmonară interstițială, terapia cu statine trebuie întreruptă.

Diabetul zaharat

Unele dovezi sugerează că statinele ca și clasă terapeutică cresc glicemia, și la unii pacienți cu risc crescut de diabet în viitor pot produce un nivel de hiperglicemie la care este adecvată îngrijirea specifică pentru diabetul zaharat. Cu toate acestea, acest risc este contrabalansat prin scăderea riscului vascular cu statine și, prin urmare, nu ar trebui să fie un motiv de întrerupere a tratamentului cu statine. Pacienții la risc (glicemie a jeun de 5,6 până la 6,9 mg/dl, IMC > 30 kg/m², trigliceride crescute, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați atât clinic cât și biochimic în conformitate cu recomandările din ghidurile clinice de tratament naționale.

Excipienți

Co-Atoris conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament. Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză și este practic „fără sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Mecanisme multiple pot contribui la interacțiunile potențiale cu inhibitorii HMG CoA reductazei. Medicamentele sau medicamentele pe bază de plante care inhibă anumite enzime (de exemplu, CYP3A4) și/sau căi de transport (de exemplu, OATP1B) pot crește concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și pot conduce la un risc crescut de miopatie/rabdomioliză.

A se vedea informațiile de prescriere ale tuturor medicamentelor utilizate concomitent pentru a obține informații suplimentare despre potențialele interacțiuni ale acestora cu atorvastatină și/sau despre potențialul de alterare a enzimelor sau a transportorului și posibile ajustări ale dozei și schemelor de tratament.

Interacțiuni farmacodinamice

Atorvastatina este metabolizată de citocromul P450 3A4 (CYP3A4) și este un substrat al transportatorilor hepatici, transportorul polipeptidelor de transport al anionilor organici 1B1 (OATP1B1) și 1B3 (OATP1B3). Metaboliții atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1. Atorvastatina este, de asemenea, identificată ca substrat al proteinei de rezistență multidrog 1 (MDR1) și al proteinei de rezistență la cancerul de sân (BCRP), care pot limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei (vezi pct. 5.2). Administrarea concomitentă de medicamente care sunt inhibitori ai CYP3A4 sau ai proteinelor de transport poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale atorvastatină și la creșterea riscului de miopatie. Riscul ar putea fi, de asemenea, crescut la administrarea concomitentă a Co-Atoris cu alte medicamente care au potențial de a induce miopatie, cum ar fi derivații acidului fibric și ezetimib (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

Co-Atoris

Nu a fost observată nicio interacțiune farmacocinetică semnificativă clinic când ezetimib a fost administrat concomitent cu atorvastatină.

Efecte ale altor medicamente asupra Co-Atoris

Ezetimib

Antiacide: Administrarea concomitentă de antiacide a scăzut rata de absorbție a ezetimib, dar nu a avut niciun efect asupra biodisponibilității ezetimib. Această scădere a ratei de absorbție nu este considerată semnificativă clinic.

Colestiramină: Administrarea concomitentă de colestiramină a scăzut aria medie de sub curbă (ASC) a ezetimib total (ezetimib + ezetimib-glucuronidă) cu aproximativ 55%. Scăderea incrementală a colesterolului lipoproteic cu densitate mică (LDL-C) datorită adăugării Co-Atoris la colestiramină poate fi diminuată în urma acestei interacțiuni (vezi pct. 4.2).

Ciclosporină: Într-un studiu efectuat la opt pacienți după transplant renal cu clearance al creatininei > 50 ml/min aflați pe o doză stabilă de ciclosporină, o doză unică de 10 mg de ezetimib a determinat o creștere de 3,4 ori (interval între 2,3 până la 7,9 ori) a ASC medie pentru ezetimib total comparativ cu o populație de control sănătoasă, care primea doar ezetimib, dintr-un alt studiu (n = 17). Într-un alt studiu, un pacient cu transplant renal cu insuficiență renală severă care primea ciclosporină și mai multe alte medicamente a demonstrat o expunere de 12 ori mai mare la ezetimib total comparativ cu pacienți din grupul de control concomitent care primeau doar ezetimib. Într-un studiu crossover cu două perioade efectuat la doisprezece subiecți sănătoși, administrarea zilnică a 20 mg ezetimib timp de 8 zile împreună cu o doză unică de 100 mg de ciclosporină în ziua 7 a determinat o creștere medie cu 15% a ASC pentru ciclosporină (interval de la o scădere de 10% la o creștere de 51%) comparativ cu o doză unică de 100 mg de ciclosporină luată singură. Nu a fost efectuat un studiu controlat privind efectul ezetimib administrat concomitent asupra expunerii la ciclosporină la pacienții cu transplant renal. Trebuie manifestată prudență la inițierea tratamentului cu Co-Atoris în contextul administrării ciclosporinei. Concentrațiile de ciclosporină trebuie monitorizate la pacienții care primesc Co-Atoris și ciclosporină (vezi pct. 4.4).

Fibrați: Administrarea concomitentă de fenofibrat sau gemfibrozil a crescut concentrațiile totale de ezetimib de aproximativ 1,5 și respectiv 1,7 ori. Deși aceste creșteri nu sunt considerate semnificative clinic, administrarea concomitentă de Co-Atoris cu fibrați nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Atorvastatină

Inhibitori ai CYP3A4: S-a demonstrat că inhibitorii puternici ai CYP3A4 determină creșterea marcată a concentrațiilor de atorvastatină (vezi Tabelul 1 și informațiile specifice de mai jos). Administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, unele antivirale utilizate în tratamentul HVC (de exemplu elbasvir/grazoprevir) și inhibitorii de protează HIV, care includ ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir etc.) trebuie evitați dacă este posibil. În cazurile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu Co-Atoris nu poate fi evitată, trebuie luate în considerare doze inițiale și maxime mai mici de Co-Atoris, și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a pacientului (vezi Tabelul 1).

Inhibitorii moderați ai CYP3A4 (de exemplu eritromicină, diltiazem, verapamil și fluconazol) pot crește concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei (vezi Tabelul 1). A fost observat un risc crescut de miopatie la utilizarea eritromicinei în asociere cu statine. Nu au fost efectuate studii de interacțiune care să evalueze efectele amiodaronei sau verapamilului asupra atorvastatinei. Este cunoscut că atât amiodarona cât și verapamilul inhibă activitatea CYP3A4 iar administrarea concomitentă cu Co-Atoris poate duce la creșterea expunerii la atorvastatină. Prin urmare, trebuie luată în considerare reducerea dozei maxime de Co-Atoris, și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a pacientului la utilizarea în asociere cu inhibitori moderați ai CYP3A4. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată după inițierea sau după ajustarea dozei de inhibitor.

Inhibitori ai proteinei rezistenței la tratament în cancerul de sân (BCRP): Administrarea concomitentă de medicamente care sunt inhibitori ai BCRP (de exemplu, elbasvir și grazoprevir) poate duce la

creșterea concentrațiilor plasmatice ale atorvastatinei și un risc crescut de miopatie; prin urmare, trebuie luată în considerare ajustarea dozei de atorvastatină în funcție de doza prescrisă.

Administrarea concomitentă de elbasvir și grazoprevir cu atorvastatină crește concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei de 1,9 ori (vezi Tabelul 1); prin urmare, doza de Co-Atoris nu trebuie să depășească 10 mg/20 mg pe zi la pacienții care primesc concomitent medicamente care conțin elbasvir sau grazoprevir (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Inductori ai citocromului P450 3A4: Administrarea concomitentă de atorvastatină cu inductori ai citocromului P450 3A4 (de exemplu efavirenz, rifampicină, sunătoare) poate duce la reduceri variabile ale concentrațiilor plasmatice ale atorvastatinei. Datorită mecanismului dublu de interacțiune al rifampicinei, (inducerea citocromului P450 3A4 și inhibarea transportorului de absorbție hepatocitar OATP1B1), se recomandă administrarea simultană a Co-Atoris cu rifampicină, deoarece administrarea întârziată de atorvastatină după administrarea de rifampicină a fost asociată cu o reducere semnificativă a concentrațiilor plasmatice de atorvastatină. Efectul rifampicinei asupra concentrațiilor de atorvastatină în hepatocite este, totuși, necunoscut și dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru eficacitate.

Inhibitori de transport: Inhibitorii proteinelor de transport (de exemplu ciclosporina) pot crește expunerea sistemică la atorvastatină (vezi Tabelul 1). Efectul inhibării transportatorilor hepatici de absorbție asupra concentrațiilor de atorvastatină în hepatocite nu este cunoscut. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă reducerea dozei de Co-Atoris și monitorizarea clinică pentru eficacitate (vezi Tabelul 1).

