КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ко-Аторис 10 mg/10 mg филмирани таблетки
Ко-Аторис 10 mg/20 mg филмирани таблетки
Ко-Аторис 10 mg/40 mg филмирани таблетки
Ко-Аторис 10 mg/80 mg филмирани таблетки

Co-Atoris 10 mg/10 mg film-coated tablets
Co-Atoris 10 mg/20 mg film-coated tablets
Co-Atoris 10 mg/40 mg film-coated tablets
Co-Atoris 10 mg/80 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

10 mg/10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg езетимиб (*ezetimibe*) и аторвастатин калциев трихидрат *(atorvastatin calcium trihydrate)*, еквивалентен на 10 mg аторвастатин *(atorvastatin*).
10 mg/20 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg езетимиб (*ezetimibe*) и аторвастатин калциев трихидрат *(atorvastatin calcium trihydrate)*, еквивалентен на 20 mg аторвастатин *(atorvastatin*).
10 mg/40 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg езетимиб (*ezetimibe*) и аторвастатин калциев трихидрат *(atorvastatin calcium trihydrate)*, еквивалентен на 40 mg аторвастатин *(atorvastatin*).
10 mg/80 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg езетимиб (*ezetimibe*) и аторвастатин калциев трихидрат *(atorvastatin calcium trihydrate)*, еквивалентен на 80 mg аторвастатин *(atorvastatin*).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие
Всяка филмирана таблетка от 10 mg/10 mg съдържа 25 mg лактоза (като монохидрат).
Всяка филмирана таблетка от 10 mg/20 mg съдържа 51 mg лактоза (като монохидрат).
Всяка филмирана таблетка от 10 mg/40 mg съдържа 102 mg лактоза (като монохидрат).
Всяка филмирана таблетка от 10 mg/80 mg съдържа 203 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

10 mg/10 mg: светложълти, елипсовидни, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с обозначение A1 от едната страна на таблетката. Размер на таблетката: приблизително 13 mm x 6 mm.

10 mg/20 mg: светлооранжеви, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с продълговата форма, с обозначение A2 от едната страна на таблетката. Размер на таблетката: приблизително 14 mm x 6 mm.

10 mg/40 mg: светлорозови, елипсовидни, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с обозначение A4 от едната страна на таблетката. Размер на таблетката: приблизително 17 mm x 8 mm.

10 mg/80 mg: светлолилави, елипсовидни, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с обозначение A8 от едната страна на таблетката. Размер на таблетката: приблизително 19 mm x 9 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Превенция на сърдечносъдови събития
Ко-Аторис е показан за намаляване на риска от сърдечносъдови събития (вж. точка 5.1) при пациенти с коронарна болест на сърцето (КБС) и анамнеза за остър коронарен синдром (ОКС), преди това лекувани или не със статин.

Хиперхолестеролемия
Ко-Аторис е показан като допълнителна терапия към диета за употреба от възрастни с първична (хетерозиготна фамилна и нефамилна) хиперхолестеролемия или смесена хиперлипидемия, когато употребата на комбиниран продукт е подходяща:

- пациенти, при които не се постига нужния контрол само със статин
- пациенти, които вече са лекувани със статин и езетимиб

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХоФХ)
Ко-Аторис е показан като допълнителна терапия към диета за употреба от възрастни пациенти с ХоФХ. Пациентите могат също да получават и допълнителни лечения (напр. афереза на липопротеини с ниска плътност [low-density lipoprotein, LDL]).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Хиперхолестеролемия и/или коронарна болест на сърцето (с анамнеза за ОКС)
Пациентът трябва да е поставен на подходяща липидопонижаваща диета и трябва да продължи с тази диета по време на лечението с Ко-Аторис.

Дозовият диапазон на Ко-Аторис е от 10 mg/10 mg/ден до 10 mg/80 mg/ден. Обичайната доза е 10 mg/10 mg веднъж дневно. При започване на лечението или коригиране на дозата трябва да се вземат предвид нивото на холестерола на липопротеините с ниска плътност (LDL-C) на пациента, статусът на риска от коронарна болест на сърцето и отговорът към текущата терапия за понижаване на холестерола.

Дозата на Ко-Аторис трябва да бъде определена индивидуално въз основа на известната ефикасност на различните дозировки на Ко-Аторис (вж точка 5.1, Таблица 4) и отговора към текущата холестерол-понижаваща терапия. Коригирането на дозата трябва да се извършва на интервали от 4 седмици или повече.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия
Дозата на Ко-Аторис при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е от 10 mg/10 mg до 10 mg/80 mg дневно. При тези пациенти Ко-Аторис може да се използва като допълнение към друга липидо-понижаваща терапия (напр. LDL афереза) или ако няма други налични терапевтични алтернативи.

Едновременно приложение с други лекарства
Дозата на Ко-Аторис трябва да се приема или ≥2 часа преди, или ≥4 часа след приема на секвестрант на жлъчни киселини.
При пациенти, приемащи антивирусните средства срещу хепатит С елбасвир/гразопревир едновременно с Ко-Аторис, дозата на Ко-Аторис не трябва да надвишава 10 mg/20 mg/ден (вж. точки 4.4 и 4.5).

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациент в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на Ко-Аторис при деца не са установени (вж. точка 5.2). Липсват данни.

Чернодробно увреждане
Ко-Аторис трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).
Ко-Аторис е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане
Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2)

Начин на приложение

Ко-Аторис е за перорално приложение. Ко-Аторис може да се прилага като еднократна доза по всяко време на деня, с или без храна. Тъй като таблетката няма делителна черта, тя трябва да се поглъща цяла и не трябва да се разделя.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Лечението с Ко-Аторис е противопоказано по време на бременност и кърмене, както и при жени с детероден потенциал, които не използват подходящи контрацептивни мерки (вж. точка 4.6).

Ко-Аторис е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване или необяснимо персистиращо повишаване на серумните трансаминази над 3 пъти над горната граница на нормата (ГГН).

Ко-Аторис е противопоказан при пациенти, лекувани с антивирусните средства срещу хепатит С глекапревир/пибрентасвир.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миопатия/рабдомиолиза
В постмаркетинговия опит с езетимиб са докладвани случаи на миопатия и рабдомиолиза. Повечето пациенти, развили рабдомиолиза, са приемали статин едновременно с езетимиб. Въпреки това, за рабдомиолиза се съобщава много рядко при монотерапия с езетимиб и много рядко при добавяне на езетимиб към други средства, за които е известно, че са свързани с повишен риск от рабдомиолиза.

Ко-Аторис съдържа аторвастатин. Аторвастатин, подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, може в редки случаи да засегне скелетните мускули и да причини миалгия, миозит и миопатия, които могат да прогресират до рабдомиолиза, потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се с значително повишени нива на креатинфосфокиназа (creatine phosphokinase, CPK) (> 10 пъти над горна граница на нормата), миоглобинемия и миоглобинурия, което може да доведе до бъбречна недостатъчност.

Преди лечението
Ко-Аторис трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. Нивото на креатинфосфокиназа (CPK) трябва да се изследва преди започване на лечението в следните ситуации:

- бъбречно увреждане,
- хипотиреоидизъм,
- лична или фамилна анамнеза за наследствени заболявания на мускулите,
- предишна анамнеза за мускулна токсичност със статин или фибрат,
- предишна анамнеза за чернодробно заболяване и/или консумация на значителни количества алкохол,
- при пациенти в старческа възраст (възраст > 70 години), необходимостта от такова изследване трябва да се обмисли в зависимост от наличието на други предразполагащи фактори за рабдомиолиза,
- ситуации, при които може да настъпи повишаване на плазмените нива, като взаимодействия (вж. точка 4.5) и при специални популации, включително генетични субпопулации (вж. точка 5.2).

В тези случаи, рискът от лечението трябва да се прецени спрямо възможните ползи и се препоръчва клинично наблюдение.
Ако нивата на CPK са значително повишени при изходно ниво(> 5 пъти ГГН), лечението не трябва да се започва.

Изследване на креатинфосфокиназа
Креатинфосфокиназата (CPK) не трябва да се изследва след интензивно физическо натоварване или при наличие на друга възможна причина за повишаване на CPK, тъй като това затруднява тълкуването на стойността. Ако нивата на CPK са значително повишени в началото (> 5 пъти ГГН), нивата трябва да бъдат изследвани отново в рамките на 5 до 7 дни по-късно, за да се потвърдят резултатите.

По време на лечение
- Пациентите трябва да бъдат помолени незабавно да съобщят за мускулна болка, крампи или слабост, особено ако са придружени от неразположение или висока температура или ако мускулните признаци и симптоми продължават след преустановяване на приема на Ко-Аторис.
- Ако такива симптоми се появят, докато пациентът получава лечение с Ко-Аторис, нивата на CPK трябва да бъдат изследвани. Ако се установи, че тези нива са значително повишени (> 5 пъти ГГН), лечението трябва да се спре.
- Ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт, дори ако нивата на CPK са повишени до ≤ 5 пъти ГГН, трябва да се обмисли прекратяване на лечението.
- Ако симптомите отзвучат и нивата на CPK се нормализират, може да се обмисли повторно въвеждане на Ко-Аторис или въвеждане на друг продукт, съдържащ статин, в най-ниската доза и при внимателно проследяване.
- Приемът на Ко-Аторис трябва да се преустанови, ако настъпи клинично значимо повишаване на нивата на CPK (> 10 пъти ГГН) или ако се диагностицира или се подозира рабдомиолиза.
- Има много редки съобщения за имуномедиирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време на или след лечение с някои статини. ИМНМ се характеризира клинично с персистираща проксимална мускулна слабост и повишена серумна креатинкиназа, които продължават въпреки преустановяването на лечението със статини.

Поради компонента аторвастатин в Ко-Аторис, рискът от рабдомиолиза се повишава, когато Ко-Аторис се прилага едновременно с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на аторвастатин, като мощни инхибитори на CYP3A4 или транспортни протеини (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и HIV протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и др.). Рискът от миопатия може също да се повиши при едновременната употреба на гемфиброзил и други производни на фибриновата киселина, антивирусни средства за лечение на хепатит С (HCV) (боцепревир, телапревир, елбасвир/гразопревир), еритромицин

или ниацин. Ако е възможно, трябва да се обмислят алтернативни (невзаимодействащи) терапии вместо тези лекарствени продукти (вж. точка 4.8).

