

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Co-Atoris, 10 mg/10 mg, film tablete
Co-Atoris, 10 mg/20 mg, film tablete
Co-Atoris, 10 mg/40 mg film tablete
Co-Atoris, 10 mg/80 mg, film tablete

INN: ezetimib/atorvastatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Co-Atoris, 10 mg/10 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg ezetimiba i 10 mg atorvastatina (u obliku atorvastatin-kalcijum, trihidrata).

Co-Atoris, 10 mg/20 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg ezetimiba i 20 mg atorvastatina (u obliku atorvastatin-kalcijum, trihidrata).

Co-Atoris, 10 mg/40 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg ezetimiba i 40 mg atorvastatina (u obliku atorvastatin-kalcijum, trihidrata).

Co-Atoris, 10 mg/80 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg ezetimiba i 80 mg atorvastatina (u obliku atorvastatin-kalcijum, trihidrata).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Co-Atoris, 10 mg/10 mg, film tablete: Jedna film tableta sadrži 25 mg laktoze (u obliku monohidrata).

Co-Atoris, 10 mg/20 mg, film tablete: Jedna film tableta sadrži 51 mg laktoze (u obliku monohidrata).

Co-Atoris, 10 mg/40 mg, film tablete: Jedna film tableta sadrži 102 mg laktoze (u obliku monohidrata).

Co-Atoris, 10 mg/80 mg, film tablete: Jedna film tableta sadrži 203 mg laktoze (u obliku monohidrata).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Co-Atoris, 10 mg/10 mg, film tablete

Svetlo žute, ovalne, bikonveksne film tablete sa oznakom A1 na jednoj strani. Dimenzije tablete: približno 13 mm x 6 mm.

Co-Atoris, 10 mg/20 mg, film tablete

Svetlo narandžaste, bikonveksne film tablete u obliku kapsule sa oznakom A2 na jednoj strani. Dimenzije tablete: približno 14 mm x 6 mm.

Co-Atoris, 10 mg/40 mg, film tablete

Svetlo ružičaste, ovalne, bikonveksne film tablete sa oznakom A4 na jednoj strani. Dimenzije tablete: približno 17 mm x 8 mm.

Co-Atoris, 10 mg/80 mg, film tablete

Svetlo ljubičaste, ovalne, bikonveksne film tablete sa oznakom A8 na jednoj strani. Dimenzije tablete: približno 19 mm x 9 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Prevenција kardiovaskularnih događaja

Lek Co-Atoris je indikovao za smanjenje rizika od kardiovaskularnih događaja (videti odeljak 5.1) kod pacijenata sa koronarnom bolešću srca (KBS) i akutnim koronarnim sindromom (AKS) u anamnezi, bilo da su ranije lečeni statinom ili ne.

Hiperholesterolemija

Lek Co-Atoris je indikovao kao dodatna terapija uz režim ishrane kod pacijenata sa primarnom (heterozigotnom familijarnom i nefamilijarnom) hiperholesterolemiom ili mešovitom hiperlipidemijom kod kojih se primena kombinovanog leka smatra odgovarajućom:

- kod pacijenata kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola statinom,
- kod pacijenata koji se već leče statinom i ezetimibom.

Homozigotna familijarna hiperholesterolemija (HoFH)

Lek Co-Atoris je indikovao kao dodatna terapija uz režim ishrane kod pacijenata sa HoFH. Pacijenti mogu da dobijaju još dodatnih terapija (npr. afereza lipoproteina male gustine [LDL holesterola]).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Hiperholesterolemija i/ili koronarna bolest srca (sa AKS u anamnezi)

Pacijentu treba odrediti odgovarajući režim ishrane za smanjenje vrednosti lipida i potrebno je da pacijent nastavi da ga se pridržava tokom terapije lekom Co-Atoris.

Opseg doza leka Co-Atoris je od 10 mg/10 mg/dan do 10 mg/80 mg/dan. Uobičajena doza je 10 mg/10 mg jednom dnevno. Prilikom određivanja početne terapije ili prilagođavanja doze treba uzeti u obzir vrednosti holesterola, lipoproteina male gustine (LDL holesterol), status rizika od koronarne bolesti srca i odgovor na trenutnu terapiju za smanjenje vrednosti holesterola kod pacijenta.

Dozu leka Co-Atoris treba odrediti kod svakog pacijenta pojedinačno na osnovu utvrđene efikasnosti različitih jačina leka Co-Atoris (videti u odeljku 5.1, Tabelu 4) i odgovora na trenutnu terapiju za smanjenje vrednosti holesterola. Dozu treba prilagođavati u vremenskim intervalima od 4 nedelje ili dužim.

Homozigotna familijarna hiperholesterolemija

Doza leka Co-Atoris kod pacijenata sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemiom je od 10 mg/10 mg do 10 mg/80 mg dnevno. Lek Co-Atoris se može koristiti kao dodatna terapija drugim terapijama za smanjenje vrednosti lipida (npr. LDL afereza) kod ovih pacijenata ili ukoliko takve terapije nisu dostupne.

Istovremena primena sa drugim lekovima

Dozu leka Co-Atoris treba uzeti ili ≥ 2 sata pre ili ≥ 4 sata posle primene sekvestranta žučne kiseline. Kod pacijenata koji uzimaju antivirusne lekove elbasvir/grazoprevir za lečenje hepatitisa C istovremeno sa lekom Co-Atoris, doza leka Co-Atoris ne sme biti veća od 10 mg/20 mg/dan (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene leka Co-Atoris kod dece nisu utvrđene (videti odeljak 5.2). Nema raspoloživih podataka.

Oštećenje funkcije jetre

Lek Co-Atoris treba oprezno koristiti kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.4 i 5.2). Lek Co-Atoris je kontraindikovao kod pacijenata sa aktivnom bolešću jetre (videti odeljak 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2).

Način primene

Lek Co-Atoris je namenjen za oralnu upotrebu. Lek Co-Atoris se može primeniti kao pojedinačna doza, u bilo koje doba dana, sa hranom ili bez nje. Pošto tableta nema podeonu liniju, ne treba je deliti i treba je progutati celu.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.