Gemfibrozil / derivați ai acidului fibric: Utilizarea fibraților singuri este ocazional asociată cu evenimente musculare, care includ rabdomioliză. Riscul acestor evenimente poate fi crescut în caz de utilizare concomitentă a derivaților acidului fibric și atorvastatină.

Ezetimib: Utilizarea ezetimib în monoterapie este asociată cu evenimente la nivel muscular, care includ rabdomioliză. Prin urmare, riscul acestor evenimente poate fi crescut la utilizarea concomitentă a ezetimib cu atorvastatină. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți.

Colestipol: Concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi au fost mai scăzute (cu aproximativ 25%) atunci când colestipolul a fost administrat concomitent cu atorvastatină. Cu toate acestea, efectele asupra lipidelor au fost mai mari atunci când atorvastatină și colestipolul au fost administrate împreună decât atunci când oricare dintre cele două medicamente a fost administrat singur.

Acid fusidic: Riscul de miopatie, care include rabdomioliză, poate fi crescut prin administrarea concomitentă de acid fusidic sistemic împreună cu statine. Mecanismul acestei interacțiuni (dacă este farmacodinamic sau farmacocinetic, sau ambele) este încă necunoscut. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (include unele decese) la pacienții care au primit această asocieră. Dacă este necesar tratamentul sistemic cu acid fusidic, tratamentul cu atorvastatină trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. De asemenea, vezi pct. 4.4.

Colchicină: Deși nu au fost efectuate studii de interacțiune cu atorvastatină și colchicină, au fost raportate cazuri de miopatie cu atorvastatină administrată împreună cu colchicină, și trebuie prudentă atunci când se prescrie atorvastatină cu colchicină.

Daptomicin: Riscul de miopatie și/sau rabdomioliză poate fi crescut prin administrarea concomitentă de inhibitori ai HMG-CoA reductazei și daptomicină. Trebuie luată în considerare oprirea temporară a tratamentului cu Co-Atoris la pacienții care iau daptomicină, cu excepția cazului în care beneficiile administrării concomitente depășesc riscul (vezi pct. 4.4).

Boceprevir: Expunerea la atorvastatină a fost crescută la administrarea împreună cu boceprevir. Atunci când este necesară administrarea concomitentă cu Co-Atoris trebuie luată în considerare utilizarea celei mai mici doze posibile de Co-Atoris, cu titrare până la efectul clinic dorit și monitorizare simultană a siguranței, fără a depăși doza zilnică de 10 mg/20 mg. La pacienții care iau în prezent

Co-Atoris, doza de Co-Atoris nu trebuie să depășească o doză zilnică de 10 mg/20 mg în timpul administrării împreună cu boceprevir.

Efecte ale Co-Atoris asupra farmacocineticii altor medicamente

Ezetimib

În studiile preclinice s-a demonstrat că ezetimib nu induce activitatea enzimelor citocromului P450 care metabolizează medicamentele. Nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic între ezetimib și medicamentele cunoscute a fi metabolizate în citocromii P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 și 3A4, sau N-acetiltransferază.

Anticoagulante: Administrarea concomitentă de ezetimib (10 mg o dată pe zi) nu a avut niciun efect semnificativ asupra biodisponibilității warfarinei și timpului de protrombină într-un studiu efectuat pe doisprezece bărbați adulți sănătoși. Cu toate acestea, au existat raportări după punerea pe piață privind creșterea raportului internațional normalizat (INR) la pacienții la care s-a adăugat ezetimib la tratamentul cu warfarină sau fluindionă. Dacă Co-Atoris este adăugat la warfarină, alt anticoagulant cumarinic sau fluindionă, INR trebuie monitorizat adecvat (vezi pct. 4.4).

Atorvastatină

Digoxin: la administrarea concomitentă de doze multiple de digoxin și 10 mg atorvastatină, concentrațiile de digoxin la starea de echilibru au crescut ușor. Pacienții care iau digoxin trebuie monitorizați corespunzător.

Contraceptive orale: Administrarea concomitentă de atorvastatină cu un contraceptiv oral a produs creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale norethisteronă și etinilestradiol.

Warfarină: Într-un studiu clinic efectuat la pacienți care primeau tratament cronic cu warfarină, administrarea concomitentă de atorvastatină 80 mg zilnic cu warfarină a determinat o scădere mică cu aproximativ 1,7 secunde a timpului de protrombină în primele 4 zile de administrare, care a revenit la normal în 15 zile de tratament cu atorvastatină. Deși au fost raportate numai foarte rar cazuri de interacțiuni anticoagulante semnificative clinic, timpul de protrombină trebuie determinat înainte de începerea tratamentului cu Co-Atoris la pacienții care iau anticoagulante cumarinice, și suficient de frecvent în timpul tratamentului precoce pentru a avea certitudinea că nu apare nicio modificare semnificativă a timpului de protrombină. Odată ce a fost documentat un timp de protrombină stabil, timpul de protrombină poate fi monitorizat la intervalele recomandate de obicei pentru pacienții care iau anticoagulante cumarinice. Dacă doza de Co-Atoris este modificată sau administrarea întreruptă, trebuie repetată aceeași procedură. Terapia cu atorvastatină nu a fost asociată cu sângerare sau modificarea timpului de protrombină la pacienții care nu iau anticoagulante.

Tabelul 1. Efectul administrării concomitente a medicamentelor asupra farmacocineticii atorvastatinei

Medicamentul administrat împreună și regimul de dozare	Atorvastatină		Co-Atoris
	Doza (mg)	Modificarea ASC ^{&}	Recomandare clinică [#]
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 zile (zilele 14-21)	40 mg în ziua 1, 10 mg în ziua 20	↑ de 9,4-ori	În cazurile în care este necesară administrarea concomitentă cu Co-Atoris nu depășiți 10 mg/10 mg Co-Atoris zilnic. Se recomandă

Medicamentul administrat împreună și regimul de dozare	Atorvastatină		Co-Atoris
	Doza (mg)	Modificarea ASC ^{&}	Recomandare clinică [#]
Ciclosporină 5.2 mg/kg/dzi, doză stabilă	10 mg OD pentru 28 de zile	↑ de 8,7-ori	monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 zile	20 mg OD pentru 4 zile	↑ de 5,9-ori	În cazurile în care este necesară administrarea concomitentă cu Co-Atoris, se recomandă doze de întreținere mai mici de Co-Atoris. La doze de Co-Atoris care depășesc 10 mg/20 mg, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Claritromicină 500 mg BID, 9 zile	80 mg OD pentru 8 zile	↑ de 4,4-ori	
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir 300 mg BID din zilele 5-7, crescut la 400 mg BID în ziua 8), zilele 5-18, 30 min după administrarea atorvastatinei	40 mg OD pentru 4 zile	↑ de 3,9-ori	
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 zile	10 mg OD pentru 4 zile	↑ de 3,3-ori	În cazurile în care este necesară administrarea concomitentă cu Co-Atoris, se recomandă doze de întreținere mai mici de Co-Atoris. La doze de Co-Atoris care depășesc 10 mg/40 mg, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Itraconazol 200 mg OD, 4 zile	40 mg SD	↑ de 3,3-ori	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 zile	10 mg OD pentru 4 zile	↑ de 2,5-ori	
Fosamprenavir 1 400 mg BID, 14 zile	10 mg OD pentru 4 zile	↑ de 2,3-ori	
Nelfinavir 1 250 mg BID, 14 zile	10 mg OD pentru 28 de zile	↑ de 1,7-ori [^]	Nicio recomandare specifică.
Suc de grapefruit, 240 ml OD*	40 mg SD	↑ 37%	Nu se recomandă consumul concomitent de cantități mari de suc de grapefruit și Co-Atoris.

Medicamentul administrat împreună și regimul de dozare	Atorvastatină		Co-Atoris
	Doza (mg)	Modificarea ASC ^{&}	Recomandare clinică [#]
Diltiazem 240 mg OD, 28 zile	40 mg SD	↑ 51%	După inițierea sau după ajustarea dozei de diltiazem, se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți.
Eritromicină 500 mg QID, 7 zile	10 mg SD	↑ 33%^	Se recomandă scăderea dozei maxime și monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Amlodipină 10 mg, doză unică	80 mg SD	↑ 18%	Nici o recomandare specifică.
Cimetidină 300 mg QID, 2 săptămâni	10 mg OD pentru 4 săptămâni	↓ mai puțin de 1%^	Nici o recomandare specifică.
Suspensie antiacidă de hidroxid de magneziu și aluminiu, 30 ml QID, 2 săptămâni	10 mg OD pentru 4 săptămâni	↓ 35%^	Nici o recomandare specifică.
Efavirenz 600 mg OD, 14 zile	10 mg pentru 3 zile	↓ 41%	Nici o recomandare specifică.
Rifampicină 600 mg OD, 7 zile (coadministrat)	40 mg SD	↑ 30%	Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă administrarea concomitentă a cu rifampicină, cu monitorizare clinică.
Rifampicină 600 mg OD, 5 zile (doze separate)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 zile	40 mg SD	↑ 35%	Nu se recomandă.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 zile	40 mg SD	↑ 3%	Nu se recomandă.
Boceprevir 800 mg TID, 7 zile	40 mg SD	↑ de 2,3-ori	Se recomandă o doză inițială mai mică și monitorizarea clinică a acestor pacienți. Doza de Co-Atoris nu trebuie să depășească o doză zilnică de 10 mg/20 mg în timpul coadministrării cu boceprevir.