В случаите, когато едновременното приложение на тези лекарствени продукти с Ко-Аторис е необходимо, трябва внимателно да се преценят ползите и рискът от едновременното лечение. Когато пациентите получават лекарствени продукти, които повишават плазмената концентрация на аторвастатин, се препоръчва по-ниска максимална доза Ко-Аторис. Освен това, в случай на мощни инхибитори на CYP3A4, трябва да се предвиди по-ниска начална доза Ко-Аторис и се препоръчва подходящо клинично проследяване на тези пациенти (вж. точка 4.5).

Аторвастатин не трябва да се прилага едновременно със системни форми на фузидова киселина или в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които системната употреба на фузидова киселина се счита за належаща, лечението със статини трябва да се преустанови през целия период на лечение с фузидова киселина. Има съобщения за рабдомиолиза (включително някои фатални случаи) при пациенти, приемащи фузидова киселина и статини в комбинация (вж. точка 4.5). Пациентът трябва да бъде посъветван да потърси незабавно лекарска помощ, ако почувства симптоми на мускулна слабост, болка или чувствителност.

Лечението със статини може да бъде възобновено седем дни след последната доза фузидова киселина.

При изключителни обстоятелства, когато е необходима продължителна системна употреба на фузидова киселина, например за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно приложение на Ко-Аторис и фузидова киселина трябва да се обмисля за всеки отделен случай и под строго медицинско наблюдение.

Даптомицин
Съобщавани са случаи на миопатия и/или рабдомиолиза при едновременно приложение на инхибитори на HMG-CoA редуктазата (напр. аторвастатин и езетимиб/аторвастатин) с даптомицин. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се предписват инхибитори на HMG-CoA редуктазата с даптомицин, тъй като всяко от двете лекарства може да причини миопатия и/или рабдомиолиза, когато се прилага самостоятелно. Трябва да се обмисли временно прекратяване на приема на Ко-Аторис при пациенти, приемащи даптомицин, освен ако ползите от едновременното приложение не надхвърлят риска. Запознайте се с информацията за предписване на даптомицин, за да получите допълнителна информация относно потенциалното взаимодействие с инхибиторите на HMG-CoA редуктазата (напр. аторвастатин и езетимиб/аторвастатин) и за допълнителни насоки, свързани с наблюдението (вж. точка 4.5.).

Миастения гравис и очна миастения
В няколко случая се съобщава, че статините индуцират *de novo* или влошават вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приемът на Ко-Аторис трябва да се преустанови в случай на влошаване на симптомите. Съобщава се за рецидиви, когато същият или различен статин е бил (повторно) приложен.

Чернодробни ензими
При контролирани изпитвания за едновременно приложение при пациенти, получаващи езетимиб и аторвастатин, са наблюдавани последователни повишения на трансаминазите (≥ 3 пъти над горната граница на нормата [ГГН]) (вж. точка 4.8).

Изследванията на чернодробната функция трябва да се извършват преди започване на лечението и периодично след това. Пациентите, които развият признаци или симптоми, предполагащи чернодробно увреждане, трябва да бъдат подложени на изследване на чернодробната функция. Пациентите, които развият повишени нива на трансаминазите, трябва

да бъдат наблюдавани, докато аномалиите отзвучат. Ако повишението на трансаминазите повече от 3 пъти над ГГН продължи, се препоръчва намаляване на дозата или спиране на Ко-Аторис.

Ко-Аторис трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които консумират значителни количества алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване.

Чернодробна недостатъчност
Поради неизвестните ефекти от повишената експозиция на езетимиб при пациенти с умерена или тежка чернодробна недостатъчност, Ко-Аторис не се препоръчва при тези пациенти (вж. точка 5.2).

Фибрати
Безопасността и ефикасността на езетимиб, прилаган с фибрати, не са установени; следователно не се препоръчва едновременното приложение на Ко-Аторис и фибрати (вж. точка 4.5).

Циклоспорин
Необходимо е повишено внимание, когато се започва лечение с Ко-Аторис заедно с циклоспорин. Концентрациите на циклоспорин трябва да се проследяват при пациенти, получаващи Ко-Аторис и циклоспорин (вж. точка 4.5).

Антикоагуланти
Ако Ко-Аторис се добави към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, международното нормализирано съотношение (INR) трябва да се проследява по подходящ начин (вж. точка 4.5).

Предотвратяване на инсулт чрез агресивно намаляване на нивата на холестерола (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)
В post-hoc анализ на субтипове инсулт при пациенти без коронарна болест на сърцето (КБС), които са били с наскоро прекаран инсулт или преходно нарушение на мозъчното кръвообращение (ПНМК), има по-висока честота на хеморагичен инсулт при пациенти, започнали с аторвастатин 80 mg, в сравнение с плацебо. Повишеният риск е отбелязан най-вече при пациенти с предходен хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт при включване в изпитването. При пациенти с предшестващ хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт съотношението между рисковете и ползите от аторвастатин 80 mg не е сигурно и потенциалният риск от хеморагичен инсулт трябва внимателно да се прецени преди започване на лечението (вж. точка 5.1).

Интерстициална белодробна болест
При прием на статини са съобщавани отделни случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.8). Проявите могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и общо влошаване на здравето (умора, загуба на тегло и висока температура). Ако има подозрение, че даден пациент е развил интерстициална белодробна болест, лечението със статини трябва да бъде спряно.

Захарен диабет
Някои данни показват, че статините са клас лекарства, който повишава кръвната захар и при някои пациенти, изложени на висок риск от развитие на диабет, може да доведат до състояние на хипергликемия, при което се изисква провеждането на подходящо лечение, както при диабет. Този риск обаче се компенсира от намаляването на съдовия риск при приема на статини и следователно не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статини. На пациентите, изложени на риск (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, ИТМ > 30 kg/m^2, повишени триглицериди, хипертония) следва да се назначи провеждане на клинични и биохимични изследвания в съответствие с националните ръководства.

Помощни вещества
Ко-Аторис съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.
Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Множество механизми могат да допринесат за потенциални взаимодействия с инхибиторите на HMG CoA редуктазата. Лекарства или растителни продукти, които инхибират определени ензими (напр. CYP3A4) и/или транспортни пътища (напр. OATP1B), могат да повишат плазмените концентрации на аторвастатин и могат да доведат до повишен риск от миопатия/рабдомиолиза.

Запознайте се с информацията за предписване на всички едновременно използвани лекарствени продукти, за да получите допълнителна информация относно потенциалните им взаимодействия с аторвастатин и/или потенциала за възникване на промени в ензимите или транспортните пътища и възможността за корекции на дозата и схемата на лечение.

Фармакодинамични взаимодействия
Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на чернодробните транспортери, органичен анион-транспортен полипептид 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3) транспортера. Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Установено е също така, че аторвастатин е субстрат на ефлуксните транспортери P-гликопротеин (P-gp) и на протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast cancer resistant protein, BCRP), които може да ограничат чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин (вж. точка 5.2). Едновременният прием на лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 или на транспортни протеини, може да доведе до повишени плазмени концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът може да се повиши и при едновременното приложение на Ко-Аторис с други лекарствени продукти, които имат потенциал да индуцират миопатия, като производни на фибриновата киселина и езетимиб (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия
Ко-Аторис
Не е наблюдавано клинично значимо фармакокинетично взаимодействие при едновременното приложение на езетимиб с аторвастатин.

Ефекти на други лекарствени продукти върху Ко-Аторис

Езетимиб

Антиациди: Едновременното приложение на антиацидни средства намалява скоростта на абсорбция на езетимиб, но няма ефект върху бионаличността му. Тази намалена скорост на абсорбция не се счита за клинично значима.

Холестирамин: Едновременното приложение на холестирамин намалява средната площ под кривата (AUC) на общия езетимиб (езетимиб + езетимиб-глюкуронид) с приблизително 55%. Инкременталното намаляване на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C), дължащо се на добавянето на Ко-Аторис към холестирамин, може да бъде ограничено от това взаимодействие (вж. точка 4.2).

Циклоспорин: В проучване с осем пациенти след бъбречна трансплантация с креатининов клирънс > 50 ml/min на постоянна доза циклоспорин, единичната доза от 10 mg езетимиб води до 3,4-кратно (диапазон 2,3 до 7,9-кратно) увеличение на средната AUC за общия езетимиб в

сравнение със здрава контролна популация, получаваща езетимиб самостоятелно, от друго проучване (n = 17). В друго проучване пациент с бъбречна трансплантация с тежка бъбречна недостатъчност, който получава циклоспорин и множество други лекарствени продукти, демонстрира 12-кратно по-голяма експозиция на общ езетимиб в сравнение с успоредни контроли, получаващи езетимиб самостоятелно. В кръстосано проучване с два периода при дванадесет здрави участници, ежедневното приложение на 20 mg езетимиб в продължение на 8 дни с единична доза от 100 mg циклоспорин, на ден 7 води до средно 15% увеличение на AUC на циклоспорин (диапазон от 10% намаление до 51 % увеличение) в сравнение с единична доза от 100 mg циклоспорин самостоятелно. Не е провеждано контролирано проучване за ефекта от едновременното приложение на езетимиб върху експозицията на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация. Необходимо е повишено внимание при започване на приема на Ко-Аторис заедно с циклоспорин. Концентрациите на циклоспорин трябва да се проследяват при пациенти, получаващи Ко-Аторис и циклоспорин (вж. точка 4.4).

Фибрати: Едновременното приложение на фенофибрат или гемфиброзил повишава общите концентрации на езетимиб съответно приблизително 1,5 и 1,7 пъти. Въпреки че тези увеличения не се считат за клинично значими, едновременното приложение на Ко-Аторис с фибрати не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Аторвастатин

Инхибитори на CYP3A4: Доказано е, че мощните инхибитори на CYP3A4 водят до значително повишени концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1 и специфична информация по-долу). Едновременно приложение на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, някои антивирусни средства, използвани при лечението на HCV (напр. елбасвир/гразопревир) и HIV протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.) трябва да се избягва, ако е възможно. В случаите, когато едновременното приложение на тези лекарствени продукти с Ко-Аторис не може да бъде избегнато, трябва да се обмислят по-ниски начални и максимални дози на Ко-Аторис и се препоръчва подходящо клинично наблюдение на пациента (вж. Таблица 1).