Terapija lekom Co-Atoris je kontraindikovana tokom trudnoće i dojenja i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste odgovarajuće mere kontracepcije (videti odeljak 4.6).

Lek Co-Atoris je kontraindikovao kod pacijenata sa aktivnom bolešću jetre ili uporno povećanim vrednostima transaminaza u serumu nepoznate etiologije (više od 3 puta veće od gornje granice normalne vrednosti [GGN]).

Lek Co-Atoris je kontraindikovao kod pacijenata koji uzimaju antivirusne lekove glecaprevir/pibrentasvir za lečenje hepatitisa C.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Miopatija/rabdomioliza

Nakon stavljanja ezetimiba u promet zabeleženi su slučajevi miopatije i rabdomiolize. Većina pacijenata kod kojih se javila rabdomioliza uzimala je statin istovremeno sa ezetimibom. Međutim, u veoma retkim slučajevima zabeležena je rabdomioliza tokom primene ezetimiba u monoterapiji i veoma retko sa dodatkom ezetimiba terapiji lekovima za koje se zna da su povezani sa povećanim rizikom od rabdomiolize.

Lek Co-Atoris sadrži atorvastatin. Atorvastatin, kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze, može u retkim slučajevima da utiče na skeletne mišiće i izazove mialgiju, miozitis i miopatiju, koji mogu da napreduju do rabdomiolize, stanja koje potencijalno može biti životno ugrožavajuće i koga karakteriše izrazito povećanje vrednosti kreatin fosfokinaze (CPK) (> 10 puta od gornje granice normalnih vrednosti), mioglobinemiju i mioglobinuriju koje mogu da dovedu do insuficijencije bubrega.

Pre započinjanja terapije

Lek Co-Atoris treba oprezno propisivati pacijentima koji imaju predisponirajuće faktore za rabdomiolizu. Treba odrediti vrednost kreatin fosfokinaze pre započinjanja terapije u sledećim situacijama:

- oštećenje bubrega,
- hipotiroidizam,
- lične ili porodične anamneze sa naslednim poremećajima mišića,
- miotoksično delovanje statina ili fibrata u anamnezi,
- oboljenje jetre u anamnezi i/ili konzumiranje veće količine alkohola,

- kod starijih osoba (starosti > 70 godina) treba razmotriti neophodnost ovakvih mera, u zavisnosti od prisustva drugih predisponirajućih faktora za rabdomiolizu.
- situacije kada može da se javi povećana koncentracija u plazmi, kao što su interakcije (videti odeljak 4.5) i kod posebnih populacija uključujući i genetske podpopulacije (videti odeljak 5.2).

U takvim situacijama korist terapije treba proceniti u odnosu na rizik, a istovremeno se preporučuje kliničko praćenje.

Ukoliko su početne vrednosti CPK značajno povišene (> 5 puta od gornje granice normale), ne treba počinjati sa terapijom.

Određivanje vrednosti kreatin fosfokinaze

Vrednost kreatin fosfokinaze (CPK) ne treba određivati nakon fizičkog napora ili ukoliko postoji bilo koji relevantni uzrok povećanja vrednosti CPK, jer je tako dobijene rezultate teško tumačiti. Ukoliko su vrednosti CPK značajno veće od osnovne (> 5 puta od gornje granice normale), ove vrednosti treba ponovo izmeriti nakon 5 do 7 dana da bi se potvrdili rezultati.

Za vreme terapije

- Pacijente treba savetovati da bez odlaganja prijave bol u mišićima, grčeve ili slabost mišića, naročito ako su praćeni osećanjem slabosti ili visokom telesnom temperaturom ili ako se mišićni znakovi i simptomi ne povuku nakon prekida primene lekom Co-Atoris.
- Ako se ovakvi simptomi jave dok pacijent prima terapiju lekom Co-Atoris, treba odrediti vrednost CPK. Ukoliko je ta vrednost značajno povećana (> 5 puta od GGN), lečenje treba prekinuti.
- Ukoliko su mišićni simptomi teški i prouzrokuju svakodnevne tegobe, čak i ako je vrednost CPK povećana ≤ 5 puta od GGN, treba razmotriti obustavu terapije.
- Ako se simptomi povuku i vrednost CPK vrati na normalu, treba razmotriti ponovno uvođenje terapije lekom Co-Atoris ili nekim drugim lekom koji sadrži statin, sa najmanjom mogućom dozom i uz pažljivo praćenje.
- Mora se obustaviti terapija lekom Co-Atoris ako dođe do klinički značajnog povećanja vrednosti CPK (> 10 puta od GGN) ili ako se dijagnostikuje rabdomioliza ili se na nju sumnja.
- Veoma retko su zabeleženi slučajevi imunski posredovane nekrotizirajuće miopatije (engl. *immune-mediated necrotising myopathy*, IMNM) tokom ili nakon lečenja određenim statinima. IMNM klinički karakterišu dugotrajna proksimalna slabost mišića i povećana vrednost kreatin kinaze u serumu, koja traje i nakon obustave terapije statinima.

Zbog prisustva atorvastatina u sastavu leka Co-Atoris, rizik od rabdomiolize se povećava kada se lek Co-Atoris primenjuje istovremeno sa određenim lekovima koji mogu da povećaju koncentraciju atorvastatina u plazmi, kao što su snažni inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol i inhibitori HIV proteaze, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir itd). Rizik od miopatije se takođe može povećati kod istovremene primene sa gemfibrozilom i drugim derivatima fibrinske kiseline, antivirusnim lekovima za terapiju hepatitisa C (HCV) (boceprevirom, telaprevirom, elbasvirom/grazoprevirom), eritromicinom ili niacinom. Ako je moguće, treba razmotriti primenu druge terapije (kod kojih nema interakcija) umesto ovih lekova (videti odeljak 4.8).