Medicamentul administrat împreună și regimul de dozare	Atorvastatină		Co-Atoris
	Doza (mg)	Modificarea ASC ^{&}	Recomandare clinică [#]
Elbasvir 50 mg OD/Grazoprevir 200 mg OD, 13 zile	10 mg SD	↑ de 1,94-ori	Doza de Co-Atoris nu trebuie să depășească o doză zilnică de 10 mg/20 mg în timpul coadministrării cu produse care conțin elbasvir sau grazoprevir.
Glecaprevir 400 mg OD/Pibrentasvir 120 mg OD, zile	10 mg OD pentru 7 zile	↑ de 8,3-ori	Administrarea concomitentă cu produse care conțin glecaprevir sau pibrentasvir este contraindicată (vezi pct. 4.3).

[&] Datele indicate ca modificare de x-ori reprezintă un raport simplu între co-administrare și atorvastatină în monoterapie (de exemplu, 1 ori = nicio modificare). Datele indicate ca % modificare reprezintă diferența procentuală în raport cu atorvastatină în monoterapie (de exemplu, 0% = nicio modificare)

[#] A se vedea secțiunile 4.4 și 4.5 pentru semnificația clinică

^{*} Conține unul sau mai multe componente care inhibă CYP3A4 și poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate prin CYP3A4. Ingestia unui pahar de 240 ml de suc de grapefruit a determinat, de asemenea, o scădere a ASC de 20,4% pentru metabolitul ortohidroxilat activ. Cantitățile mari de suc de grapefruit (peste 1,2 l zilnic timp de 5 zile) au crescut ASC ale atorvastatină de 2,5 ori și ASC a metabolitului activ (atorvastatină și metaboliți)

[^] Activitatea echivalentă totală a atorvastatină

Creșterea este indicată ca „↑”, scăderea ca „↓”

OD = o dată pe zi; SD = doză unică; BID = de două ori pe zi; TID = de trei ori pe zi; QID = de patru ori pe zi

Tabelul 2. Efectul atorvastatinei asupra farmacocineticii medicamentelor administrate concomitent

Atorvastatină și schema de tratament (doze)	Medicament cu administrare concomitentă		Co-Atoris
	Medicament (mg)	Schimbarea dozei în AUC ^{&}	Recomandare clinică
80 mg OD pentru 10 zile	Digoxin 0.25 mg OD, 20 zile	↑ 15%	Pacienții care iau digoxin trebuie monitorizați corespunzător.
40 mg OD pentru 22 zile	Contraceptive orale OD, 2 luni -noretisteronă 1 mg -etinilestradiol 35 micrograme	↑ 28% ↑ 19%	Nici o recomandare specifică.
80 mg OD pentru 15 zile	* Fenazonă, 600 mg SD	↑ 3%	Nici o recomandare specifică.
10 mg OD pentru 4 zile	Fosamprenavir 1 400 mg BID, 14 zile	↓ 27%	Nici o recomandare specifică.

[&] Datele indicate ca % modificarea reprezintă diferența procentuală în raport cu atorvastatină singur (de exemplu, 0% = nicio modificare)

^{*} Administrarea concomitentă a mai multor doze de atorvastatină și fenazonă a arătat un efect mic sau deloc detectabil în clearance-ul fenazonei

Creșterea este indicată ca “↑”, scăderea ca “↓”

OD = o dată pe zi; SD = doză unică; BID = de două ori pe zi

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului (vezi pct. 4.3).

Sarcina

Ateroscleroza este un proces cronic, și în mod obișnuit întreruperea tratamentului cu medicamente hipolipemice în timpul sarcinii ar trebui să aibă un impact redus asupra riscului pe termen lung asociat cu hipercolesterolemia primară.

Co-Atoris

Co-Atoris este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea Co-Atoris în timpul sarcinii. Co-Atoris nu trebuie utilizat la femeile gravide, la femeile care încearcă să rămână gravide sau suspectează că sunt gravide. Tratamentul cu Co-Atoris trebuie oprit pe durata sarcinii sau până când se stabilește că femeia nu este gravidă (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină la femelele de șobolan gestante a indicat o creștere legată de articolul de testare a variației scheletului „osificare redusă a sternelor” în grupul cu doză mare de ezetimib/atorvastatină. Aceasta poate fi legată de scăderea observată a greutății corporale fetale. La femelele de iepure gestante s-a observat o incidență scăzută a deformărilor scheletului (sternbrae fuzionate, vertebre caudale fuzionate și variația asimetrică a sternelor).

Atorvastatină

Siguranța la femeile gravide nu a fost stabilită. Nu au fost efectuate studii clinice controlate cu atorvastatină la femeile gravide. Au fost raportate cazuri rare de anomalii congenitale în urma expunerii intrauterine la inhibitori ai HMG-CoA reductazei. Studiile la animale au evidențiat toxicitate pentru reproducere (vezi pct. 5.3). Tratamentul matern cu atorvastatină poate reduce nivelurile fetale de mevalonat care este un precursor al biosintezei colesterolului.

Ezetimib

Nu sunt disponibile date clinice privind utilizarea ezetimib în timpul sarcinii. Studiile la animale privind utilizarea ezetimib în monoterapie nu au evidențiat efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Co-Atoris este contraindicat în timpul alăptării. Din cauza potențialului de reacții adverse grave, femeile care iau Co-Atoris nu trebuie să își alăpteze sugarii. Studiile pe șobolani au arătat că ezetimib este secretat în laptele matern. La șobolani, concentrațiile plasmatice de atorvastatină și ale metaboliților săi activi sunt similare cu cele din lapte. Nu se cunoaște dacă componentele active ale Co-Atoris sunt secretate în laptele matern uman (vezi pct. 4.3).

Fertilitate

Nu au fost efectuate studii de fertilitate cu Co-Atoris.

Atorvastatină

În studiile pe animale, atorvastatina nu a avut niciun efect asupra fertilității la masculi sau femele.

Ezetimib

Ezetimib nu a avut niciun efect asupra fertilității șobolanilor masculi sau femele.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Co-Atoris are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, dacă conduceți vehicule sau folosiți utilaje, trebuie să luați în considerare faptul că a fost raportată amețală.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Ezetimib/atorvastatină (sau administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină echivalent cu Ezetimib/atorvastatină) a fost evaluată pentru siguranță la peste 2 400 de pacienți în 7 studii clinice.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse observate în studiile clinice cu Ezetimib/atorvastatină (sau administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină echivalent cu Ezetimib/atorvastatină) sau ezetimib sau atorvastatină sau raportate în urma utilizării după punerea pe piață cu Ezetimib/atorvastatină sau ezetimib sau atorvastatină sunt enumerate în Tabelul 3. Aceste reacții sunt prezentate pe clase de organe de sistem și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); și cu frecvență necunoscută (nu pot fi estimate din datele disponibile).

Tabelul 3. Reacții adverse

System organ class Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	
Mai puțin frecvente	gripă
Cu frecvență necunoscută	nazofaringită
Tulburări ale sistemului sanguin și limfatic	
Cu frecvență necunoscută	trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Cu frecvență necunoscută	hipersensibilitate, include anafilaxie, angioedem, erupție cutanată și urticarie
Tulburări ale metabolismului și ale nutriției	
Cu frecvență necunoscută	scăderea apetitului; anorexie; hiperglicemie; hipoglicemie
Tulburări psihiatrice	
Mai puțin frecvente	depresie; insomnie; tulburări de somn
Cu frecvență necunoscută	coșmaruri
Tulburări ale sistemului nervos	
Mai puțin frecvente	amețală; disgeuzie; cefalee; paretezii
Cu frecvență necunoscută	hipoestezie; amnezie; neuropatie periferică; miastenia gravis
Tulburări oculare	
Cu frecvență necunoscută	vedere încețoșată; tulburări de vedere; miastenie oculară
Tulburări ale urechii și labirintului	
Cu frecvență necunoscută	tinitus; pierdere a auzului
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	bradicardie sinusală
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente	bufeuri
Cu frecvență necunoscută	hipertensiune arterială