Умерените инхибитори на CYP3A4 (напр. еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могат да повишат плазмените концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1). Наблюдаван е повишен риск от миопатия при употребата на еритромицин в комбинация със статини. Не са провеждани проучвания за взаимодействие, оценяващи ефектите на амиодарон или верапамил върху аторвастатин. Известно е, че както амиодарон, така и верапамил инхибират активността на CYP3A4 и едновременното приложение с Ко-Аторис може да доведе до повишена експозиция на аторвастатин. Поради това трябва да се предвиди по-ниска максимална доза Ко-Аторис и се препоръчва подходящо клинично проследяване на пациента, когато се използва едновременно с умерени инхибитори на CYP3A4. Препоръчва се подходящо клинично наблюдение след започване или след коригиране на дозата на инхибитора.

Инхибитори на протеина на резистентност на рака на гърдата(BCRP): Едновременното приложение на продукти, които са инхибитори на BCRP (напр. елбасвир и гразопревир) може да доведе до повишени плазмени концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия; следователно трябва да се обмисли коригиране на дозата на аторвастатин в зависимост от предписаната доза. Едновременното приложение на елбасвир и гразопревир с аторвастатин повишава плазмените концентрации на аторвастатин 1,9 пъти (вж. Таблица 1); следователно дозата на Ко-Аторис не трябва да надвишава 10 mg/20 mg дневно при пациенти, приемащи едновременно лекарствени продукти, съдържащи елбасвир или гразопревир (вж. точки 4.2 и 4.4).

Индуктори на цитохром P450 3A4: Едновременното приложение на аторвастатин с индуктори на цитохром P450 3A4 (напр. ефавиренц, рифампицин, жълт кантарион) може да доведе до променливо понижение на плазмените концентрации на аторвастатин. Поради двойния

механизъм на взаимодействие на рифампицин (индуциране на цитохром P450 3A4 и инхибиране на транспортера на хепатоцитното захващане OATP1B1), се препоръчва едновременно приложение на Ко-Аторис с рифампицин, тъй като по-късното приложение на аторвастатин след прием на рифампицин е свързано със значително намаляване на плазмените концентрации на аторвастатин. Влиянието на рифампицин върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите обаче е неизвестно и ако едновременното приложение не може да бъде избегнато, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за наличие на ефикасност.

Инхибитори на транспортери: Инхибиторите на транспортните протеини (напр. циклоспорин) могат да повишат системната наличност на аторвастатин (вж. Таблица 1). Ефектът от инхибирането на транспортерите на хепатоцитното захващане върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите не е известен. Ако едновременното приложение не може да бъде избегнато, се препоръчва понижаване на дозата на Ко-Аторис и клинично проследяване за ефикасност (вж. Таблица 1).

Производни на гемфиброзил/фибринова киселина: Самостоятелната употреба на фибрати се асоциира понякога със събития, свързани с мускулите, включително рабдомиолиза. Следователно рискът от тези събития може да се повиши при едновременната употреба на производни на фибриновата киселина и аторвастатин.

Езетимиб: Самостоятелната употреба на езетимиб се асоциира със събития, свързани с мускулите, включително рабдомиолиза. Поради това рискът от тези събития може да се повиши при едновременна употреба на езетимиб и аторвастатин. Препоръчва се подходящо клинично наблюдение на тези пациенти.

Колестипол: Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са по-ниски (с приблизително 25%), когато колестипол се прилага едновременно с аторвастатин. Въпреки това, липидните ефекти са по-големи, когато аторвастатин и колестипол се прилагат едновременно, отколкото когато двата лекарствени продукта се прилагат самостоятелно.

Фузидова киселина: Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се повиши при едновременното приложение на фузидова киселина за системно приложение със статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакодинамичен или фармакокинетичен, или и двете) все още не е известен. Има съобщения за рабдомиолиза (включително някои с фатален изход) при пациенти, приемащи тази комбинация.
Ако е необходимо лечение с фузидова киселина за системно приложение, лечението с аторвастатин трябва да се преустанови през целия период на лечение с фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.

Колхицин: Въпреки че не са провеждани проучвания за взаимодействие на аторвастатин с колхицин, има съобщения за случаи на миопатия при едновременно приложение на аторвастатин с колхицин и е необходимо повишено внимание при предписване на аторвастатин с колхицин.

Даптомицин: Рискът от миопатия и/или рабдомиолиза може да се повиши при едновременно приложение на HMG-CoA редуктазни инхибитори и даптомицин. Трябва да се обмисли временно прекратяване на приема на Ко-Аторис при пациенти, приемащи даптомицин, освен ако ползите от едновременното приложение не надхвърлят рисковете (вж. точка 4.4).

Боцепревир: Експозицията на аторвастатин се е повишила, когато е приложен с боцепревир. Когато е необходимо едновременно приложение на боцепревир с Ко-Аторис, трябва да се обмисли започване с най-ниската възможна доза Ко-Аторис с титриране до постигане на желания клиничен ефект, като едновременно се наблюдава безопасността, без да се надвишава дневната доза от 10 mg/20 mg. За пациенти, които в момента приемат Ко-Аторис, дозата на Ко-Аторис не трябва да надвишава дневна доза от 10 mg/20 mg по време на едновременно

приложение с боцепревир.

Ефекти на Ко-Аторис върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Езетимиб

В предклинични проучвания е доказано, че езетимиб не индуцира ензими от групата цитохром P450, лекарства метаболизиращи ензими. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между езетимиб и лекарства, за които е известно, че се метаболизират от цитохроми P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансфераза.

Антикоагуланти: Едновременното приложение на езетимиб (10 mg веднъж дневно) няма значим ефект върху бионаличността на варфарин и върху протромбиновото време в проучване на дванадесет здрави възрастни мъже. Въпреки това, има постмаркетингови съобщения за повишено международно нормализирано съотношение (INR) при пациенти, на които езетимиб е добавен към варфарин или флуиндион. Ако Ко-Аторис се добави към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, INR трябва да се проследява по подходящ начин (вж. точка 4.4).

Аторвастатин

Дигоксин: При едновременно приложение на многократни дози дигоксин и 10 mg аторвастатин, концентрациите на дигоксин в стабилно състояние леко се повишават. Пациентите, приемащи дигоксин, трябва да бъдат наблюдавани по подходящ начин.

Перорални контрацептиви: Едновременното приложение на аторвастатин с перорален контрацептив води до повишаване на плазмените концентрации на норетистерон и етинил естрадиол.

Варфарин: В клинично проучване при пациенти, получаващи хронична терапия с варфарин, едновременното приложение на аторвастатин 80 mg дневно с варфарин причинява леко понижение от около 1,7 секунди на протромбиновото време през първите 4 дни от приема, което се връща към нормалното в рамките на 15 дни от лечение с аторвастатин. Въпреки че се съобщават само много редки случаи на клинично значими антикоагулантни взаимодействия, протромбиновото време трябва да се изследва преди започване на лечение с Ко-Аторис при пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти и достатъчно често в ранните етапи на терапията, за да се гарантира, че няма да настъпи значителна промяна на протромбиновото време. След като се документира стабилно протромбиново време, протромбиновото време може да бъде наблюдавано през интервали, които обикновено се препоръчват за пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на Ко-Аторис бъде променена или лечението прекратено, същата процедура трябва да се повтори. Лечението с аторвастатин не е свързана с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

Таблица 1. Ефект на едновременно прилагани лекарствени продукти върху фармакокинетиката на аторвастатин

Едновременно прилаган лекарствен продукт и схема на прилагане	**Аторвастатин**		**Ко-Аторис**
	Доза (mg)	**Промени в AUC** [&]	**Клинична Препоръка**[#]
Типранавир 500 mg два пъти дневно/ритонавир 200 mg два пъти дневно, 8 дни (от ден 14 до 21)	40 mg от ден 1, 10 mg от ден 20	↑ 9,4-кратно	В случаите, когато е необходимо едновременно приложение с Ко-Аторис, не превишавайте дозата 10 mg/10 mg Ко-Аторис дневно. Препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти.
Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, постоянна доза	10 mg веднъж дневно за 28 дни	↑ 8,7-кратно	
Лопинавир 400 mg два пъти дневно/ ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	20 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 5,9-кратно	В случаите, когато е необходимо едновременно приложение с Ко-Аторис, се препоръчват по-ниски поддържащи дози на Ко-Аторис. При дози Ко-Аторис над 10 mg/20 mg се препоръчва клинично наблюдение на тези пациенти.
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно, 9 дни	80 mg веднъж дневно за 8 дни	↑ 4,4-кратно	
Саквинавир 400 mg два пъти дневно/ритонавир 300 mg два пъти дневно от ден 5 до 7, увеличен до 400 mg два пъти дневно на ден 8, ден 5 до18, 30 минути след приемане на аторвастатин	40 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 3,9-кратно	В случаите, когато е необходимо едновременно приложение с Ко-Аторис, се препоръчват по-ниски поддържащи дози на Ко-Аторис. При дози Ко-Аторис над 10 mg/40 mg се препоръчва клинично наблюдение на тези пациенти.
Дарунавир 300 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 9 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 3,3-кратно	
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 4 дни	40 mg единична доза	↑ 3,3-кратно	
Фозампренавир 700 mg два пъти дневно/ Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 2,5-кратно	
Фозампренавир 1 400 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 2,3-кратно	
Нелфинавир 1 250 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 28 дни	↑ 1,7-кратно^	Няма конкретна препоръка.

Едновременно прилаган лекарствен продукт и схема на прилагане	**Аторвастатин**		**Ко-Аторис**
	Доза (mg)	**Промени в AUC** [&]	**Клинична Препоръка**[#]
Сок от грейпфрут, 240 ml веднъж дневно*	40 mg единична доза	↑ 37%	Не се препоръчва едновременен прием на големи количества сок от грейпфрут и Ко-Аторис.
Дилтиазем 240 mg веднъж дневно, 28 дни	40 mg единична доза	↑ 51%	След започване или след коригиране на дозата на дилтиазем се препоръчва подходящо клинично наблюдение на тези пациенти.
Еритромицин 500 mg четири-кратно дневно, 7 дни	10 mg единична доза	↑ 33%^	Препоръчва се по-ниска максимална доза и клинично наблюдение на тези пациенти.
Амлодипин 10 mg, единична доза	80 mg единична доза	↑ 18%	Няма конкретна препоръка.
Циметидин 300 mg четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 4 седмици	↓ по-малко от 1%^	Няма конкретна препоръка.
Антиацидна суспензия от магнезиев и алуминиев хидроксид, 30 ml четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 4 седмици	↓ 35%^	Няма конкретна препоръка.
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg за 3 дни	↓ 41%	Няма конкретна препоръка.
Рифампицин 600 mg веднъж дневно, 7 дни (прилаган едновременно)	40 mg единична доза	↑ 30%	Ако едновременното приложение не може да бъде избегнато, се препоръчва едновременно приложение на Ко-Аторис с рифампицин под клинично наблюдение.
Рифампицин 600 mg веднъж дневно, 5 дни (дозите са разделени)	40 mg единична доза	↓ 80%	
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	40 mg единична доза	↑ 35%	Не се препоръчва.
Фенофибрат 160 mg веднъж дневно, 7 дни	40 mg единична доза	↑ 3%	Не се препоръчва.