U slučaju kada je neophodna istovremena primena ovih lekova sa lekom Co-Atoris, treba pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika od istovremene terapije. Kada pacijenti uzimaju lekove koji povećavaju koncentraciju atorvastatina u plazmi, preporučuje se primena manje doze u odnosu na maksimalnu dozu leka Co-Atoris. Osim toga, u slučaju istovremene primene sa snažnim inhibitorima CYP3A4 treba razmotriti primenu manje početne doze leka Co-Atoris i savetuje se odgovarajuće kliničko praćenje pacijenta (videti odeljak 4.5).

Atorvastatin se ne sme primenjivati istovremeno sa sistemskim formulacijama fusidinske kiseline ili unutar 7 dana nakon prekida terapije fusidinskom kiselinom. Kod pacijenata kod kojih se sistemska primena fusidinske kiseline smatra neophodnom, terapiju statinom treba obustaviti tokom trajanja terapije fusidinskom kiselinom. Zabeleženi su slučajevi rabdomiolize (uključujući i one sa smrtnim ishodom) kod pacijenata koji su istovremeno primali fusidinsku kiselinu i statin (videti odeljak 4.5). Pacijente treba

savetovati da zatraže hitnu medicinsku pomoć ako osete simptome slabosti, bola ili osetljivosti u mišićima.

Terapija statinom se može ponovo započeti sedam dana nakon poslednje doze fusidinske kiseline.

U izuzetnim okolnostima, kada je neophodna dugotrajna sistemska terapija fusidinskom kiselinom, npr. u terapiji teških infekcija, potrebu za istovremenom primenom leka Co-Atoris i fusidinske kiseline treba razmotriti za svaki slučaj pojedinačno i sprovesti uz pažljiv medicinski nadzor.

Daptomicin

Zabeleženi su slučajevi miopatije i/ili rabdomiolize kada su inhibitori HMG-CoA reduktaze (npr. atorvastatin i ezetimib/atorvastatin) primenjivani istovremeno sa daptomicinom. Potreban je oprez pri propisivanju inhibitora HMG-CoA reduktaze sa daptomicinom, zato što oba ova leka, kada se daju samostalno, mogu da izazovu miopatiju i/ili rabdomiolizu. Treba razmotriti privremeno obustavljanje terapije lekom Co-Atoris kod pacijenata koji uzimaju daptomicin, osim ako korist od istovremene primene ne prevazilazi rizik. Videti Sažetak karakteristika leka daptomicin za dodatne informacije o ovoj potencijalnoj interakciji sa inhibitorima HMG-CoA reduktaze (npr. sa atorvastatinom i kombinacijom ezetimib/atorvastatin) i za više smernica u vezi sa praćenjem terapije (videti odeljak 4.5.).

Miastenija gravis i okularna miastenija

U nekoliko slučajeva zabeleženo je da su statini indukovali *de novo* ili pogoršali postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (videti odeljak 4.8). Treba prekinuti primenu leka Co-Atoris u slučaju pogoršanja simptoma. Zabeleženi su recidivi kada je (ponovo) primenjen isti ili neki drugi statin.

Enzimi jetre

U kontrolisanim ispitivanjima istovremene primene kod pacijenata koji su dobijali ezetimib i atorvastatin, primećeno je stalno povećanje transaminaza (≥ 3 puta od gornje granice normalnih vrednosti [GGN]) (videti odeljak 4.8).

Treba sprovesti testove funkcije jetre pre započinjanja terapije i periodično nakon toga. Kod pacijenata kod kojih se jave bilo koji simptomi koji mogu da ukazuju na oštećenje jetre, treba sprovesti testove funkcije jetre. Pacijente kod kojih se jave povećane vrednosti transaminaza treba pratiti dok se ta odstupanja ne koriguju. Ako je povećanje vrednosti transaminaza, više od 3 puta od GGN, preporučuje se smanjenje doze ili prekid primene leka Co-Atoris (videti odeljak 4.8).

Lek Co-Atoris treba pažljivo primenjivati kod pacijenata koji konzumiraju prekomerne količine alkohola i/ili imaju bolesti jetre u anamnezi.

Insuficijencija jetre

Zbog toga što nisu poznata dejstva povećane izloženosti ezetimibu kod pacijenata sa umerenom ili teškom insuficijencijom jetre, lek Co-Atoris se ne preporučuje (videti odeljak 5.2).

Fibrati

Bezbednost i efikasnost primene ezetimiba istovremeno sa fibratima nisu ustanovljene, zato se ne preporučuje istovremena primena leka Co-Atoris i fibrata (videti odeljak 4.5).

Ciklosporin

Terapija lekom Co-Atoris se mora oprezno uvoditi kada pacijent prima ciklosporin. Kod ovih pacijenata, koji dobijaju lek Co-Atoris i ciklosporin, treba pratiti koncentracije ciklosporina (videti odeljak 4.5).

Antikoagulansi

Ako se lek Co-Atoris dodaje terapiji varfarinom, drugom kumarinskom antikoagulusu ili fluindionu, treba na odgovarajući način pratiti internacionalni normalizovani odnos (engl. *International Normalised Ratio*, INR) (videti odeljak 4.5).

Prevenција moždanog udara agresivnim smanjenjem vrednosti holesterola (studija SPARCL)

U *post-hoc* analizama podtipova moždanog udara kod pacijenata bez koronarne bolesti srca (KBS), koji su nedavno imali moždani udar ili tranzitorni ishemijski napad (engl. *transient ischaemic attack*, TIA), javila se veća incidenca hemoragijskog moždanog udara kod pacijenata kod kojih je započeta terapija atorvastatinom u dozi od 80 mg u poređenju sa placebom. Povećani rizik je posebno primećen kod pacijenata sa ranijim hemoragijskim moždanim udarom ili lakunarnim infarktom na početku ispitivanja. Za pacijente sa ranijim hemoragijskim moždanim udarom ili lakunarnim infarktom odnos koristi i rizika upotrebe atorvastatina u dozi od 80 mg nije siguran i treba pažljivo razmotriti potencijalni rizik od hemoragijskog moždanog udara pre započinjanja terapije (videti odeljak 5.1).