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	dispnee
Cu frecvență necunoscută	tuse; durere faringolaringiană; epistaxis
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	diaree
Mai puțin frecvente	disconfort abdominal; distensie abdominală; durere abdominală; durere abdominală inferioară; durere abdominală superioară; constipație; dispepsie; flatulență; tranzit intestinal accelerat; gastrită; greață; disconfort gastric
Cu frecvență necunoscută	pancreatită; boală de reflux gastroesofagian; eructație; vărsături; xerostomie
Tulburări hepatobiliare	
Cu frecvență necunoscută	hepatită; colelitiază; colecistită; colestază; insuficiență hepatică letală și non-letală
Tulburări ale pielii și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	acnee; urticarie
Cu frecvență necunoscută	alopecie; erupții cutanate; prurit; eritem multiform; edem angioneurotic; dermatită buloasă care include eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	mialgie
Mai puțin frecvente	artralgie; dursalgie; oboseală musculară; spasme musculare; slăbiciune musculară; durere la nivelul extremităților
Cu frecvență necunoscută	miopatie/ rabdomioliză; ruptură musculară; tendinopatie, uneori complicată de ruptură; cervicalgie; edem articular; miozită; sindrom asemănător lupusului; miopatie necrotizantă mediată imun (vezi pct. 4.4)
Tulburări ale sistemului reproducător și ale sânilor	
Cu frecvență necunoscută	ginecomastie
Tulburări generale și condiții ale locului de administrare	
Mai puțin frecvente	astenție; oboseală; stare generală de rău; edem
Cu frecvență necunoscută	durere toracică; durere; edem periferic; febră
Investigații	
Mai puțin frecvente	ALT și / sau AST crescute; fosfatază alcalină crescută; creatinfosfokinază crescută în sânge (CPK); gamma-glutamyltransferază crescută; enzimă hepatică crescută; test al funcției hepatice anormal; greutate crescută
Cu frecvență necunoscută	leucocite prezente în urină

Valori de laborator

În studiile clinice controlate, incidența creșterilor semnificative clinic ale transaminazelor serice (ALT și/sau AST $\geq 3 \times$ LSVN, consecutive) a fost de 0,6% pentru pacienții tratați cu Ezetimib/atorvastatină. Aceste creșteri au fost în general asimptomatice, nu au fost asociate cu colestază, și au revenit la valorile inițiale în mod spontan sau după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru unele statine:
disfuncție sexuală

în mod excepțional cazuri de boală pulmonară interstițială, în special în tratamentul îndelungat (vezi pct. 4.4)
diabet zaharat: frecvența va depinde de prezența sau absența factorilor de risc (glicemie a jeun $\geq$ 5,6 mg/dl, IMC $>$ 30 kg/m², trigliceride crescute, istoric de hipertensiune arterială).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Co-Atoris

În cazul unui supradozaj, trebuie utilizate măsuri simptomatice și de susținere. Trebuie efectuate teste ale funcției hepatice și trebuie monitorizate nivelurile serice ale CPK.

Ezetimib

În studiile clinice, administrarea de ezetimib 50 mg/zi la 15 subiecți sănătoși timp de până la 14 zile, sau 40 mg/zi la 18 pacienți cu hiperlipidemie primară timp de până la 56 de zile, a fost în general bine tolerată. Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj; majoritatea nu au fost asociate cu experiențe adverse. Experiențele adverse raportate nu au fost grave. La animale, nu s-a observat toxicitate după administrarea unor doze orale unice de 5 000 mg/kg corp de ezetimib la șobolani și șoareci și 3 000 mg/kg corp la câini.

Atorvastatină

Datorită legării extensive a atorvastatinei de proteinele plasmatice nu este de așteptat ca hemodializa să crească semnificativ clearance-ul atorvastatinei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente ce modifică concentrațiile lipidelor, combinații de medicamente ce modifică concentrațiile lipidelor, codul ATC: C10BA05.

Ezetimib/atorvastatină este un medicament hipolipemiant care inhibă selectiv absorbția intestinală a colesterolului și a sterolilor vegetali înrudiți și inhibă sinteza endogenă de colesterol.

Mecanism de acțiune

Ezetimib/atorvastatină

Colesterolul plasmatic provine din absorbția intestinală și sinteza endogenă. Ezetimib/atorvastatină conține ezetimib și atorvastatină, doi compuși hipolipemianți cu mecanisme de acțiune complementare. Ezetimib/atorvastatină reduce colesterolul total (C total), LDL-C, apolipoproteina B (Apo B), trigliceridele (TG) și colesterolul lipoproteic fără densitate înaltă (non-HDL-C) crescute și crește colesterolul lipoproteic cu densitate înaltă (HDL-C) prin inhibarea dublă a absorbției și sintezei colesterolului.

Ezetimib

Ezetimib inhibă absorbția intestinală a colesterolului. Ezetimib este activ pe cale orală și are un mecanism de acțiune care diferă de alte clase de compuși care reduc colesterolul (de exemplu, statine, secheștrani ai acizilor biliari [rezine], derivați ai acidului fibric și stanoli vegetali). Ținta moleculară a ezetimib este transportorul de steroli, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), care este responsabil pentru absorbția intestinală a colesterolului și a fitosterolilor.

Ezetimib se localizează la marginea în perie a intestinului subțire și inhibă absorbția colesterolului, ducând la o scădere a transportului de colesterol intestinal către ficat; statinele reduc sinteza colesterolului în ficat și împreună aceste mecanisme distincte asigură o reducere complementară a colesterolului. Într-un studiu clinic de 2 săptămâni la 18 pacienți hipercolesterolemici ezetimib a inhibat absorbția intestinală a colesterolului cu 54%, comparativ cu placebo.

A fost efectuată o serie de studii preclinice pentru a determina selectivitatea ezetimib pentru inhibarea absorbției colesterolului. Ezetimib a inhibat absorbția [¹⁴C]-colesterolului fără niciun efect asupra absorbției trigliceridelor, acizilor grași, acizilor biliari, progesteronului, etinilestradiolului sau vitaminelor liposolubile A și D.

Atorvastatină

Atorvastatina este un inhibitor selectiv competitiv al HMG-CoA reductazei, enzima responsabilă de limitarea ratei de conversie a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzimei A la mevalonat, precursor al sterolilor, care includ colesterolul. Trigliceridele și colesterolul din ficat sunt încorporate în lipoproteine cu densitate foarte scăzută (VLDL) și eliberate în plasmă pentru a fi eliberate în țesuturile periferice. Lipoproteinele cu densitate scăzută (LDL) se formează din VLDL și sunt catabolizate în principal prin intermediul receptorului cu afinitate crescută pentru LDL (receptorul LDL).

Atorvastatina scade colesterolul plasmatic și lipoproteinele serice prin inhibarea HMG-CoA reductazei și ulterior biosinteza colesterolului în ficat, și crește numărul de receptori hepatici pentru LDL la suprafața celulelor, pentru creșterea absorbției și catabolismului LDL.

Atorvastatina reduce producția de LDL și numărul de particule LDL. Atorvastatină produce o creștere profundă și susținută a activității receptorilor LDL, cuplată cu o modificare benefică a calității particulelor LDL circulante. Atorvastatină este eficientă în reducerea LDL-C la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă, o populație care nu a răspuns de obicei la medicamentele hipolipemice.

S-a demonstrat că atorvastatina reduce concentrațiile colesterolului total (30% - 46%), a LDL-colesterolului (41% - 61%), apolipoproteinei B (34% - 50%) și trigliceridelor (14% - 33%), producând în același timp creșteri variabile ale HDL-colesterolului și apolipoproteinei A1, într-un studiu doză-răspuns. Aceste rezultate sunt prezente și la pacienții cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, forme nonfamiliale de hipercolesterolemie și hiperlipidemie mixtă, inclusiv la pacienții cu diabet zaharat noninsulino-dependent.

Eficacitate clinică și siguranță

În studiile clinice controlate, Ezetimib/atorvastatină a redus semnificativ C total, LDL-C, Apo B și TG și a crescut HDL-C la pacienții cu hipercolesterolemie.

Hipercolesterolemie primară

Într-un studiu controlat cu placebo, 628 de pacienți cu hiperlipidemie au fost randomizați pentru a primi placebo, ezetimib (10 mg), atorvastatină (10 mg, 20 mg, 40 mg sau 80 mg) sau administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină echivalente cu ezetimib/atorvastatină (10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg și 10 mg/80 mg) timp de până la 12 săptămâni.

Pacienții care au primit toate dozele de ezetimib/atorvastatină au fost comparați cu cei care au primit toate dozele de atorvastatină. Ezetimib/atorvastatină a redus C total, LDL-C, Apo B, TG și non-HDL-C și a crescut HDL-C semnificativ mai mult decât atorvastatina singură. (A se vedea Tabelul 4.)