Едновременно прилаган лекарствен продукт и схема на прилагане	**Аторвастатин**		**Ко-Аторис**
	Доза (mg)	**Промени в AUC** [&]	**Клинична Препоръка**[#]
Боцепревир 800 mg три пъти дневно, 7 дни	40 mg единична доза	↑ 2,3-кратно	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично наблюдение на тези пациенти. Дозата Ко-Аторис не трябва да надвишава дневна доза от 10 mg/20 mg по време на едновременно приложение с боцепревир.
Елбасвир 50 mg веднъж дневно/гразопревир 200 mg веднъж дневно, 13 дни	10 mg единична доза	↑ 1,94-кратно	Дозата Ко-Аторис не трябва да надвишава дневна доза от 10 mg/20 mg при едновременно приложение с продукти, съдържащи елбасвир или гразопревир.
Глекапревир 400 mg веднъж дневно/пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	10 mg веднъж дневно за 7 дни	↑ 8,3-кратно	Едновременното приложение с продукти, съдържащи глекапревир или пибрентасвир, е противопоказано (вж. точка 4.3).

[&] Данните, посочени като x-кратна промяна, представляват обикновено съотношение между едновременно приложение и аторвастатин самостоятелно (т.е. 1-кратна = без промяна). Данните, дадени като % промяна, представляват % разлика спрямо аторвастатин самостоятелно (т.е. 0% = без промяна)

[#] За клиничното значение вижте точки 4.4 и 4.5

* Съдържа един или повече компоненти, които инхибират CYP3A4 и могат да повишат плазмените концентрации на лекарствени продукти, метаболизирани от CYP3A4. Приемането на една чаша сок от грейпфрут от 240 ml също води до намалена AUC с 20,4% за активния ортохидрокси метаболит. Големи количества сок от грейпфрут (над 1,2 l дневно в продължение на 5 дни) повишават AUC на аторвастатин 2,5 пъти и AUC на активните (аторвастатин и метаболити)

^ Обща еквивалентна активност на аторвастатин

Увеличението се обозначава като "↑", намалението като "↓"

OD = веднъж дневно; SD = единична доза; BID = два пъти дневно; TID = три пъти дневно; QID = четири пъти дневно

Таблица 2. Ефект на аторвастатин върху фармакокинетиката на едновременно прилагани лекарствени продукти

Аторвастатин и схема на прилагане	Едновременно прилаган лекарствен продукт		Ко-Аторис
	Лекарствен продукт (mg)	Промяна в AUC[&]	Клинична препоръка

80 mg веднъж дневно за 10 дни	Дигоксин 0,25 mg веднъж дневно, 20 дни	↑ 15%	Пациентите, приемащи дигоксин, трябва да бъдат наблюдавани по подходящ начин.
40 mg веднъж дневно за 22 дни	Орален контрацептив веднъж дневно, 2 месеца -норетистерон 1 mg -етинилестрадиол 35 микрограма	 ↑ 28% ↑ 19%	Няма конкретна препоръка.
80 mg веднъж дневно за 15 дни	*Феназон, 600 mg единична доза	↑ 3%	Няма конкретна препоръка
10 mg веднъж дневно за 4 дни	Фозампренавир 1 400 mg два пъти дневно, 14 дни	↓ 27%	Няма конкретна препоръка

[&] Данните, дадени като % промяна, представляват % разлика спрямо аторвастатин самостоятелно (т.е. 0% = без промяна)
* Едновременното приложение на многократни дози аторвастатин и феназон показва малък или никакъв забележим ефект върху клирънса на феназон
Увеличението се обозначава като "↑", намалението като "↓"
OD = веднъж дневно; SD = единична доза; BID = два пъти дневно

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал
Жените с детероден потенциал трябва да използват подходящи контрацептивни мерки по време на лечението (вж. точка 4.3).

Бременност

Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено спирането на липидопонижаващите лекарства по време на бременност би трябвало да оказва малко влияние върху дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия.

Ко-Аторис
Ко-Аторис е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Липсват клинични данни за употребата на Ко-Аторис по време на бременност. Ко-Аторис не трябва да се използва при жени, които са бременни, които се опитват да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението с Ко-Аторис трябва да се преустанови по време на бременността или докато се потвърди, че жената не е бременна (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на езетимиб и аторвастатин при бременни плъхове показва, че има свързано с изследването повишение на скелетната вариация „намалена осификация на гръдните кости" в групата с високи дози езетимиб/аторвастатин. Това може да е свързано с наблюдаваното намаляване на телесното тегло на плода. При бременни зайци се наблюдава ниска честота на скелетни деформации (сраснали гръдни кости, сраснали опашни прешлени и асиметрични вариации на гръдните кости).

Аторвастатин
Безопасността при бременни жени не е установена. Не са провеждани контролирани клинични изпитвания с аторвастатин при бременни жени. Получени са редки съобщения за вродени аномалии след вътрематочна експозиция на HMG-CoA редуктазни инхибитори. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Лечението на майката с аторвастатин може да намали феталните нива на мевалонат, който е прекурсор в биосинтезата на холестерола.

Езетимиб
Липсват клинични данни за употребата на езетимиб по време на бременност. Проучванията при животни за употребата на езетимиб като монотерапия не са дали доказателства за преки или косвени вредни ефекти върху бременността, ембриофеталното развитие, раждането или постналталното развитие (вж. точка 5.3).

Кърмене
Ко-Аторис е противопоказан по време на кърмене. Поради потенциала за сериозни нежелани реакции, жените, приемащи Ко-Аторис, не трябва да кърмят деца си. Проучвания върху плъхове показват, че езетимиб се екскретира в кърмата. При плъхове плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са подобни на тези в млякото. Не е известно дали активните компоненти на Ко-Аторис се екскретират в кърмата (вж. точка 4.3).

Фертилитет
Не са провеждани проучвания върху фертилитета с Ко-Аторис.

Аторвастатин
При проучвания при животни аторвастатин няма ефект върху мъжкия или женския фертилитет.

Езетимиб
Езетимиб няма ефект върху фертилитета на мъжки или женски плъхове.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ко-Аторис повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че са докладвани случаи на замайване.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност
Езетимиб/аторвастатин (или едновременното приложение на езетимиб и аторвастатин, еквивалентно на езетимиб/аторвастатин) е оценено за безопасност при повече от 2 400 пациенти в 7 клинични изпитвания.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции
Нежеланите реакции, наблюдавани в клинични проучвания на езетимиб/аторвастатин (или едновременно приложение на езетимиб и аторвастатин, еквивалентен на езетимиб/аторвастатин) или езетимиб или аторвастатин, или съобщени от постмаркетинговата употреба на езетимиб/аторвастатин или езетимиб или аторвастатин, са изброени в Таблица 3. Тези реакции са представени по системо-органни класове и по честота. Честотата на реакциите се определя по следния начин: много чести (≥1/10); чести ≥1/100, <1/10); нечести (≥1/1 000, <1/100); редки (≥1/10 000, <1/1 000); много редки (<1/10 000); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3. Нежелани реакции

Системо-органен клас Честота	**Нежелана реакция**
Инфекции и инфестации	
Нечести	грип
С неизвестна честота	назофарингит
Нарушения на кръвта и лимфната система	
С неизвестна честота	тромбоцитопения

Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, ангиоедем, обрив и уртикария
Нарушения на метаболизма и храненето	
С неизвестна честота	намален апетит; анорексия; хипергликемия; хипогликемия
Психични нарушения	
Нечести	депресия; безсъние; нарушение на съня
С неизвестна честота	кошмари
Нарушения на нервната система	
Нечести	замайване; дисгеузия; главоболие; парестезия
С неизвестна честота	хипоестезия; амнезия; периферна невропатия; миастения гравис
Зрителни нарушения	
С неизвестна честота	замъглено зрение; зрителни нарушения; очна миастения
Нарушения на ухото и лабиринта	
С неизвестна честота	шум в ушите; загуба на слуха
Сърдечни нарушения	
Нечести	синусова брадикардия
Съдови нарушения	
Нечести	горещи вълни
С неизвестна честота	хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	диспнея
С неизвестна честота	кашлица; фаринголарингеална болка; епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	диария
Нечести	коремен дискомфорт; подуване на корема; болка в корема; болка в долната част на корема; болка в горната част на корема; запек; диспепсия; метеоризъм; чести изхождания; гастрит; гадене; стомашен дискомфорт
С неизвестна честота	панкреатит; гастро-езофагеална рефлуксна болест; оригване; повръщане; сухота в устата
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	хепатит; холелитиаза; холецистит; холестаза; фатална и нефатална чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	акне; уртикария
С неизвестна честота	алопеция; кожен обрив; пруритус; еритема мултиформе; ангионевротичен оток; булозен дерматит, включително еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	миалгия
Нечести	артралгия; болки в гърба; мускулна умора; мускулни спазми; мускулна слабост; болка в крайниците

С неизвестна честота	миопатия/рабдомиолиза; мускулна руптура; тендинопатия, понякога усложнена от разкъсване; болка във врата; подуване на ставите; миозит; лупус-подобен синдром; имуномедиирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдите	
С неизвестна честота	гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести	астения; умора; неразположение; оток
С неизвестна честота	болка в гърдите; болка; периферен оток; пирексия
Изследвания	
Нечести	повишени нива на аланин аминотрансфераза (ALT) и/или аспартат аминотрансфераза (AST); повишена алкална фосфатаза; повишена креатинфосфокиназа (CPK) в кръвта; повишена гама-глутамилтрансфераза; повишени чернодробни ензими; отклонения в чернодробни функционални показатели; повишено тегло
С неизвестна честота	положителни резултати за бели кръвни клетки в урината

Лабораторни стойности
В контролирани клинични изпитвания, честотата на клинично значими повишения на серумните трансаминази (ALT и/или AST ≥3 пъти горна граница на нормата, последователно) е 0,6% при пациенти, лекувани с езетимиб/аторвастатин. Тези повишения обикновено са асимптоматични, не са свързани с холестаза и се връщат към изходното ниво спонтанно или след преустановяване на лечението (вж. точка 4.4).