Intersticijalna bolest pluća

Kao izuzetak, sa primenom nekih statina zabeleženi su slučajevi intersticijalne bolesti pluća, naročito kod dugotrajne terapije (videti odeljak 4.8). Simptomi mogu da uključuju dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje opšteg zdravstvenog stanja (umor, smanjenje telesne mase i povišena telesna temperatura). Ako se sumnja da se kod pacijenta javila intersticijalna bolest pluća, treba obustaviti terapiju statinima.

Dijabetes melitus

Postoje dokazi koji ukazuju na to da statini, kao grupa lekova, povećavaju koncentraciju glukoze u krvi i kod nekih pacijenata, koji imaju visok rizik od nastanka dijabetesa, mogu da dovedu do hiperglikemije kod koje je indikovana terapija lekovima. Međutim, ovaj rizik je manji od koristi usled smanjenja vaskularnog rizika sa primenom statina i zbog toga on ne bi trebalo da bude razlog za obustavu terapije statinom. Pacijente sa rizikom (koncentracija glukoze natašte od 5,6 do 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², povećana vrednost triglicerida, hipertenzija) treba pratiti klinički i biohemijski u skladu sa nacionalnim smernicama.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Lek Co-Atoris sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju da uzimaju ovaj lek. Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po film tableti, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Više je mehanizama koji mogu da doprinesu potencijalnim interakcijama sa inhibitorima HMG CoA reduktaze. Lekovi ili biljni preparati koji inhibiraju određene enzime (npr. CYP3A4) i/ili puteve transportera (npr. OATP1B) mogu da povećaju koncentracije atorvastatina u plazmi i mogu da dovedu do povećanog rizika od miopatije/rabdomiolize.

Videti Sažetak karakteristika leka svih istovremeno primenjivanih lekova za dodatne informacije o njihovim potencijalnim interakcijama sa atorvastatinom i/ili potencijalnim izmenama enzima ili transportera, kao i mogućem prilagođavanju doza i režima doziranja.

Farmakodinamske interakcije

Atorvastatin se metaboliše putem citohroma P450 3A4 (CYP3A4) i supstrat je transportnih proteina jetre, transportnog polipeptida organskih anjona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (AOTP1B3). Metaboliti atorvastatina su supstrati za OATP1B1. Atorvastatin je takođe identifikovan kao supstrat proteina rezistencije više lekova 1

(MDR1) i proteina rezistencije karcinoma dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), što može da ograniči intestinalnu resorpciju i klirens atorvastatina iz žuči (videti odeljak 5.2). Istovremena primena lekova koji inhibiraju CYP3A4 ili transportne proteine može da dovede do povećanja koncentracije atorvastatina u plazmi i povećanog rizika od miopatije. Rizik bi takođe mogao biti povećan pri istovremenoj primeni leka Co-Atoris sa drugim lekovima koji imaju potencijal da izazovu miopatiju, kao što su derivati fibrinske kiseline i ezetimib (videti odeljak 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

Lek Co-Atoris

Nisu primećene klinički značajne farmakokinetičke interakcije kada je ezetimib primenjen istovremeno sa atorvastatinom.

Uticaj drugih lekova na lek Co-Atoris

Ezetimib

Antacidi: Istovremena primena antacida smanjila je stopu resorpcije ezetimiba, ali nije imala uticaj na bioraspoloživost ezetimiba. Ovo smanjenje stope resorpcije se ne smatra klinički značajnim.

Holestiramin: Istovremena primena holestiramina smanjila je prosečnu površinu ispod krive (PIK) za ukupni ezetimib (ezetimib + ezetimib-glukuronid) približno 55%. Dodatno smanjenje lipoproteina male gustine (LDL holesterola) usled dodatka leka Co-Atoris holestiraminu može biti umanjeno ovom interakcijom (videti odeljak 4.2).

Ciklosporin: U ispitivanju sprovedenom kod osam pacijenata nakon transplantacije bubrega sa klirensom kreatinina > 50 mL/min koji su primali stalnu dozu ciklosporina, pojedinačna doza od 10 mg ezetimiba dovela je do povećanja od 3,4 puta (u opsegu od 2,3 do 7,9 puta) prosečne vrednosti PIK za ukupni ezetimib u poređenju sa zdravom kontrolnom populacijom iz druge studije (n=17) koja je dobijala samo ezetimib. U drugom ispitivanju, pacijent sa presađenim bubregom i sa teškom bubrežnom insuficijencijom koji je primenjivao ciklosporin i veći broj drugih lekova, imao je 12 puta veću izloženost ukupnom ezetimibu u poređenju sa pacijentima iz kontrolne grupe u kojoj su ispitanici primali samo ezetimib. U unakrsnom ispitivanju sprovedenom u dva perioda na dvanaest zdravih ispitanika, dnevna doza od 20 mg ezetimiba tokom 8 dana primenjena sa pojedinačnom dozom ciklosporina od 100 mg sedmog dana dovela je do prosečnog povećanja od 15% PIK vrednosti (raspon od 10% smanjenja do 51% povećanja) u poređenju sa pojedinačnom dozom ciklosporina od 100 mg u monoterapiji. Nisu sprovedena kontrolisana ispitivanja uticaja istovremene primene sa ezetimibom na izloženost ciklosporinu kod pacijenata sa presađenim bubregom. Terapija lekom Co-Atoris se mora uvoditi uz oprez kada pacijent prima ciklosporin. Kod ovih pacijenata, koji dobijaju lek Co-Atoris i ciklosporin, treba pratiti koncentracije ciklosporina (videti odeljak 4.4).

Fibrati: Istovremena primena fenofibrata ili gemfibrozila povećala je ukupnu koncentraciju ezetimiba, približno 1,5, odnosno 1,7 puta, tim redosledom. Iako se ova povećanja ne smatraju klinički značajnim, istovremena primena leka Co-Atoris sa fibratima se ne preporučuje (videti odeljak 4.4).