Tabelul 4. Răspunsul la ezetimib/atorvastatină la pacienții cu hiperlipidemie primară (media procentuală^a % modificare față de valoarea inițială netratată^b la 12 săptămâni)

Treatment (Daily Dose)	N	Total-C	LDL-C	Apo B	TG^a	HDL-C	Non-HDL-C
Date grupate (toate dozele de Ezetimib/atorvastatină) ^c	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Date grupate (Toate dozele de atorvastatină) ^c	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
Ezetimib 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18
Placebo	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
Ezetimib/atorvastatină în doză de 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
Atorvastatină în doză de							
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 Pentru trigliceride, modificarea mediană % față de valoarea inițială

^b Valoarea inițială - fără niciun medicament hipolipemiant

^c Ezetimib/atorvastatină grupată (10 mg/10 mg – 10 mg /80 mg) a redus semnificativ C total, LDL-C, Apo B, TG, non-HDL-C și a crescut semnificativ HDL-C comparativ cu toate dozele grupate de atorvastatină (10 mg -80 mg)

Într-un studiu controlat, de Titrare a atorvastatinei vs ezetimib adăugat la atorvastatină la pacienții cu hipercolesterolemie (TEMPO), 184 de pacienți, cu un nivel al LDL-C $\geq 2,6$ mmol/l și $\leq 4,1$ mmol/l și cu risc moderat ridicat pentru CHD, au primit atorvastatină 20 mg timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de randomizare. Pacienții care nu se aflau la un nivel al LDL-C $< 2,6$ mmol/l au fost randomizați pentru a primi fie ezetimib și atorvastatină co-administrate (echivalent cu ezetimib/atorvastatină 10 mg/20 mg), fie atorvastatină 40 mg timp de 6 săptămâni.

Ezetimib/atorvastatină 10 mg/20 mg a fost semnificativ mai eficient decât dublarea dozei de atorvastatină la 40 mg în reducerea suplimentară a C total (-20% vs. -7%), LDL-C (-31% vs. -11%), Apo B (-21% vs. -8%) și non HDL-C (-27% vs. -10%). Rezultatele pentru HDL-C și TG între cele două grupuri de tratament nu au fost semnificativ diferite. De asemenea, semnificativ mai mulți pacienți care au primit ezetimib/atorvastatină 10 mg/20 mg au obținut LDL-C $< 2,6$ mmol/l comparativ cu cei care au primit atorvastatină 40 mg, 84% vs. 49%.

Într-un studiu controlat, de Titrare a ezetimib/atorvastatină vs atorvastatină în atingerea obiectivelor de scădere a LDL-C la pacienții hipercolesterolemici (EZ-PATH) study, 556 de pacienți cu risc cardiovascular ridicat cu un nivel al LDL-C $\geq 1,8$ mmol/l și $\leq 4,1$ mmol/l au primit atorvastatină 40 mg timp de minimum 4 săptămâni înainte de randomizare. Pacienții care nu se aflau la un nivel al LDL-C $< 1,8$ mmol/l au fost randomizați pentru a primi fie ezetimib și atorvastatină coadministrare (echivalent cu ezetimib/atorvastatină 10 mg/40 mg), fie atorvastatină 80 mg timp de 6 săptămâni.

Ezetimib/atorvastatină 10 mg/40 mg a fost semnificativ mai eficient decât dublarea dozei de atorvastatină la 80 mg în reducerea suplimentară a C total (-17% vs. -7%), LDL-C (-27% vs. -11%), Apo B (-18% vs. -8%), TG (-12% vs. -6%) și non-HDL-C (-23% vs. -9%). Rezultatele pentru HDL-C între cele două grupuri de tratament nu au fost semnificativ diferite. De asemenea, semnificativ mai

mulți pacienți care au primit ezetimib/atorvastatină 10 mg/40 mg au obținut LDL-C < 1,8 mmol/l comparativ cu cei care au primit atorvastatină 80 mg, 74% vs. 32%.

Într-un studiu controlat cu placebo, cu durata de 8 săptămâni, 308 pacienți hipercolesterolemici care primeau atorvastatină și care nu se aflau la obiectivul LDL-C al Programul național de educație privind colesterolul (NCEP) (obiectivul LDL-C bazat pe LDL-C inițial și pe statusul de risc CHD) au fost randomizați pentru a primi ezetimib 10 mg sau placebo în plus față de tratamentul cu atorvastatină în curs.

În rândul pacienților care nu au atins obiectivul LDL-C la momentul inițial (~83%), un număr semnificativ mai mare de pacienți care au primit ezetimib coadministrat cu atorvastatină și-au atins obiectivul LDL-C comparativ cu pacienții care au primit placebo coadministrat cu atorvastatină, 67% vs. 19%. Ezetimib adăugat la terapia cu atorvastatină a redus LDL-C semnificativ mai mult decât placebo adăugat la terapia cu atorvastatină, 25% vs. 4%. Ezetimib adăugat la terapia cu atorvastatină a scăzut, de asemenea, semnificativ C total, Apo B și TG comparativ cu placebo adăugat la terapia cu atorvastatină.

Într-un studiu controlat, de 12 săptămâni, în două faze, 1 539 de pacienți cu risc cardiovascular ridicat, cu un nivel al LDL-C între 2,6 și 4,1 mmol/l, care luau zilnic 10 mg de atorvastatină, au fost randomizați pentru a primi: atorvastatină 20 mg, rosuvastatină 10 mg sau ezetimib/atorvastatină 10mg/10 mg. După 6 săptămâni de tratament (faza I), pacienții care au luat atorvastatină 20 mg și care nu au reușit să obțină un nivel al LDL-C < 2,6 mmol/l au fost schimbați fie la atorvastatină 40 mg, fie la ezetimib/atorvastatină 10 mg/20 mg timp de 6 săptămâni (faza II), iar pacienții similari care au luat rosuvastatină 10 mg în timpul fazei I au fost schimbați fie la rosuvastatină 20 mg, fie la ezetimib/atorvastatină 10 mg/20 mg. Reducerile LDL-C și comparațiile dintre grupul Ezetimib/atorvastatină și alte grupuri de tratament studiate sunt prezentate în tabelul 5.

Tabelul 5. Răspuns la ezetimib/atorvastatină* la pacienții cu risc crescut cu un nivel al LDL-C între 2,6 și 4,1 mmol/l față de atorvastatină 10 mg zilnic la momentul inițial

Tratament	N	Modificarea procentuală față de valoarea inițială [†]					
		Total-C	LDL-C	Apo B	TG [‡]	HDL-C	Non-HDL-C
Faza I							
Schimbat de la atorvastatină							
10 mg							
Ezetimib/atorvastatină	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3
10 mg/10 mg							
Atorvastatină	480	-6,4 [§]	-9,5 [§]	-6.0 [¶]	-3,9	-1,1	-8,1 [§]
20 mg							
Rosuvastatină	939	-7,7 [§]	-13,0 [§]	-6,9 [#]	-1,1	+1,1	-10,6 [§]
10 mg							
Faza II							
Schimbat de la atorvastatină							
20 mg							
Ezetimib/atorvastatină	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
10 mg/20 mg							
Atorvastatină	124	-3,8 ^b	-6,9 ^b	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 ^b
40 mg							
Schimbat de la rosuvastatină 10 mg							
Ezetimib/atorvastatină	231	-11,8	-17,1	-11,9	-	+0,1	-16,2
10 mg/20 mg					10,2		
Rosuvastatină	205	-4,5 ^b	-7,5 ^b	-4,1 ^b	-	+0,8	-6,4 ^b
					3.2 [§]		
20 mg							

* ezetimib și atorvastatină administrate concomitent echivalente cu ezetimib/atorvastatină 10 mg/10 mg sau ezetimib/atorvastatină 10 mg/20 mg

† Estimări M (bazate pe metoda lui Huber; IC 95% și valoarea p au fost obținute prin ajustarea unui model de regresie robust cu termeni pentru tratament și valoarea inițială)

‡ Modificările procentuale ale mediei geometrice față de valoarea inițială în TG au fost calculate pe baza retrotransformării prin exponentizare a mediilor celor mai mici pătrate (LS) bazate pe model și exprimate ca (media geometrică - 1) multiplicată cu 100

§ p<0,001 vs ezetimib/atorvastatină 10 mg/10 mg

¶ p<0,01 vs ezetimib/atorvastatină 10 mg/10 mg

p<0,05 vs ezetimib/atorvastatină 10 mg/10 mg

▷ p<0,001 vs ezetimib/atorvastatină 10 mg/20 mg

◁ p<0,05 vs ezetimib/atorvastatină 10 mg/20 mg

Tabelul 5 nu conține date care să compare efectele ezetimib/atorvastatină 10 mg/10 mg sau 10 mg/20 mg cu doze mai mari decât atorvastatină 40 mg sau rosuvastatină 20 mg.