Съобщават се следните нежелани събития с някои статини:
- сексуална дисфункция
- в изключителни случаи, интерстициална белодробна болест, особено при дългосрочно лечение (вж. точка 4.4)
- захарен диабет: честотата зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (кръвна захар на гладно ≥ 5,6 mmol/l, ИТМ> 30 kg/m^2 , повишени триглицериди, анамнеза за хипертония).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 890 3417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Ко-Аторис
В случай на предозиране, да се започне симптоматично и поддържащо лечение. Трябва да се извършат изследвания на чернодробната функция и да се проследяват серумните нива на CPK.

Езетимиб
В клинични проучвания приложението на езетимиб 50 mg/ден при 15 здрави лица за период до

14 дни или 40 mg/ден на 18 пациенти с първична хиперлипидемия за период до 56 дни, като цяло се понася добре. Съобщени са няколко случая на предозиране; повечето не са свързани с нежелани реакции. Съобщените нежелани реакции не са били сериозни. При животни не е наблюдавана токсичност след еднократни перорални дози от 5 000 mg/kg езетимиб при плъхове и мишки и 3 000 mg/kg при кучета.

Аторвастатин
Поради екстензивното свързване на аторвастатин с плазмените протеини, не се очаква хемодиализата значително да повиши клиърънса на аторвастатин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Липидомодифициращи средства, комбинации от различни липидомодифициращи средства, АТС код: C10BA05.

Езетимиб/аторвастатин е липидопонижаващ продукт, който селективно инхибира чревната абсорбция на холестерол и свързаните с него растителни стероли и инхибира ендогенния синтез на холестерол.

Механизъм на действие
Езетимиб/аторвастатин
Плазменият холестерол е продукт на чревна абсорбция и ендогенен синтез. Езетимиб/аторвастатин съдържа езетимиб и аторвастатин, две липидопонижаващи съединения с допълващи се механизми на действие. Езетимиб/аторвастатин намалява повишения общ холестерол, LDL-C, аполипопротеин B (Apo B), триглицеридите (TG) и холестерола на липопротеините с не-висока плътност (не-HDL-C) и повишава холестерола на липопротеини с висока плътност (HDL-C) чрез двойно инхибиране на абсорбцията и синтеза на холестерол.

Езетимиб
Езетимиб инхибира чревната абсорбция на холестерола. Езетимиб е перорално активен и има механизъм на действие, който се различава от други класове съединения, намаляващи холестерола (напр. статини, секвестранти на жлъчни киселини [смоли], производни на фибринова киселина и растителни станоли). На молекулярно ниво целта на езетимиб е стероловия транспортер Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), който е отговорен за чревното усвояване на холестерол и фитостеролите.

Езетимиб се локализира в покритата с власинки граница на тънките черва и инхибира абсорбцията на холестерол, което води до намаляване на доставянето на чревния холестерол в черния дроб; статините намаляват синтеза на холестерол в черния дроб и заедно тези отделни механизми осигуряват допълнително намаляване на холестерола. В двуседмично клинично проучване при 18 пациенти с хиперхолестеролемия, езетимиб инхибира чревната абсорбция на холестерол с 54%, в сравнение с плацебо.

Проведени са серия от предклинични проучвания за определяне на селективността на езетимиб за инхибиране на абсорбцията на холестерол. Езетимиб инхибира абсорбцията на [^{14}C]-холестерол без да повлиява абсорбцията на триглицериди, мастни киселини, жлъчни киселини, прогестерон, етинил естрадиол или мастноразтворими витамини A и D.

Аторвастатин
Аторвастатин е селективен, конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, ензимът, ограничаващ скоростта, отговорен за превръщането на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А в мевалонат, прекурсор на стеролите, включително холестерол. Триглицеридите и холестеролът в черния дроб се включват в липопротеините с много ниска плътност (VLDL) и се

освобождават в плазмата за доставяне до периферните тъкани. Липопротеинът с ниска плътност (LDL) се образува от VLDL и се катаболизира основно чрез рецептора с висок афинитет към LDL (LDL рецептор).

Аторвастатин понижава серумните концентрации на плазмения холестерол и липопротеините чрез инхибиране на HMG-CoA редуктазата и впоследствие биосинтезата на холестерола в черния дроб и увеличава броя на чернодробните LDL рецептори на клетъчната повърхност за повишено усвояване и катаболизъм на LDL.

Аторвастатин намалява производството на LDL и броя на LDL частиците. Аторвастатин води до дълбоко и устойчиво повишаване на активността на LDL рецепторите, съчетано с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL частици. Аторвастатин е ефективен за намаляване на LDL-C при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, популация, която обикновено не се повлиява от липидопонижаващи лекарствени продукти.

Доказано е, че аторвастатин намалява концентрациите на общия холестерол (30% - 46%), LDL-холестерола (41% - 61%), аполипопротеин B (34% - 50%) и триглицеридите (14% - 33%), като същевременно води до променливо увеличение на HDL-C и аполипопротеин A1 в проучване за зависимостта между доза и отговор. Тези резултати са потвърдени и при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилни форми на хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, включително пациенти с неинсулинозависим захарен диабет.

Клинична ефикасност и безопасност

В контролирани клинични изпитвания езетимиб/аторвастатин значително намалява общия холестерол, LDL-холестерола, Apo B и триглицеридите и повишава HDL-холестерола при пациенти с хиперхолестеролемия.

Първична хиперхолестеролемия
В плацебо-контролирано изпитване 628 пациенти с хиперлипидемия са рандомизирани да получават плацебо, езетимиб (10 mg), аторвастатин (10 mg, 20 mg, 40 mg или 80 mg) или едновременно прилагани езетимиб и аторвастатин, еквивалентни на езетимиб/аторвастатин (10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg и 10 mg/80 mg) в продължение на до 12 седмици.

Пациентите, получаващи езетимиб/аторвастатин във всяка от различните дозови форми, са сравнени с тези, получаващи всяка от различните дози аторвастатин. Езетимиб/аторвастатин е понижил общия холестерол, LDL-холестерола, Apo B, триглицерида и не-HDL-холестерола и е повишил HDL-холестерола значително повече от аторвастатин, приложен самостоятелно (вж. таблица 4.).

Таблица 4. Отговор на езетимиб/аторвастатин при пациенти с първична хиперлипидемия (Усреднен[а] процент промяна от изходно ниво без лечение[б] на 12-та седмица)

Лечение (дневна доза)	**N**	**Общ холестерол**	**LDL-C**	**Апо B**	**TG[а]**	**HDL-C**	**Не-HDL-C**
Обобщени данни (всички дози езетимиб/аторвастатин)[в]	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Обобщени данни (всички дози аторвастатин)[в]	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 в 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 в доза							
10 мг	60	-26	-37	-28	-21	+6	-34
20 мг	60	-30	-42	-34	-23	+4	-39
40 мг	66	-32	-45	-37	-24	+4	-41
80 мг	62	-40	-54	-46	-31	+3	-51

[а] За триглицеридите, усреднен % промяна спрямо изходното ниво
[б] Изходно ниво - без липидопонижаващ лекарствен продукт
[в] При обобщените данни езетимиб/аторвастатин (10 mg/10 mg - 10 mg/80 mg) значително намаляват общия холестерол, LDL-холестерола, Apo B, триглицеридите, не-HDL-холестерола и значително повишават HDL-холестерола в сравнение с обобщените данни за всички дози аторвастатин (10 mg - 80 mg)

В контролирано проучване, титриране на аторвастатин, сравнено с добавяне на езетимиб към аторвастатин, при пациенти с хиперхолестеролемия (Titration of Atorvastatin vs Ezetimibe Add-On to Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia, TEMPO), 184 пациенти с ниво на LDL-C ≥ 2,6 mmol/l и ≤ 4,1 mmol/l и с умерено висок риск за ИБС, получавали аторвастатин 20 mg за минимум 4 седмици преди рандомизирането. Пациентите, които не са постигнали ниво на LDL- C < 2,6 mmol/l, са рандомизирани да получават или едновременно прилагани езетимиб и аторвастатин (еквивалент на езетимиб/аторвастатин 10 mg /20 mg) или аторвастатин 40 mg за 6 седмици.

Езетимиб/аторвастатин 10 mg/20 mg е значително по-ефективен от удвояването на дозата на аторвастатин до 40 mg за допълнително намаляване на общия холестерол (-20% спрямо -7%), LDL-холестерола (-31% спрямо -11%), Apo B (-21% спрямо -8%) и не- -HDL-C (-27% спрямо -10%). Резултатите за HDL-C и TG между двете групи на лечение не се различават значително. Освен това, значително повече пациенти, получаващи езетимиб/аторвастатин 10 mg/20 mg, са постигнали LDL-C < 2,6 mmol/l в сравнение с тези, получаващи аторвастатин 40 mg, 84% срещу 49%.

В контролирано изпитване, езетимиб плюс аторвастатин спрямо титриране на аторвастатин за постигане на по-ниски цели за LDL-C при пациенти с хиперхолестеролемия (The Ezetimibe Plus Atorvastatin vs Atorvastatin Titration in Achieving Lower LDL-C Targets in Hypercholesterolaemic Patients, EZ-PATH), 556 пациенти с висок сърдечносъдов риск с ниво на LDL-C ≥ 1,8 mmol/l и ≤ 4,1 mmol/l са получавали аторвастатин 40 mg за минимум 4 седмици преди рандомизирането. Пациентите, които не постигнали ниво на LDL-C < 1,8 mmol/l, са рандомизирани да получават или едновременно приемани езетимиб и аторвастатин (еквивалент на езетимиб/аторвастатин 10 mg /40 mg) или аторвастатин 80 mg за 6 седмици.