Atorvastatin

Inhibitori CYP3A4: Pokazalo se da snažni CYP3A4 inhibitori dovode do primetnog povećanja koncentracije atorvastatina (videti Tabelu 1 i detaljne informacije u nastavku). Ako je moguće, treba izbegavati istovremenu primenu snažnih CYP3A4 inhibitora (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, neki antivirusni lekovi koji se koriste u terapiji hepatitisa C (npr. elbasvir/grazoprevir) i inhibitori HIV proteaze uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir itd.). U slučajevima kada se istovremena primena ovih lekova sa lekom Co-Atoris ne može izbeći, treba razmotriti manje početne i maksimalne doze leka Co-Atoris i preporučuje se

odgovarajuće kliničko praćenje pacijenata (videti Tabelu 1).

Umereni inhibitori CYP3A4 (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil i flukonazol) mogu da povećaju koncentraciju atorvastatina u plazmi (videti Tabelu 1). Primećen je povećan rizik od miopatije sa primenom eritromicina u kombinaciji sa statinima. Studije interakcije u kojima je procenjen uticaj amjodaron ili verapamila na atorvastatin nisu sprovedene. Poznato je da amjodaron i verapamil inhibiraju dejstvo CYP3A4 i njihova istovremena primena sa atorvastatinom može dovesti do povećane izloženosti atorvastatinu. Zato treba uzeti u obzir manju maksimalnu dozu leka Co-Atoris i preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje pacijenata kada se on koristi istovremeno sa umerenim CYP3A4 inhibitorima. Kliničko praćenje se preporučuje nakon uvođenja terapije i posle prilagođavanja doze inhibitora.

Inhibitori proteina rezistencije karcinoma dojke (BCRP): Istovremena primena inhibitora BCRP (npr. elbasvir i grazoprevir) može da dovede do povećanih koncentracija atorvastatina u plazmi i povećanog rizika od miopatije, zbog toga treba razmotriti prilagođavanje doze atorvastatina u zavisnosti od propisane doze. Istovremena primena elbasvira i grazoprevira sa atorvastatinom povećava koncentracije atorvastatina u plazmi 1,9 puta (videti Tabelu 1), zato doza leka Co-Atoris ne sme da bude veća od 10 mg/20 mg dnevno kod pacijenata koji istovremeno dobijaju terapiju lekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Induktori citohroma P450 3A4: Istovremena primena atorvastatina sa induktorima citohroma P450 3A4 (npr. efavirenz, rifampicin, kantaron) može da dovede do različitog smanjenja koncentracije atorvastatina u plazmi. Zbog dvostrukog mehanizma interakcije rifampicina, (indukcija citohroma P450 3A4 i inhibicija transportnog sistema hepatocita OATP1B1), istovremena primena leka Co-Atoris sa rifampicinom se preporučuje, jer je kasnija primena atorvastatina nakon primene rifampicina bila povezana sa značajnim smanjenjem koncentracije atorvastatina u plazmi. Uticaj rifampicina na koncentraciju atorvastatina u hepatocitima, međutim, nije poznat i ako se ne može izbeći istovremena primena, pacijenta treba pažljivo pratiti zbog efikasnosti.

Inhibitori transportera: Inhibitori transportnih proteina (npr. ciklosporin) mogu da povećaju sistemsku izloženost atorvastatinu (videti Tabelu 1). Uticaj inhibicije preuzimanja od strane transportera jetre na koncentraciju atorvastatina u hepatocitima nije poznat. Ako se istovremena primena ne može izbeći, preporučuje se smanjenje doze leka Co-Atoris i kliničko praćenje efikasnosti (videti Tabelu 1).

Gemfibrozil / derivati fibrinske kiseline: Upotreba fibrata povremeno je bila povezana sa događajima vezanim za mišiće, uključujući rabdomiolizu. Rizik od ovih događaja može biti povećan kod istovremene primene derivata fibrinske kiseline sa atorvastatinom.

Ezetimib: Upotreba ezetimiba bila je povezana sa događajima vezanim za mišiće, uključujući rabdomiolizu. Rizik od ovih događaja se zbog toga može povećati kod istovremene primene ezetimiba i atorvastatina. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje ovih pacijenata.

Holestipol: Koncentracije atorvastatina i njegovog aktivnog metabolita u plazmi bile su manje (približno za 25%) kada je holestipol bio primenjen istovremeno sa atorvastatinom. Međutim, dejstva na lipide su veća kada se atorvastatin i holestipol primenjuju istovremeno, nego kad se bilo koji od ova dva leka daje pojedinačno.

Fusidinska kiselina: Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, može biti povećan istovremenom sistemskom primenom fusidinske kiseline sa statinima. Mehanizam ove interakcije (bilo da je farmakodinamska ili farmakokinetička, ili oba) još nije poznat. Zabeleženi su slučajevi rabdomiolize (uključujući i neke sa smrtnim ishodom) kod pacijenata koji su primali tu kombinaciju. Kod pacijenata kod kojih se primena fusidinske kiseline smatra neophodnom, terapiju atorvastatinom treba prekinuti tokom trajanja terapije fusidinskom kiselinom. Videti i odeljak 4.4.

Kolhicin: Iako nisu sprovedene studije interakcija između atorvastatina i kolhicina, bili su prijavljeni slučajevi miopatije kada se atorvastatin primenjivao istovremeno sa kolhicinom. Zbog toga je potreban oprez pri propisivanju atorvastatina uz kolhicin.

Daptomicin: Rizik od miopatije i/ili rhabdomiolize može da bude povećan kod istovremene primene inhibitora HMG-CoA reduktaze i daptomicina. Treba razmotriti privremeno obustavljanje terapije lekom Co-Atoris kod pacijenata koji uzimaju daptomicin, osim ako korist od istovremene primene ne prevazilazi rizik (videti odeljak 4.4).

Boceprevir: Izloženost atorvastatinu je bila povećana kada se primenjivao sa boceprevirom. Ako je neophodna istovremena primena sa lekom Co-Atoris, treba razmotriti započinjanje sa najmanjom mogućom dozom leka Co-Atoris i titirati do željenog kliničkog dejstva uz praćenje bezbednosti, bez prekoračenja dnevne doze od 10 mg/20 mg. Kod pacijenata koji već uzimaju lek Co-Atoris, doza leka Co-Atoris ne sme da pređe dnevnu dozu od 10 mg/20 mg prilikom istovremene primene sa boceprevirom.