Într-un studiu controlat cu placebo, numit Reducerea ischemiei miocardice cu scăderea agresivă a colesterolului (MIRACL), pacienții cu un sindrom coronarian acut (IM fără undă Q sau angină instabilă) au fost randomizați pentru a primi atorvastatină 80 mg/zi (n = 1 538) sau placebo (n = 1 548). Tratamentul a fost inițiat în timpul fazei acute după admiterea în spital și a durat 16 săptămâni. Atorvastatină 80 mg/zi a scăzut cu 16% (p = 0,048) riscul de rezultat final primar combinat: deces de orice cauză, IM nonfatal, stop cardiac resuscitat sau angină pectorală cu dovezi de ischemie miocardică care necesită spitalizare. Acest lucru s-a datorat în principal scăderii cu 26% a re-spitalizării pentru angină pectorală cu dovezi de ischemie miocardică (p = 0,018).

Co-Atoris conține atorvastatină. În cadrul unui studiu controlat cu placebo, numit Rezultatele Cardiologice Anglo-Scandinave cu Brațul de Hipolipemiant (ASCOT-LLA), efectul atorvastatină 10 mg asupra CHD fatale și non-fatale a fost evaluat la 10 305 pacienți hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 40-80 de ani, cu niveluri ale CT $\leq 6,5$ mmol/l și cel puțin trei factori de risc cardiovascular. Pacienții au fost urmăriți pentru o durată mediană de 3,3 ani. Atorvastatină 10 mg a redus semnificativ (p < 0,001) riscul relativ pentru: BC fatală plus IM nonfatal cu 36% (reducerea riscului absolut = 1,1%); evenimente cardiovasculare totale și proceduri de revascularizare cu 20% (reducerea riscului absolut cu 1,9%); și evenimente coronariene totale cu 29% (reducerea riscului absolut cu 1,4%).

Într-un studiu controlat cu placebo, Studiul Colaborativ Atorvastatină privind Diabetul (CARDS), efectul atorvastatină 10 mg asupra criteriilor de evaluare a bolilor cardiovasculare (BCV) a fost evaluat la 2 838 de pacienți, cu vârsta cuprinsă între 40 și 75 de ani, cu diabet de tip 2, unul sau mai mulți factori de risc cardiovascular, LDL $\leq 4,1$ mmol/l și TG $\leq 6,8$ mmol/l. Pacienții au fost urmăriți pentru o durată mediană de 3,9 ani. Atorvastatină 10 mg a redus semnificativ (p < 0,05): rata evenimentelor cardiovasculare majore cu 37% (reducerea riscului absolut = 3,2%); riscul de accident vascular cerebral cu 48% (reducerea riscului absolut = 1,3%); și riscul de IM cu 42% (reducere a riscului absolut cu 1,9%).

Prevenirea evenimentelor cardiovasculare

Într-un studiu ezetimib/simvastatină, multicentric, randomizat, dublu-orb, cu control activ, 18 144 de pacienți s-au înscris în termen de 10 zile de la spitalizarea pentru sindrom coronarian acut (SCA; fie infarct miocardic acut [IM], fie angină instabilă [UA]). Toți pacienții au fost randomizați într-un raport 1:1 pentru a primi fie ezetimib/simvastatină 10 mg/40 mg (n = 9 067), fie simvastatină 40 mg (n = 9 077) și au fost urmăriți timp de o medie de 6,0 ani.

Pacienții au avut o vârstă medie de 63,6 ani; 76% au fost bărbați, 84% au fost caucazieni și 27% au fost diabetici. Valoarea medie a LDL-C la momentul evenimentului calificant al studiului a fost de 80 mg/dl (2,1 mmol/l) pentru cei aflați sub tratament hipolipemiant (n = 6 390) și de 101 mg/dl (2,6 mmol/l) pentru cei care nu au urmat anterior un tratament hipolipemiant (n = 11 594). Înaintea spitalizării pentru evenimentul ACS de calificare, 34% dintre pacienți au urmat un tratament cu statină. La un an, media LDL-C pentru pacienții care au continuat tratamentul a fost de 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) pentru grupul ezetimib/simvastatină și de 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) pentru grupul simvastatină în monoterapie.

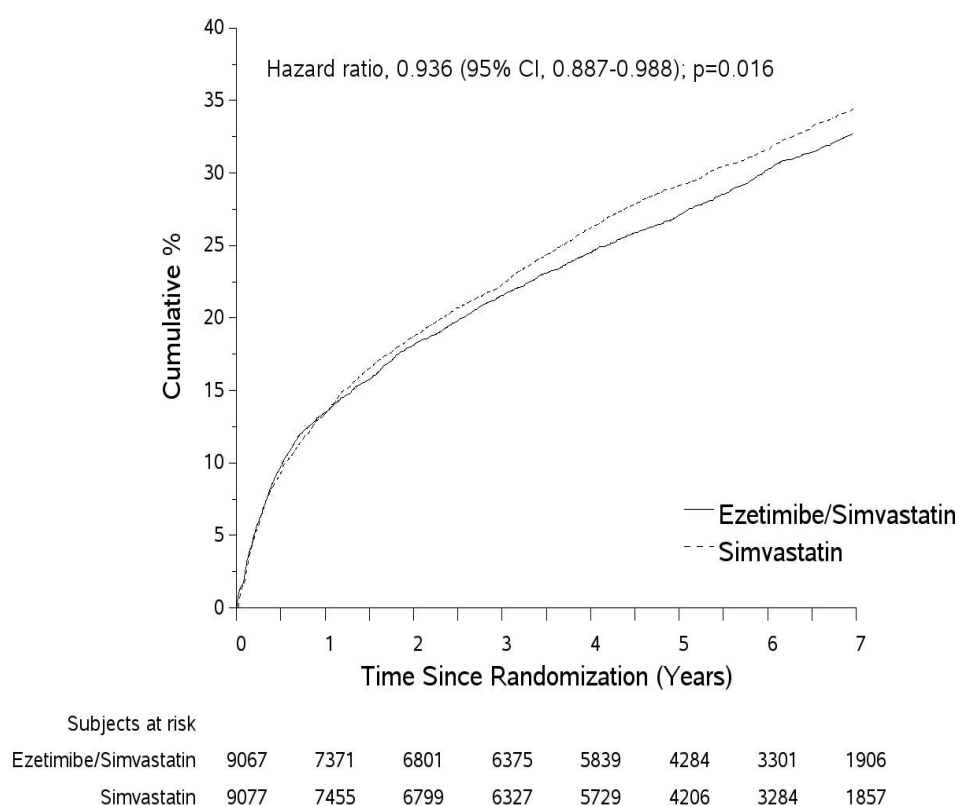
Criteriul final primar a fost un criteriu compozit format din deces cardiovascular, evenimente coronariene majore (ECM; definite ca infarct miocardic non-fatal, angină instabilă documentată care a necesitat spitalizare sau orice procedură de revascularizare coronariană care a avut loc la cel puțin 30 de zile după repartizarea randomizată a tratamentului) și accident vascular cerebral non-fatal. Studiul a demonstrat că tratamentul cu ezetimib/simvastatină a adus un beneficiu suplimentar în reducerea criteriului final compozit primar de deces cardiovascular, ECM și accident vascular cerebral non-fatal comparativ cu simvastatină singură (reducerea riscului relativ de 6,4%, $p = 0,016$). Criteriul final primar a apărut la 2 572 din 9 067 pacienți (rata Kaplan-Meier [KM] la 7 ani 32,72%) în grupul ezetimib/simvastatină și la 2 742 din 9 077 pacienți (rata KM la 7 ani 34,67%) în grupul simvastatină singură. (A se vedea figura 1 și tabelul 6.) Acest beneficiu incremental este de așteptat să fie similar cu administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină. Mortalitatea totală a fost neschimbată în acest grup cu risc ridicat.

A existat un beneficiu general pentru toate accidentele vasculare cerebrale; cu toate acestea, a existat o mică creștere nesemnificativă a accidentelor vasculare cerebrale hemoragice în grupul ezetimib-simvastatină comparativ cu simvastatină singură.

Nu a fost evaluat riscul de accident vascular cerebral hemoragic pentru ezetimib coadministrat cu statine cu potență mai mare în studiile de rezultat pe termen lung.

Efectul tratamentului cu ezetimib/simvastatină a fost, în general, consecvent cu rezultatele generale în multe subgrupuri, inclusiv sex, vârstă, rasă, antecedente medicale de diabet zaharat, niveluri lipidice inițiale, tratament anterior cu statine, accident vascular cerebral anterior și hipertensiune arterială.