Езетимиб/аторвастатин 10 mg/40 mg е значително по-ефективен от удвояването на дозата на аторвастатин до 80 mg за допълнително намаляване на общия холестерол (-17% спрямо -7%), LDL-холестерола (-27% спрямо -11%) , Apo B (-18% спрямо -8%), TG (-12% спрямо -6%) и не-HDL-C (-23% спрямо -9%). Резултатите за HDL-C между двете терапевтични групи не се различават значително. Освен това значително повече пациенти от групата, получаващи езетимиб/аторвастатин 10 mg/40 mg, са постигнали LDL-C < 1,8 mmol/l в сравнение с тези, получаващи аторвастатин 80 mg, 74% срещу 32%.

В плацебо-контролирано, 8-седмично проучване, 308 пациенти с хиперхолестеролемия, получаващи аторвастатин и които не са достигнали целта за LDL-C на Националната програма за обучение за холестерола (National Cholesterol Education Program, NCEP) (цел за LDL-C, базирана на изходния LDL-C и рисковия статус за ИБС), са рандомизирани да получават или езетимиб 10 mg, или плацебо, в допълнение към текущата им терапия с аторвастатин.

Сред пациентите, които не са достигнали целта за LDL-C при изходно ниво (~83%), значително

повече пациенти, получаващи езетимиб, прилаган едновременно с аторвастатин, са постигнали целта си за LDL-C в сравнение с пациентите, получаващи плацебо, прилагано едновременно с аторвастатин, 67% срещу 19%. Езетимиб, добавен към терапията с аторвастатин, понижава LDL-C значително повече от плацебо, добавено към терапията с аторвастатин, 25% срещу 4%. Езетимиб, добавен към терапията с аторвастатин, също значително понижава общия холестерол, Apo B и TG в сравнение с плацебо, добавено към терапията с аторвастатин.

В контролирано, 12-седмично, двуфазно проучване, 1 539 пациенти с висок сърдечносъдов риск, с ниво на LDL-C между 2,6 и 4,1 mmol/l, приемащи аторвастатин 10 mg дневно, са рандомизирани да получават: аторвастатин 20 mg, розувастатин 10 mg или езетимиб/аторвастатин 10 mg/10 mg. След 6 седмично лечение (фаза I), пациентите, приемащи аторвастатин 20 mg, които не са успели да постигнат ниво на LDL-C < 2,6 mmol/l, са преминали или на аторвастатин 40 mg, или на езетимиб/аторвастатин 10 mg/20 mg за 6 седмици (фаза II) и подобни пациенти, приемащи розувастатин 10 mg по време на фаза I, са преминали или на розувастатин 20 mg, или на езетимиб/аторвастатин 10 mg /20 mg. Намаляването на LDL-C и сравнението между групата на езетимиб/аторвастатин и други изследвани терапевтични групи са показани в таблица 5.

Таблица 5. Отговор на терапията с езетимиб/аторвастатин* при високорискови пациенти с ниво на LDL-C между 2,6 и 4,1 mmol/l и на терапия с аторвастатин 10 mg дневно при изходно ниво

Лечение	**N**	**Процентна промяна от изходното ниво**[†]					
		Общ холестерол	LDL-C	Апо Б	TG [‡]	HDL-C	Не-HDL-C
Фаза I							
Преминаване от аторвастатин 10 mg							
Езетимиб/аторвастатин 10 mg/10 mg	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3
Аторвастатин 20 mg	480	-6,4[§]	-9,5[§]	-6,0[¶]	-3,9	-1,1	-8,1[§]
Розувастатин 10 mg	939	-7,7[§]	-13,0[§]	-6,9[#]	-1,1	+1,1	-10,6[§]
Фаза II							
Преминаване от аторвастатин 20 mg							
Езетимиб/аторвастатин 10 mg /20 mg	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
Аторвастатин 40 mg	124	-3,8[Þ]	-6,9[Þ]	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8[Þ]
Преминаване от розувастатин 10 mg							
Езетимиб/аторвастатин 10 mg /20 mg	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
Розувастатин 20 mg	205	-4,5[Þ]	-7,5[Þ]	-4,1[Þ]	-3,2[ß]	+0,8	-6,4[Þ]

* Едновременно прилаган езетимиб и аторвастатин, еквивалентен на езетимиб/аторвастатин 10 mg /10 mg или езетимиб/аторвастатин 10 mg /20 mg

† М-Оценки (/базирани на метода на Huber; 95% CI и р-стойност са получени чрез използване на стабилен регресионен модел с условия за лечение и изходно ниво)

‡ Средните геометрични процентни промени спрямо изходното ниво на TG бяха изчислени на базата на обратна трансформация чрез експоненциране на базираните на модела средни стойности на най-малкия квадрат (LS) и изразени като (средногеометрична стойност – 1), умножена по 100

§ p<0,001 спрямо езетимиб/аторвастатин 10 mg/10 mg

¶ p<0,01 спрямо езетимиб/аторвастатин 10 mg/10 mg

# p<0,05 спрямо езетимиб/аторвастатин 10 mg/10 mg

Þ p<0,001 спрямо езетимиб/аторвастатин 10 mg/20 mg

ß p<0,05 спрямо езетимиб/аторвастатин 10 mg/20 mg

Таблица 5 не съдържа данни, сравняващи ефектите на езетимиб/аторвастатин 10 mg/10 mg или 10 mg/20 mg с дози, по-високи от аторвастатин 40 mg или розувастатин 20 mg.

В плацебо-контролирано изпитване за намаляване на миокардната исхемия с агресивно понижаване на холестерола (the Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol-

Lowering, MIRACL), пациенти с остър коронарен синдром (миокарден инфаркт без Q-вълна или нестабилна стенокардия) са рандомизирани да получават аторвастатин 80 mg/ден (n = 1 538) или плацебо (n = 1 548). Лечението е започнало по време на острата фаза след приемане в болница и е продължило 16 седмици. Аторвастатин 80 mg/ден осигурява 16% (p = 0,048) намаление на риска от комбинираната първична крайна точка: смърт поради каквато и да е причина, нефатален инфаркт на миокарда, реанимиран сърдечен арест или ангина пекторис с данни за миокардна исхемия, изискващи хоспитализация. Това се дължи главно на 26% намаление на повторната хоспитализация за ангина пекторис с данни за миокардна исхемия (p = 0,018).

Ко-Аторис съдържа аторвастатин. В плацебо-контролирано проучване, англо-скандинавско изпитване за сърдечносъдови усложнения (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm, ASCOT-LLA), ефектът на аторвастатин 10 mg върху фатална и нефатална КБС е оценен при 10 305 пациенти с хипертония на възраст 40-80 години , с нива на ТС ≤ 6,5 mmol/l и поне три сърдечносъдови рискови фактора. Пациентите са проследявани средно в продължение на 3,3 години. Аторвастатин 10 mg значимо (p < 0,001) намалява относителния риск за: фатална КБС плюс нефатален МИ с 36% (намаляване на абсолютния риск = 1,1%); общите сърдечносъдови събития и процедури за реваскуларизация с 20% (намаляване на абсолютния риск = 1,9%); и общите коронарни събития с 29% (намаляване на абсолютния риск = 1,4%).

В плацебо-контролирано съвместно проучване за диабет с аторвастатин (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, CARDS), ефектът на аторвастатин 10 mg върху крайните точки за сърдечносъдови заболявания (ССЗ) е оценен при 2 838 пациенти, на възраст 40 -75 години, с диабет тип 2, един или повече сърдечносъдови рискови фактори, LDL ≤ 4,1 mmol/l и TG ≤ 6,8 mmol/l. Пациентите са проследявани средно в продължение на 3,9 години. Аторвастатин 10 mg значително (p < 0,05) намалява: честотата на големите сърдечносъдови събития с 37% (намаляване на абсолютния риск = 3,2%); рискът от инсулт с 48% (намаляване на абсолютния риск = 1,3%); и рискът от МИ с 42% (намаляване на абсолютния риск = 1,9%).

Предотвратяване на сърдечносъдови събития
В многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно-контролно проучване, с езетимиб/симвастатин, 18 144 пациенти са включени в рамките на 10 дни от тяхната хоспитализация за остър коронарен синдром (ОКС; или остър миокарден инфаркт [МИ], или нестабилна стенокардия [НС]). Всички пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или езетимиб/симвастатин 10 mg/40 mg (n = 9 067) или симвастатин 40 mg (n = 9 077) и са проследявани средно в продължения на 6,0 години.

Пациентите са били на средна възраст 63,6 години; 76% са мъже, 84% са от бялата раса, а 27% са диабетици. Средната стойност на LDL-C към момента на квалифициращото събитие за изпитването е 80 mg/dl (2,1 mmol/l) за пациентите на липидопонижаваща терапия (n = 6 390) и 101 mg/dl (2,6 mmol/l) за тези, които не са на предшестваща липидо-понижаваща терапия (n = 11 594). Преди хоспитализацията за квалифициращото събитие, което е ОКС, 34% от пациентите са били на терапия със статини. След една година средният LDL-C за пациенти, които продължават да приемат своята терапия, е 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) за групата на езетимиб/симвастатин и 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) за групата на симвастатин като монотерапия.

Първичната крайна точка е комбинирана и включва сърдечносъдова смърт, големи коронарни събития (МСЕ; дефинирани като нефатален инфаркт на миокарда, документирана нестабилна стенокардия, изискваща хоспитализация, или каквато и да е процедура за коронарна реваскуларизация, настъпила най-малко 30 дни след рандомизирано назначаването на лечение) и нефатален инсулт. Изпитването показва, че лечението с езетимиб/симвастатин осигурява допълнителна полза за намаляване на първичната комбинирана крайна точка на сърдечносъдова смърт, МСЕ и нефатален инсулт в сравнение със симвастатин, приеман самостоятелно (относително намаление на риска от 6,4%, p = 0,016). Първичната крайна точка се наблюдава при 2 572 от 9 067 пациенти (7-годишна честота на Kaplan-Meier [KM] 32,72%) в групата на езетимиб/симвастатин и 2 742 от 9 077 пациенти (7- -годишна честота на KM

34,67%) в групата на симвастатин, приеман самостоятелно. (Вж. фигура 1 и таблица 6.) Тази допълнителна полза се очаква да бъде подобна при едновременното приложение на езетимиб и аторвастатин. Общата смъртност остава непроменена в тази високорискова група.