Uticaj leka Co-Atoris na farmakokinetiku drugih lekova

Ezetimib

U pretkliničkim ispitivanjima je pokazano da ezetimib ne indukuje citohrom P450 enzime koji metabolišu lek. Nisu primećene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između ezetimiba i lekova za koje se zna da se metabolišu preko citohroma P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 ili N-acetiltransferaze.

Antikoagulansi: Istovremena primena ezetimiba (10 mg jednom dnevno) nije imala značajno dejstvo na bioraspoloživost varfarina i protrombinsko vreme u studiji sprovedenoj kod dvanaest zdravih, odraslih muškaraca. Međutim, zabeleženi su slučajevi povećanih vrednosti internacionalnog normalizovanog odnosa (INR) nakon stavljanja leka u promet kod pacijenata kod kojih je ezetimib pridružen terapiji varfarinom ili fluindionom. Ako se lek Co-Atoris dodaje terapiji varfarinom, drugim kumarinskim antikoagulantom ili fluindionom, treba na odgovarajući način pratiti INR vrednosti (videti odeljak 4.4).

Atorvastatin

Digoksin: Kod istovremene primene višestrukih doza digoksina i doze od 10 mg atorvastatina, koncentracija digoksina u stanju ravnoteže bila je blago povećana. Pacijente koji uzimaju digoksin treba na odgovarajući način pratiti.

Oralni kontraceptivi: Istovremena primena atorvastatina sa oralnim kontraceptivima dovodi do povećane vrednosti noretisterona i etinilestradiola u plazmi.

Varfarin: U kliničkim ispitivanjima sprovedenim kod pacijentima koji su dobijali hroničnu terapiju varfarinom, istovremena primena doze od 80 mg atorvastatina dnevno sa varfarinom izazvala je malo smanjenje protrombinskog vremena od približno 1,7 sekundi tokom prva 4 dana doziranja, koje se vratilo na normalne vrednosti u roku od 15 dana terapije atorvastatinom. Iako su samo u veoma retkim slučajevima bile zabeležene klinički značajne interakcije na nivou antikoagulantne aktivnosti, protrombinsko vreme treba utvrditi pre uvođenja leka Co-Atoris kod pacijenata koji uzimaju kumarinske antikoagulanse i dovoljno često na početku lečenja, kako biste bili sigurni da nema značajnijih promena protrombinskog vremena. Kada se zabeleži stabilno protrombinsko vreme, ono se nadalje može pratiti u intervalima koji se obično preporučuju za pacijente koji uzimaju kumarinske antikoagulanse. Ukoliko se doza leka Co-Atoris promeni ili se terapija prekine, treba ponoviti isti postupak. Terapija atorvastatinom nije bila povezana sa krvarenjem ili promenama protrombinskog vremena kod pacijenata koji nisu uzimali antikoagulanse.

Tabela 1: Uticaj istovremeno primenjenih lekova na farmakokinetiku atorvastatina

Istovremeno primenjeni lekovi i režim doziranja	Atorvastatin		Lek Co-Atoris
	Doza (mg)	Promena vrednosti PIK ^{&}	Kliničke preporuke [#]
Tipranavir, 500 mg, dva puta dnevno / ritonavir, 200 mg, dva puta dnevno, 8 dana (od 14. do 21. dana)	1. dana 40 mg, 20. dana 10 mg	↑ 9,4 puta	U slučajevima kada je istovremena primena sa lekom Co-Atoris neophodna, ne sme se dati doza veća od 10 mg/10 mg leka Co-Atoris dnevno. Preporučuje se kliničko praćenje ovih pacijenata.
Ciklosporin, 5,2 mg/kg dnevno, stabilna doza	10 mg jednom dnevno, 28 dana	↑ 8,7 puta	
Lopinavir, 400 mg, dva puta dnevno / ritonavir, 100 mg, dva puta dnevno, 14 dana	20 mg jednom dnevno, 4 dana	↑ 5,9 puta	Kada je neophodna istovremena primena sa lekom Co-Atoris, preporučuje se manja doza održavanja leka Co-Atoris. Pri dozama leka Co-Atoris većim od 10/20 mg, preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje pacijenata.
Klaritromicin, 500 mg, dva puta dnevno, 9 dana	80 mg jednom dnevno, 8 dana	↑ 4,4 puta	
Sakvinavir, 400 mg, dva puta dnevno / ritonavir, 300 mg, dva puta dnevno od 5. do 7. dana, povećano na 400 mg dva puta dnevno 8. dana, od 5. do 18. dana, 30 min nakon primene doze atorvastatina	40 mg jednom dnevno, 4 dana	↑ 3,9 puta	Kada je neophodna istovremena primena sa lekom Co-Atoris, preporučuje se manja doza održavanja leka Co-Atoris. Pri dozama leka Co-Atoris većim od 10/40 mg, preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje pacijenata.
Darunavir, 300 mg, dva puta dnevno / ritonavir, 100 mg, dva puta dnevno, 9 dana	10 mg jednom dnevno, 4 dana	↑ 3,3 puta	
Itrakonazol, 200 mg, jednom dnevno, 4 dana	40 mg, pojedinačna doza	↑ 3,3 puta	
Fosamprenavir, 700 mg, dva puta dnevno / ritonavir, 100 mg, dva puta dnevno, 14 dana	10 mg jednom dnevno, 4 dana	↑ 2,5 puta	
Fosamprenavir, 1400 mg, dva puta dnevno, 14 dana	10 mg jednom dnevno, 4 dana	↑ 2,3 puta	
Nelfinavir, 1250 mg, dva puta dnevno, 14 dana	10 mg jednom dnevno, 28 dana	↑ 1,7 puta [^]	Nema posebnih preporuka.
Sok od grejpfruta, 240 mL, jednom dnevno*	40 mg, pojedinačna doza	↑ 37%	Istovremeni unos velikih količina soka od grejpfruta i leka Co-Atoris se ne preporučuje.
Diltiazem, 240 mg, jednom dnevno, 28 dana	40 mg, pojedinačna doza	↑ 51%	Nakon uvođenja ili nakon prilagođavanja doze diltiazema, preporučuje se