Figura 1. Efectul ezetimib/simvastatină asupra Criteriului Final Compozit Primar de Deces Cardiovascular, Eveniment Coronarian Major sau Accident Vascular Cerebral Non-fatal



Tabelul 6. Evenimente cardiovasculare majore în funcție de grupul de tratament la toți pacienții randomizați în IMPROVE-IT

Rezultat	Ezetimib/Simva statină 10 mg/40 mg* (N=9 067)		Simvastatină 40 mg [†] (N=9 077)		Raportul de risc (95% CI)	Valoa re p
	n	K-M % [‡]	n	K-M % [‡]		
Criteriul principal de evaluare a eficacității compuse						
(Deces CV, evenimente coronariene majore și accident vascular cerebral non-fatal)	2 572	32,72%	2 742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Componentele punctului final compozit primar și ale punctelor finale de eficacitate selectate (primele apariții ale evenimentului specificat în orice moment)						
Decesul cardiovascular	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Eveniment coronarian important:						
IM non-fatal	945	12,77%	1 083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Angină instabilă care necesită spitalizare	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Revascularizare coronariană după 30 de zile	1 690	21,84%	1 793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Accident vascular cerebral non-fatal	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010

* 6% au fost titrate crescut la ezetimib/simvastatină 10 mg/80 mg

† 27% au fost titrate crescut simvastatină 80 mg

‡ Estimarea Kaplan-Meier la 7 ani

Hipercolesterolemie familială homozigotă (HoFH)

A fost efectuat un studiu dublu-orb, randomizat, de 12 săptămâni la pacienții cu diagnostic clinic și/sau genotipic de HoFH. Datele au fost analizate dintr-un subgrup de pacienți (n = 36) care au primit atorvastatină 40 mg la momentul inițial. Creșterea dozei de atorvastatină de la 40 mg la 80 mg (n = 12) a produs o reducere a LDL-C de 2% față de valoarea inițială cu atorvastatină 40 mg. Administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină echivalent cu ezetimib/atorvastatină (10 mg/40 mg și 10 mg/80 mg grupate, n = 24), a produs o reducere a LDL-C de 19% față de valoarea inițială cu atorvastatină 40 mg. La acei pacienți cărora li s-a administrat concomitent ezetimib și atorvastatină echivalent cu ezetimib/atorvastatină (10 mg/80 mg, n = 12), s-a produs o reducere a LDL-C de 25% față de valoarea inițială la atorvastatină 40 mg.

După finalizarea studiului de 12 săptămâni, pacienții eligibili (n = 35), care primeau atorvastatină 40 mg la momentul inițial, au fost repartizați la administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină echivalent cu ezetimib/atorvastatină 10 mg/40 mg pentru o perioadă de până la 24 de luni suplimentare. După cel puțin 4 săptămâni de tratament, doza de atorvastatină putea fi dublată până la o doză maximă de 80 mg. La sfârșitul celor 24 de luni, ezetimib/atorvastatină (10 mg/40 mg și 10 mg/80 mg grupate) a produs o reducere a LDL-C care a fost în concordanță cu cea observată în studiul de 12 săptămâni.

Agenția Europeană a Medicamentului a derogat obligația de depunere a rezultatelor studiilor clinice cu ezetimib/atorvastatină în toate subgrupurile populaționale de copii și adolescenți în tratament pentru hipercolesterolemie și hiperlipidemie mixtă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea pediatrică).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ezetimib/atorvastatină

Ezetimib/atorvastatină a dovedit bioechivalență la administrarea concomitentă a dozelor corespunzătoare de ezetimib și atorvastatină comprimate.

Absorbție

Ezetimib/atorvastatină

Efectele unei mese bogate în grăsimi asupra farmacocineticii ezetimib și atorvastatină atunci când sunt administrate sub formă de comprimate de ezetimib/atorvastatină sunt comparabile cu cele raportate pentru comprimatele individuale.

Ezetimib

După administrarea orală, ezetimib este rapid absorbit și extensiv conjugat la o glucuronidă fenolică farmacologic activă (ezetimib-glucuronidă). Concentrațiile plasmatice maxime medii (C_{max}) apar în 1 până la 2 ore pentru ezetimib-glucuronidă și 4 până la 12 ore pentru ezetimib. Biodisponibilitatea absolută a ezetimibului nu poate fi determinată deoarece compusul este practic insolubil în medii apoase adecvate pentru injectare.

Administrarea concomitentă în timpul mesei (cu mese bogate în grăsimi sau fără grăsimi) nu a avut niciun efect asupra biodisponibilității orale a ezetimib atunci când a fost administrat sub formă de comprimate de 10 mg.

Atorvastatină

Atorvastatina este absorbită rapid după administrarea orală; concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) apar în 1 până la 2 ore. Gradul de absorbție crește proporțional cu doza de atorvastatină. După administrarea orală, comprimatele filmate de atorvastatină sunt biodisponibile în proporție de 95% până la 99% comparativ cu soluția orală. Biodisponibilitatea absolută a atorvastatinei este de aproximativ 12%, iar disponibilitatea sistemică a activității inhibitoare a HMG-CoA reductazei este de aproximativ 30%. Disponibilitatea sistemică scăzută este atribuită clearance-ului presistemic în mucoasa gastrointestinală și/sau metabolizării la primul pasaj hepatic.

Distribuție

Ezetimib

La om, ezetimib și ezetimib-glucuronoconjugatul sunt legate de proteinele plasmatice în proporție de 99,7% și respectiv între 88-92%.

Atorvastatină

Volumul mediu de distribuție al atorvastatinei este de aproximativ 381 l. Atorvastatina este legată $\geq$ 98% de proteinele plasmatice.

Metabolizare

Ezetimib

Ezetimib este metabolizat în primul rând la nivelul intestinului subțire și în ficat prin glucuronoconjugare (o reacție de fază II) și excretat ulterior prin bilă. La toate speciile evaluate s-a observat metabolizare oxidativă minimă (o reacție de fază I). Principalii compuși derivați din medicament detectați în plasmă sunt ezetimib și ezetimib-glucuronoconjugat, constituind aproximativ 10-20% și respectiv 80-90% din cantitatea totală de medicament din plasmă. Atât ezetimibul cât și ezetimib-glucuronoconjugatul sunt eliminați lent din plasmă, dovedind existența unui circuit entero-hepatic important. Timpul de înjumătățire plasmatică pentru ezetimib și ezetimib-glucuronoconjugat este de aproximativ 22 de ore.

Atorvastatină

Atorvastatină este metabolizat de izoenzima 3A4 a citocromului P450 în derivați orto- și para-hidroxilați și diferiți produși de metabolizare obținuți prin beta-oxidare. Ulterior, acești produși sunt

metabolizați prin glucuronoconjugare. *In vitro*, activitatea inhibitorie a HMG-CoA reductazei a metaboliților orto- și para-hidroxilați este echivalentă cu cea a atorvastatinei. Aproximativ 70% din activitatea inhibitorie a HMG-CoA reductazei este atribuită metaboliților activi.

Eliminare

Ezetimib

După administrarea orală de ezetimib-¹⁴C (20 mg) la om, cantitatea totală de ezetimib a reprezentat aproximativ 93% din radioactivitatea totală plasmatică. Aproximativ 78% și 11% din substanța marcată radioactiv administrată s-au regăsit în materiile fecale și respectiv în urină, de-a lungul unei perioade de recoltare de 10 zile. După 48 de ore nu au mai fost valori detectabile de radioactivitate în plasmă.

Atorvastatină

Atorvastatină este eliminată în principal pe cale biliară după metabolizarea hepatică și/sau extrahepatică. Cu toate acestea, substanța nu pare a fi supusă unui circuit enterohepatic semnificativ. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al atorvastatinei la om este de aproximativ 14 ore. Timpul de înjumătățire al activității inhibitorii a HMG-CoA-reductazei este de aproximativ 20 până la 30 de ore, datorită metaboliților biologic activi.

Atorvastatina este substrat al transportorilor hepatici, al polipeptidelor transportoare de preluare hepatică 1B1 (OATP1B1) și al transportorului 1B3 (OATP1B3). Metaboliții atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1. Atorvastatină este de asemenea identificată ca un substrat al proteinelor rezistente la medicamente multiple (MDR1) și al proteinei pentru rezistența la tratament din cancerul la sân (BCRP), care poate limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei.

Copii și adolescenți

Ezetimib

Proprietățile farmacocinetice ale ezetimibului sunt similare la copii cu vârsta ≥ 6 ani, adolescenți și adulți. Nu sunt disponibile date farmacocinetice privind copiii cu vârsta < 6 ani. Experiența clinică la pacienții copii și adolescenți include pacienții cu HHoF, HHeF sau sitosterolemie.