Наблюдава се обща полза за всички инсулти; въпреки това, се отчита малко и незначително увеличение на хеморагичния инсулт в групата на езетимиб-симвастатин в сравнение със симвастатин самостоятелно. Рискът от хеморагичен инсулт за езетимиб, приложен едновременно със статини с по-висока ефикасност в изпитвания, ориентирани към дългосрочни резултати, не е оценен.

Ефектът от лечението с езетимиб/симвастатин като цяло е в съответствие с общите резултати в много подгрупи, включително групи по пол, възраст, раса, анамнеза за захарен диабет, изходни нива на липидите, предшестваща терапия със статини, предишен инсулт и хипертония.

Фигура 1. Ефект на езетимиб/симвастатин върху първичната съставна крайна точка на сърдечносъдова смърт, голямо коронарно събитие или нефатален инсулт

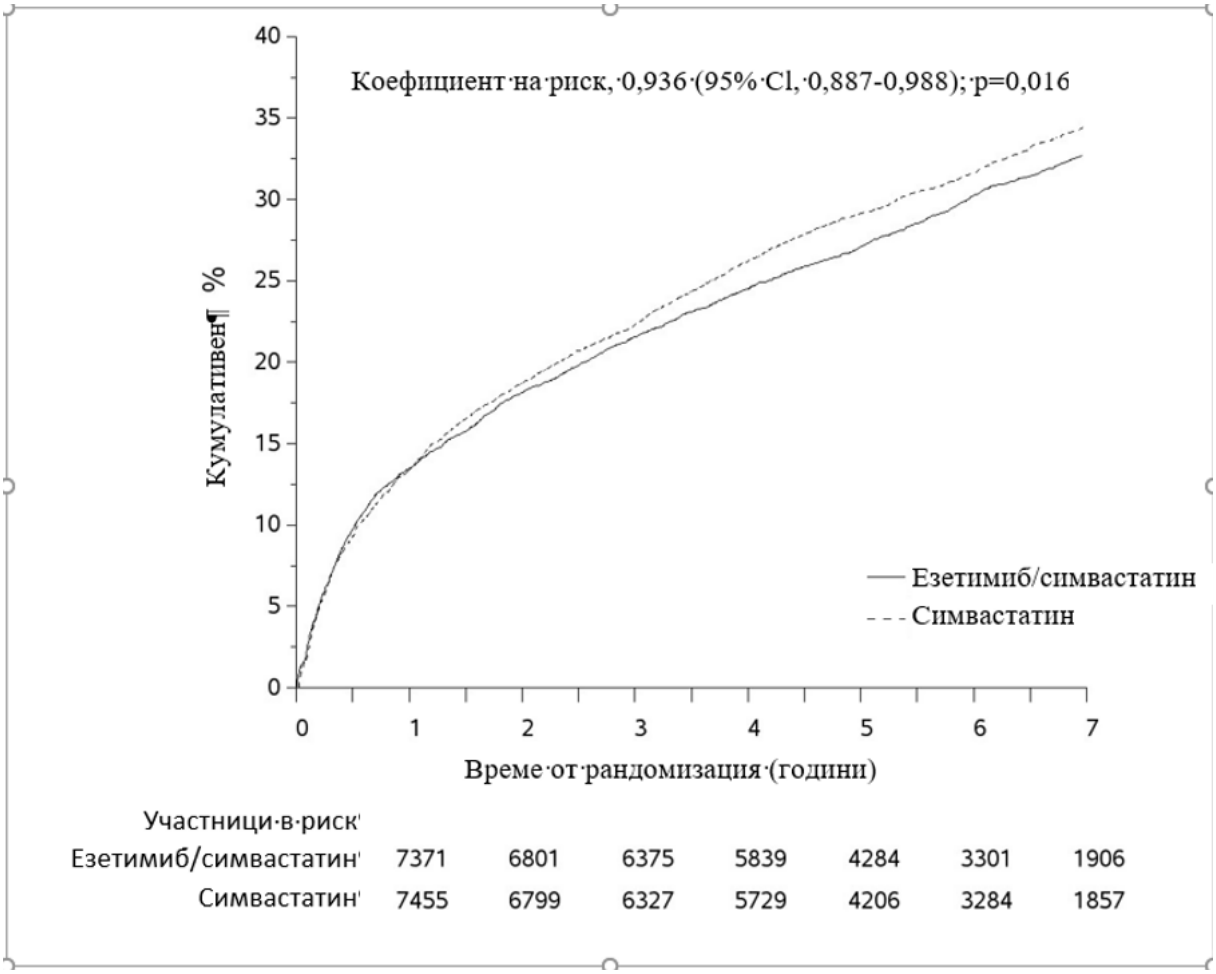

Таблица 6. Големи сърдечносъдови събития по терапевтична група при всички рандомизирани пациенти в IMPROVE-IT

Резултат	**Езетимиб/симва-статин 10 mg/40 mg* (N=9 067)**		**Симвастатин 40 mg †** **(N=9 077)**		**Коефициент на риск** **(95% CI)**	**р-стой-ност**
	n	K-M %‡	n	K-M %‡		
Първична комбинирана крайна точка за ефикасност						

(сърдечносъдова смърт, големи коронарни събития и нефатален инсулт)	2 572	32,72%	2 742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Компоненти на първичната комбинирана крайна точка и избрани крайни точки за ефикасност (първи случай на определено събитие по всяко време)						
Сърдечносъдова смърт	537	6,89%	538	6,84%	1 000 (0,887; 1,127)	0,997
Голямо коронарно събитие:						
Нефатален МИ	945	12,77%	1 083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Нестабилна стенокардия, изискваща хоспитализация	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Коронарна реваскуларизация след 30 дни	1 690	21,84%	1 793	23,36%	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Нефатален инсулт	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678; 0,949)	0,010

* При 6% дозата е повишена до езетимиб/симвастатин 10 mg/80 mg

† При 27% дозата е повишена до симвастатин 80 mg

‡ Оценка по Каплан-Майер на 7-та година

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХоФХ)

Проведено е двойно-сляпо, рандомизирано, 12-седмично изпитване при пациенти с клинична и/или генотипна диагноза ХоФХ. Данните са анализирани от подгрупа пациенти (n=36), получаващи аторвастатин 40 mg при изходно ниво. Увеличаването на дозата на аторвастатин от 40 mg на 80 mg (n=12) води до намаляване на LDL-C с 2% от изходното ниво на аторвастатин 40 mg. Едновременното приложение на езетимиб и аторвастатин, еквивалентно на езетимиб/аторвастатин (10 mg /40 mg и 10 mg/80 mg сборно, n = 24), води до намаление на LDL-C с 19% спрямо изходното ниво с аторвастатин 40 mg. При тези пациенти, при които са прилагани едновременно езетимиб и аторвастатин, еквивалентни на езетимиб/аторвастатин (10 mg /80 mg, n = 12), се наблюдава намаление на LDL-C с 25% спрямо изходното ниво с аторвастатин 40 mg.

След завършване на 12-седмичното изпитване, отговарящите на изискванията пациенти (n = 35), които са получавали аторвастатин 40 mg на изходното ниво, са назначени да приемат едновременно езетимиб и аторвастатин, еквивалентни на езетимиб/аторвастатин 10 mg /40 mg за до 24 допълнителни месеца. След най-малко 4 седмици лечение е възможно удвояване на дозата на аторвастатин до максимална доза от 80 mg. В края на 24-те месеца езетимиб/аторвастатин (10 mg/40 mg и 10 mg/80 mg сборно) предизвиква намаляване на LDL-C, което съответства на наблюдавания резултат в 12-седмичното изпитване.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от изпитвания с езетимиб/аторвастатин във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Езетимиб/аторвастатин

Доказано е, че езетимиб/аторвастатин е биоеквивалентен на едновременното приложение на съответните дози езетимиб и аторвастатин на таблетки.

Абсорбция

Езетимиб/аторвастатин

Ефектите на храна, с високо съдържание на мазнини, върху фармакокинетиката на езетимиб и аторвастатин, когато се прилагат като таблетки езетимиб/аторвастатин, са сравними с тези, докладвани за отделните таблетки.

Езетимиб
След перорално приложение езетимиб се резорбира бързо и се конюгира екстензивно във фармакологично активен фенолов глюкуронид (езетимиб-глюкуронид). Средните максимални плазмени концентрации (Cmax) се достигат в рамките на 1 до 2 часа за езетимиб-глюкуронид и 4 до 12 часа за езетимиб. Абсолютната бионаличност на езетимиб не може да бъде определена, тъй като съединението е практически неразтворимо във водна среда, подходяща за инжектиране.

Едновременното приемане на храна (храна с високо съдържание на мазнини или без мазнини) няма ефект върху пероралната бионаличност на езетимиб, когато се прилага като таблетки от 10 mg.

Аторвастатин
Аторвастатин се абсорбира бързо след перорално приложение; максималните плазмени концентрации (Cmax) се постигат в рамките на 1 до 2 часа. Степента на абсорбция нараства пропорционално на дозата на аторвастатин. След перорално приложение аторвастатин филмираните таблетки имат 95% до 99% бионаличност в сравнение с пероралния разтвор. Абсолютната бионаличност на аторвастатин е приблизително 12%, системната наличност на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е приблизително 30%. Ниската системна наличност се дължи на предсистемния клирънс в стомашно-чревната лигавица и/или чернодробен метаболизъм при първо преминаване.

Разпределение
Езетимиб
Езетимиб и езетимиб-глюкуронид се свързват съответно 99,7% и 88 до 92% с човешките плазмени протеини.

Аторвастатин
Средният обем на разпределение на аторвастатин е приблизително 381 l. Аторвастатин се свързва ≥ 98% с плазмените протеини.

Биотрансформация
Езетимиб
Езетимиб се метаболизира основно в тънките черва и черния дроб чрез глюкуронидна конюгация (реакция от фаза II) с последваща жлъчна екскреция. Наблюдаван е минимален окислителен метаболизъм (реакция от фаза I) при всички оценявани видове. Езетимиб и езетимиб-глюкуронид са основните лекарствени производни съединения, открити в плазмата, съставляващи приблизително 10 до 20% и съответно 80 до 90% от общото лекарство в плазмата. Както езетимиб, така и езетимиб-глюкуронид се елиминират бавно от плазмата с данни за значително ентерохепатално рециклиране. Полуживотът на езетимиб и езетимиб-глюкуронид е приблизително 22 часа.