Istovremeno primenjeni lekovi i režim doziranja	Atorvastatin		Lek Co-Atoris
	Doza (mg)	Promena vrednosti PIK ^{&}	Kliničke preporuke [#]
			odgovarajuće kliničko praćenje ovih pacijenata.
Eritromicin, 500 mg, četiri puta dnevno, 7 dana	10 mg, pojedinačna doza	↑ 33%^	Preporučuju se manje maksimalne doze i kliničko praćenje ovih pacijenata
Amlodipin, 10 mg, pojedinačna doza	80 mg, pojedinačna doza	↑ 18%	Nema posebnih preporuka.
Cimetidin, 300 mg, četiri puta dnevno, 2 nedelje	10 mg jednom dnevno, 4 nedelje	↓ manje od 1%^	Nema posebnih preporuka.
Antacidni rastvor magnezijum hidroksida i aluminijum hidroksida, 30 mL četiri puta dnevno, 2 nedelje	10 mg jednom dnevno, 4 nedelje	↓ 35%^	Nema posebnih preporuka.
Efavirenz, 600 mg, jednom dnevno, 14 dana	10 mg, 3 dana	↓ 41%	Nema posebnih preporuka.
Rifampicin, 600 mg, jednom dnevno, 7 dana (istovremena primena)	40 mg, pojedinačna doza	↑ 30%	Ako se istovremena primena ne može izbeći, preporučuje se primena atorvastatina i rifampina u isto vreme, uz kliničko praćenje.
Rifampicin, 600 mg, jednom dnevno, 5 dana (odvojeno doziranje)	40 mg, pojedinačna doza	↓ 80%	
Gemfibrozil, 600 mg, dva puta dnevno, 7 dana	40 mg, pojedinačna doza	↑ 35%	Ne preporučuje se.
Fenofibrat, 160 mg, jednom dnevno, 7 dana	40 mg, pojedinačna doza	↑ 3%	Ne preporučuje se.
Boceprevir, 800 mg, tri puta dnevno, 7 dana	40 mg, pojedinačna doza	↑ 2,3 puta	Preporučuju se manje početne doze i kliničko praćenje ovih pacijenata Doza leka Co-Atoris ne sme da bude veća od dnevne doze od 10 mg/20 mg tokom istovremene primene sa boceprevirom.
Elbasvir, 50 mg, jednom dnevno / grazoprevir, 200 mg, jednom dnevno, 13 dana	10 mg, pojedinačna doza	↑ 1,94 puta	Doza leka Co-Atoris ne sme da bude veća od dnevne doze od 10 mg/20 mg tokom istovremene primene sa lekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir.
Glekaprevir, 400 mg, jednom dnevno / pibrentasvir, 120 mg, jednom dnevno, 7 dana	10 mg jednom dnevno, 7 dana	↑ 8,3 puta	Istovremena primena lekova koji sadrže glekaprevir ili pibrentasvir je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

& Podaci koji su dati u obliku pomene od x puta predstavljaju prost odnos između istovremene primene i samostalne primene atorvastatina (tj. 1 put = bez promene). Promena data u obliku % promene predstavlja % razlike u odnosu na samostalnu primenu atorvastatina (tj. 0% = bez promene).

Klinički značaj videti u odeljcima 4.4 i 4.5.

* Sadrži jednu ili više komponenti koje inhibiraju CYP3A4 i može da poveća koncentraciju leka u plazmi koji se metabolišu putem CYP3A4. Unos jedne čaše od 240 mL soka od grejpfruta dovela je i do smanjenja vrednosti PIK od 20,4% za aktivni ortohidroksi metabolit. Velike količine soka od grejpfruta (preko 1,2 L dnevno tokom 5 dana) povećale su vrednost PIK za atorvastatin 2,5 puta i PIK aktivnih supstanci (atorvastatina i metabolita).

^ Ukupna aktivnost koja odgovara atorvastatinu.

Povećanje je prikazano sa „↑“, a smanjenje sa „↓“.

Tabela 2: Uticaj atorvastatina na farmakokinetiku drugih istovremeno primenjenih lekova

Atorvastatin i režim doziranja	Istovremeno primenjeni lekovi		Lek Co-Atoris
	Lek i doza leka (mg)	Promena vrednosti PIK ^{&}	Kliničke preporuke
80 mg jednom dnevno, 10 dana	Digoksin, 0,25 mg, jednom dnevno, 20 dana	↑ 15%	Pacijente koji uzimaju digoksin treba na odgovarajući način pratiti.
40 mg jednom dnevno, 22 dana	Oralni kontraceptivi jednom dnevno 2 meseca -noretisteron u dozi od 1 mg -etinilestradiol u dozi od 35 mikrograma	↑ 28% ↑ 19%	Nema posebnih preporuka.
80 mg jednom dnevno, 15 dana	*Fenazon, 600 mg, pojedinačana doza	↑ 3%	Nema posebnih preporuka.
10 mg jednom dnevno, 4 dana	Fosamprenavir, 1400 mg, dva puta dnevno, 14 dana	↓ 27%	Nema posebnih preporuka.

& Promena data u obliku % promene predstavlja % razlike u odnosu na samostalnu primenu atorvastatina (tj. 0% = bez promene).

* Istovremena primena višestrukih doza atorvastatina i fenazona pokazala je mali ili neznatan uticaj na klirens fenazona.

Povećanje je prikazano sa „↑“, a smanjenje sa „↓“.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste odgovarajuće mere kontracepcije tokom terapije (videti odeljak 4.3).

Trudnoća

Ateroskleroza je hroničan proces i prekid terapije lekovima za smanjenje vrednosti lipida tokom trudnoće obično ima mali uticaj na dugoročni rizik povezan sa primarnom hiperholesterolemijom.