Atorvastatină

Într-un studiu deschis a 8 săptămâni, la copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani), cu hipercolesterolemie familială heterozigotă și valori inițiale ale LDL-C mai mari sau egale cu 4 mmol/l, Stadiul Tanner 1 (N=15) și Stadiul Tanner ≥ 2 (N=24), au fost tratați cu atorvastatină 5 mg sau 10 mg pe zi, sub formă de comprimate masticabile, respectiv 10 mg sau 20 mg pe zi, sub formă de comprimate filmate, într-o singură administrare. Singura covariabilă semnificativă a fost greutatea corporală, în cadrul modelului populațional pentru farmacocinetică. Aparent, clearance-ul oral al atorvastatinei la subiecții copii sau adolescenți a părut a fi similar cu cel de la adulți, raportat alometric la greutatea corporală. Reduceri importante ale LDL-C și CT au fost observate în intervalul de expunere la atorvastatină și orto-hidroxiatorvastatină.

Vârstnici

Ezetimib

La vârstnici (≥ 65 ani) concentrațiile plasmatice de ezetimib total sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât la tineri (18-45 ani). Efectul de scădere al LDL-colesterolului și profilul de siguranță sunt comparabile între vârstnicii și tinerii tratați cu ezetimib. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Atorvastatină

La persoanele vârstnice sănătoase, concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și metaboliților săi activi sunt mai mari decât la tineri, dar efectul asupra lipidelor este comparabil cu cel observat la pacienții tineri.

Insuficiență hepatică

Ezetimib

După administrarea unei doze unice de 10 mg ezetimib, ASC medie pentru ezetimib total a crescut de aproximativ 1,7 ori la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5 sau 6), comparativ cu subiecții sănătoși. Într-un studiu de 14 zile cu administrarea de doze repetate (10 mg zilnic) la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9), ASC medie pentru cantitatea totală de ezetimib a crescut de aproximativ 4 ori în ziua 1 și în ziua 14 în comparație cu subiecții sănătoși. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Din cauza efectelor necunoscute ale expunerii prelungite la ezetimib a pacienților cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scor Child-Pugh >9), ezetimib nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Atorvastatină

Concentrațiile plasmatice de atorvastatină și metaboliți activi sunt marcat crescute (C_{max} de aproximativ 16 ori și ASC de aproximativ 11 ori) la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice determinate de etilism (Clasificare Child-Pugh clasa B).

Insuficiență renală

Ezetimib

După administrarea unei doze unice de 10 mg ezetimib la pacienți cu boală renală severă ($n=8$; clearance mediu al creatininei ≤ 30 ml/min/1,73m²), ASC medie pentru cantitatea totală de ezetimib a crescut de aproximativ 1,5 ori în comparație cu subiecții sănătoși ($n=9$). Acest rezultat nu este considerat semnificativ clinic. La pacienții cu disfuncție renală nu este necesară ajustarea dozei.

Un pacient inclus suplimentar în acest studiu (pacient post-transplant renal care a utilizat mai multe medicamente, inclusiv ciclosporină) a prezentat o expunere de 12 ori mai mare la cantitatea totală de ezetimib.

Atorvastatină

Afecțiunile renale nu influențează concentrațiile plasmatice sau efectele hipolipemiante ale atorvastatină și ale metaboliților săi activi.

Sex

Ezetimib

Concentrațiile plasmatice pentru cantitatea totală de ezetimib sunt ușor mai crescute la femei (cu aproximativ 20%) decât la bărbați. Reducerea LDL-C și profilul de siguranță sunt comparabile între bărbații și femeile tratate cu ezetimib. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex.

Atorvastatină

Concentrațiile atorvastatinei și metaboliților săi activi sunt diferite la femei (concentrația plasmatică maximă este cu aproximativ 20% mai mare și ASC este cu aproximativ 10% mai mică) față de bărbați. Aceste diferențe nu au semnificație clinică și ca urmare nu există diferențe clinic semnificative ale efectului hipolipemiant, între bărbați și femei.

Polimorfism SLCO1B1

Atorvastatină

Preluarea hepatică a tuturor inhibitorilor de HMG-CoA reductază, incluzând atorvastatină, implică transportorul OATP1B1. La pacienții cu polimorfism SLCO1B1 există riscul de expunere crescută la atorvastatină, care duce la un risc crescut de rhabdmioliză (vezi pct. 4.4). Polimorfismul genei de codificare OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) este asociat cu o creștere de 2,4 ori a concentrațiilor plasmatice de atorvastatină (ASC) față de persoanele fără această variantă genotipică (c.521TT). O afectare genetică a captării atorvastatinei la nivel hepatic este de asemenea posibilă la acești pacienți. Consecințele posibile asupra eficacității nu sunt cunoscute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Ezetimib/atorvastatină

În studiile de administrare concomitentă timp de trei luni la șobolani și câini de ezetimib și atorvastatină, efectele toxice observate au fost în principal cele asociate în mod obișnuit statinelor. Constatările histopatologice asemănătoare statinelor au fost limitate la ficat. Unele dintre efectele toxice au fost mai pronunțate decât cele observate în timpul tratamentului doar cu statine. Acest lucru este atribuit interacțiunilor farmacocinetice și/sau farmacodinamice în urma co-administrării.

Administrarea concomitentă de ezetimib și atorvastatină la femele de șobolan gestante a indicat o creștere legată de articolul de testat a variației scheletului „osificare redusă a sternebrelor” în grupul cu doză mare (1 000/108,6 mg/kg) ezetimib/atorvastatină. Aceasta poate fi legată de scăderea observată a greutateii corporale fetale. La femelele de iepure gestante a fost observată o incidență scăzută a deformărilor scheletului (sternebre fuzionate, vertebre caudale fuzionate și variația asimetrică a sternebrelor).

Într-o serie de teste *in vivo* și *in vitro*, ezetimib administrat singur sau coadministrat cu atorvastatină, nu a prezentat potențial genotoxic.

Ezetimib

Studiile pe animale privind toxicitatea cronică a ezetimib nu au identificat organe țintă pentru efectele toxice. La câinii tratați timp de patru săptămâni cu ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/zi), concentrația colesterolului în bila chistică a fost crescută cu un factor de 2,5 până la 3,5. Cu toate acestea, într-un studiu de un an pe câini cărora li s-au administrat doze de până la 300 mg/kg/zi, nu s-a observat o incidență crescută a colelitiarei sau alte efecte hepatobiliare. Semnificația acestor date pentru om nu este cunoscută. Nu poate fi exclus un risc litogen asociat cu utilizarea terapeutică a ezetimib.

Testele de carcinogenitate pe termen lung asupra ezetimib au fost negative.

Ezetimib nu a avut efect asupra fertilității la șobolani masculi sau femele, nu s-a demonstrat că ar avea efect teratogen la șobolani sau iepuri, de asemenea nu a afectat dezvoltarea prenatală sau postnatală. Ezetimib a traversat bariera placentară la femelele gestante de șobolan și iepure la care s-au administrat doze repetate de 1 000 mg/kg corp pe zi.

Atorvastatină

Atorvastatina a avut rezultate negative pentru potențialul mutagen și clastrogen, în cadrul unei serii de 4 teste *in vitro* și un test *in vivo*. Atorvastatina nu este carcinogenă la șobolan, dar doze mari administrate la șoareci (determinând creșteri de 6 – 11 ori ale ASC 0-24 ore obținut la om pentru doza maximă recomandată) au dus la dezvoltarea de adenoame hepatocelulare la masculi și carcinoame hepatocelulare la femele. Există dovezi obținute prin studii experimentale la animale că inhibitorii de HMG-CoA reductază pot afecta dezvoltarea embrionului sau fătului. La șobolan, iepure și câine, atorvastatina nu a avut efect asupra fertilității și nici efect teratogen, cu toate acestea, la doze toxice maternale a fost observată toxicitate fetală la șobolan și iepure. Dezvoltarea puilor de șobolan în perioada de supraviețuire post-gestațională a fost întârziată și durata de supraviețuire post-gestațională a fost redusă prin expunerea femelelor la doze crescute de atorvastatină. La șobolani există dovada transferului placentar. La șobolani, concentrația plasmatică a atorvastatinei este similară cu cea din lapte.

La om, nu se cunoaște dacă atorvastatina sau metaboliții acesteia trec în laptele matern.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Carbonat de calciu

Hidroxipropilceluloză
Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Croscarmeloză sodică
Polisorbat 80
Siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu
Laurilsulfat de sodiu
Povidonă
Manitol
Stearil fumarat de sodiu
Oxid galben de fer (E172)

Film de acoperire

Hipromeloză
Macrogol (E1521)
Dioxid de titan (E171)
Talc (E553b)
Oxid galben de fer (E172) - *numai pentru 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg*
Oxid roșu de fer (E172) - *numai pentru 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg*
Oxid negru de fer (E172) - *numai pentru 10 mg/80 mg*

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere din OPA-Al-PVC/Al: 10, 20, 30, 60, 90 sau 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru păstrare

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15823/2025/01-06

15824/2025/01-06

15825/2025/01-06

15826/2025/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: februarie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2025

Informații detaliate în legătură cu acest medicament se găsesc pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (<http://www.anm.ro/>).