Аторвастатин
Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 до орто- и парахидроксилирани производни и различни бета-окислителни продукти. Освен другите пътища, тези продукти се метаболизират допълнително чрез глюкурониране. *In vitro* инхибирането на HMG-CoA редуктазата от орто- и парахидроксилирани метаболити е еквивалентно на това на аторвастатин. Приблизително 70% от циркулиращата инхибиторна активност за HMG-CoA редуктазата се дължи на активните метаболити.

Елиминиране
Езетимиб
След перорално приложение на ^{14}C-езетимиб (20 mg) при хора, общото количество езетимиб представлява приблизително 93% от общата радиоактивност в плазмата. Приблизително 78% и 11% от приложената радиоактивност се откриват съответно във фекалиите и урината за 10-дневен период на събиране. След 48 часа не се установяват нива на радиоактивност в плазмата.

Аторвастатин
Аторвастатин се излъчва предимно с жлъчката след чернодробен и/или екстрахепатален метаболизъм. Изглежда, обаче, че лекарството не претърпява значителна ентерохепатална рециркулация. Средният плазмен елиминационен полуживот на аторвастатин при хора е приблизително 14 часа. Полуживотът на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е приблизително 20 до 30 часа поради участието на активните метаболити.

Аторвастатин е субстрат на чернодробните транспортери и на полипептидите, транспортиращи органични анион 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Аторвастатин също така е идентифициран като субстрат на ефлукс транспортерите протеин 1 на мултирезистентност към лекарства (MDR1) и протеин на резистентност към рак на гърдата (BCRP), които могат да ограничат чревната абсорбция и билиарния клирънс на аторвастатин.

Педиатрична популация
Езетимиб
Фармакокинетиката на езетимиб при деца ≥ 6 години е сходна с тази при възрастни. Липсват фармакокинетични данни при педиатричната популация на възраст < 6 години. Клиничният опит при пациенти в детска и юношеска възраст включва пациенти с ХоФХ, ХеФХ или ситостеролемия.

Аторвастатин
В отворено, 8-седмично проучване, педиатрични пациенти в стадий 1 по Танер (n = 15) и стадий 2 по Танер (n = 24) (на възраст 6-17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и изходен LDL-C ≥ 4 mmol/l са лекувани съответно с 5 или 10 mg таблетки за дъвчене или 10 или 20 mg филмирани таблетки аторвастатин веднъж дневно. Телесното тегло е единствената значима ковариата в популационния ФК модел на аторвастатин. Привидният перорален клирънс на аторвастатин при педиатрични пациенти изглежда подобен на този при възрастни, когато се измерва алометрично според телесното тегло. Наблюдавано е постоянно намаляване на LDL-C и общия холестерол в диапазона на експозиция на аторвастатин и о-хидроксиаторвастатин.

Старческа възраст
Езетимиб
Плазмените концентрации на общия езетимиб са около 2 пъти по-високи при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години), отколкото при младите (18 до 45 години). Понижението на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между пациенти в старческа възраст и по-млади пациенти, лекувани с езетимиб.

Аторвастатин
Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са по-високи при здрави индивиди в старческа възраст, отколкото при млади възрастни, докато липидните ефекти са сравними с тези, наблюдавани при по-млади пациенти.

Чернодробно увреждане
Езетимиб
След единична доза от 10 mg езетимиб, средната стойност на AUC за общия езетимиб се увеличава приблизително 1,7 пъти при пациенти с лека чернодробна недостатъчност (оценка по Child-Pugh 5 или 6), в сравнение със здрави индивиди. В 14-дневно проучване с многократни дози (10 mg дневно) при пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (оценка по Child-Pugh 7 до 9), средната стойност на AUC за общия езетимиб е увеличена приблизително 4 пъти на Ден 1 и Ден 14 в сравнение със здрави индивиди. Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека чернодробна недостатъчност. Поради неизвестните ефекти при повишена експозиция на езетимиб при пациенти с умерена или тежка чернодробна недостатъчност (оценка по Child-Pugh > 9), езетимиб не се препоръчва при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 4.4).

Аторвастатин
Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са значително повишени (приблизително 16-кратно в C_{max} и приблизително 11-кратно при AUC) при пациенти с хронично алкохолно чернодробно заболяване (B по Child-Pugh).

Бъбречно увреждане
Езетимиб
След единична доза от 10 mg езетимиб при пациенти с тежко бъбречно заболяване (n = 8; среден $CrCl \leq 30$ ml/min/1,73 m^2), средната стойност на AUC за общия езетимиб се увеличава приблизително 1,5-кратно в сравнение със здрави индивиди (n = 9).

При допълнителен пациент в това проучване (след бъбречна трансплантация и приемащ множество лекарствени продукти, включително циклоспорин) е наблюдавана 12-кратно по-голяма експозиция на общ езетимиб.

Аторвастатин
Бъбречните заболявания нямат влияние върху плазмените концентрации или липидните ефекти на аторвастатин и на неговите активни метаболити.

Пол
Езетимиб
Плазмените концентрации на общия езетимиб са малко по-високи (приблизително 20%) при жените, отколкото при мъжете. Намаляването на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между мъжете и жените, лекувани с езетимиб.

Аторвастатин
Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити при жените се различават от тези при мъжете (жени: приблизително 20% по-висока за C_{max} и приблизително 10% по-ниска за AUC). Тези разлики нямат клинично значение, което води до липса на клинично значими разлики в липидните ефекти при мъжете и при жените.

SLCO1B1 полиморфизъм
Аторвастатин
Чернодробното усвояване на всички инхибитори на HMG-CoA редуктазата, включително аторвастатин, включва транспортера OATP1B1. При пациенти с полиморфизъм SLCO1B1 съществува риск от повишена експозиция на аторвастатин, което може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. точка 4.4). Полиморфизмът в гена, кодиращ OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), е свързан с 2,4-кратно по-висока експозиция на аторвастатин (AUC), отколкото при индивиди без този генотипен вариант (c.521TT). При тези пациенти е възможно и генетично нарушено чернодробно усвояване на аторвастатин. Не са известни възможни последици за ефикасността.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Езетимиб/аторвастатин
В тримесечни проучвания за едновременно приложение на езетимиб и аторвастатин при плъхове и кучета, наблюдаваните токсични ефекти са по същество са същите, които обикновено се свързват със статините. Статин-подобните хистопатологични находки са ограничени до черния дроб. Някои от токсичните ефекти са по-изразени от тези, наблюдавани по време на лечение само със статини. Това се дължи на фармакокинетични и/или фармакодинамични взаимодействия след едновременно приложение.

Едновременното приложение на езетимиб и аторвастатин при бременни плъхове показва, че има свързано с изследването увеличение на скелетната вариация „намалена осификация на гръдните кости“ в групата, приемаща високи дози (1 000/108,6 mg/kg) езетимиб/аторвастатин.

Това може да е свързано с наблюдаваното намаляване на телесното тегло на плода. При бременни зайци се наблюдава ниска честота на скелетни деформации (сраснали гръдни кости, сраснали опашни прешлени и асиметрични вариации на гръдните кости).

В серия от *in vivo* и *in vitro* тестове, езетимиб, прилаган самостоятелно или едновременно с аторвастатин, не показва генотоксичен потенциал.

Езетимиб
Проучванията при животни за хроничната токсичност на езетимиб не са установили токсични ефекти за таргетните органи. При кучета, лекувани в продължение на четири седмици с езетимиб (≥ 0,03 mg/kg/ден), концентрацията на холестерол в кистозната жлъчка се увеличава с коефициент 2,5 до 3,5. Въпреки това, при едногодишно проучване при кучета, на които са давани дози до 300 mg/kg/ден, не се наблюдава повишена честота на холелитиаза или други хепатобилиарни ефекти. Значението на тези данни за хора не е известно. Не може да се изключи литогенен риск, свързан с терапевтичната употреба на езетимиб.

Дългосрочните тестове за канцерогенност на езетимиб са отрицателни.

Езетимиб няма ефект върху фертилитета на мъжки или женски плъхове, като не е установено да е тератогенен при плъхове или зайци или да повлиява пренаталното или постнаталното развитие. Езетимиб преминава плацентарната бариера при бременни плъхове и зайци, на които са прилагани многократни дози от 1 000 mg/kg/ден.

Аторвастатин
Аторвастатин е показал отрицателни резултати за мутагенен и кластогенен потенциал в серия от 4 *in vitro* теста и 1 *in vivo* тест. Установено е, че аторвастатин не е канцерогенен при плъхове, но високите дози при мишки (които водят до 6-11 пъти AUC_{0-24h}, достигната при хора при най-високата препоръчителна доза) показват хепатоцелуларни аденоми при мъжките и хепатоцелуларни карциноми при женските мишки. Има доказателства от експериментални проучвания върху животни, че инхибиторите на HMG-CoA редуктазата могат да повлияят развитието на ембриона или зародиша. При плъхове, зайци и кучета аторвастатин няма ефект върху фертилитета и не е тератогенен, но при токсични за майката дози е наблюдавана фетална токсичност при плъхове и зайци. Развитието на потомството на плъхове е забавено и преживяемостта след раждането е намалена при на излагане на майките на високи дози аторвастатин. При плъхове има данни за преминаване на аторвастатин през плацентата. При плъхове плазмените концентрации на аторвастатин са подобни на тези в млякото. Не е известно дали аторвастатин или неговите метаболити се екскретират в кърмата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката
Калциев карбонат
Хидроксипропилцелулоза
Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Полисорбат 80
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат
Натриев лаурилсулфат
Повидон
Манитол
Натриев стеарилфумарат

Жълт железен оксид (E172)

Филмово покритие
Хипромелоза
Макрогол (E1521)
Титанов диоксид (E171)
Талк (E553b)
Жълт железен оксид (E172) – само за 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg
Червен железен оксид (E172) – само за 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg
Черен железен оксид (E172) – само за 10 mg/80 mg

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери (OPA/Al/PVC//Al), съдържащи 10, 20, 30, 60, 90 или 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ко-Аторис 10 mg/10 mg филмирани таблетки, Рег. №: 20240310
Ко-Аторис 10 mg/20 mg филмирани таблетки, Рег. №: 20240311
Ко-Аторис 10 mg/40 mg филмирани таблетки, Рег. №: 20240312
Ко-Аторис 10 mg/80 mg филмирани таблетки, Рег. №: 20240313

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

Дата на първо разрешаване: 19.11.2024

10. ДАТА НА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

5 Януари 2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.