Lek Co-Atoris

Lek Co-Atoris je kontraindikovano tokom trudnoće (videti odeljak 4.3). Nema dostupnih kliničkih podataka o korišćenju leka Co-Atoris tokom trudnoće. Lek Co-Atoris se ne sme primenjivati kod žena koje su trudne, koje pokušavaju da zatrudne ili za koje se sumnja da su trudne. Terapiju lekom Co-Atoris treba prekinuti

tokom trajanja trudnoće ili dok se ne utvrdi da žena nije trudna (videti odeljak 4.3).

Istovremena primena ezetimiba i atorvastatina kod gravidnih ženki pacova pokazala povećanje skeletne varijacije „smanjeno okoštavanje *sternebrae*“ povezane sa ispitivanim lekovima u grupi koja je primala velike doze ezetimiba/atorvastatina. Ovo može da bude povezano sa primećenom smanjenom telesnom masom fetusa. Kod gravidnih ženki kunića primećena je mala incidenca skeletnih deformiteta (srastanje *sternebrae*, srastanje kaudalnih pršljenova i asimetrična varijacija *sternebrae*).

Atorvastatin

Nije utvrđena bezbednost primene u trudnoći. Nisu sprovedena kontrolisana klinička ispitivanja atorvastatina kod trudnica. Zabeleženi su retki slučajevi kongenitalnih anomalija nakon intrauterinog izlaganja inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Ispitivanja sprovedena na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Kada se trudnicama daje terapija atorvastatinom, kod fetusa može doći do smanjenja vrednosti mevalonata, prekursora biosinteze holesterola.

Ezetimib

Nema dostupnih kliničkih podataka o korišćenju ezetimiba tokom trudnoće. Studije na životinjama o upotrebi ezetimiba u monoterapiji nisu pokazale direktna ni indirektna štetna dejstva na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Lek Co-Atoris je kontraindikovano tokom dojenja. Zbog moguće pojave ozbiljnih neželjenih reakcija, žene koje uzimaju lek Co-Atoris ne smeju da doje odojčad (videti odeljak 4.3). Studije na pacovima su pokazale da se ezetimib izlučuje u majčino mleko. Kod pacova, koncentracija atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi bila je slična onoj u mleku. Nije poznato da li se aktivne supstance leka Co-Atoris izlučuju u majčino mleko kod ljudi (videti odeljak 4.3).

Plodnost

Nisu sprovedene studije uticaja leka Co-Atoris na plodnost.

Atorvastatin

U ispitivanjima atorvastatina na životinjama nije bilo uticaja na plodnost ni mužjaka ni ženki.

Ezetimib

Ezetimib nije uticao na plodnost mužjaka i ženki pacova.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Co-Atoris ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima ili rukovanja mašinama. Međutim, prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama treba uzeti u obzir da su zabeleženi slučajevi vrtoglavice.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednost primene kombinacije ezetimib/atorvastatin (ili istovremene primene ezetimiba i atorvastatina u ekvivalentnim dozama kao u kombinaciji ezetimib/atorvastatin) procenjena je kod više od 2400 pacijenata u 7 kliničkih ispitivanja.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije zabeležene u kliničkim ispitivanjima kombinacije ezetimib/atorvastatin (ili istovremene primene ezetimiba i atorvastatina u ekvivalentnim dozama kao u kombinaciji ezetimib/atorvastatin) ili ezetimiba ili atorvastatina, kao i one koje su zabeležene u primeni nakon stavljanja u promet kombinacije ezetimib/atorvastatin ili ezetimiba ili atorvastatina, navedene su u Tabeli 3. Ove neželjene reakcije su prikazane prema klasifikaciji sistema organa i učestalosti. Učestalost se definiše kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 3: Neželjene reakcije

Klasa sistema organa Učestalost	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	
Povremeno	grip
Nepoznato	nazofaringitis
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Nepoznato	trombocitopenija
Poremećaji imunskog sistema	
Nepoznato	preosetljivost, uključujući i anafilaksu, angioedem, osip i urtikarija
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Nepoznato	smanjen apetit, anoreksija, hiperglikemija, hipoglikemija
Psihijatrijski poremećaji	
Povremeno	depresija, insomnija, poremećaji sna
Nepoznato	noćne more
Poremećaji nervnog sistema	
Povremeno	vertiglavica, disgeuzija, glavobolja, parestezija
Nepoznato	hipoestezija, amnezija, periferna neuropatija, miastenija gravis
Poremećaji oka	
Nepoznato	zamućeni vid, poremećaji vida, okularna miastenija
Poremećaji uha i labirinta	
Nepoznato	tinitus, gubitak sluha
Kardiološki poremećaji	
Povremeno	sinusna bradikardija
Vaskularni poremećaji	
Povremeno	naleti vrućine
Nepoznato	hipertenzija
Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji	
Povremeno	dispneja
Nepoznato	kašalj, faringolaringealni bol, epistaksa
Gastrointestinalni poremećaji	
Često	dijareja
Povremeno	nelagodnost u abdomenu, abdominalna distenzija, bol u abdomenu, bol u donjem delu abdomena, bol u gornjem delu abdomena, opstipacija, dispepsija, nadimanje, često pražnjenje creva, gastritis, mučnina, nelagodnost u stomaku

Nepoznato	pankreatitis, gastroezofagealna refluksna bolest, podrigivanje, povraćanje, suva usta
Hepatobilijarni poremećaji	
Nepoznato	hepatitis, holecistitis, holestaza, insuficijencija jetre sa ili bez smrtnog ishoda
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Povremeno	akne, urtikarija
Nepoznato	alopecija, osip na koži, pruritus, <i>erythema multiforme</i> , angioneurotski edem, bulozni dermatitis uključujući <i>erythema multiforme</i> , <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu.
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Često	mialgija
Povremeno	artralgija, bol u leđima, zamor mišića, mišićni spazmi, slabost mišića, bol u ekstremitetima
Nepoznato	miopatija/rabdomioliza, ruptura mišića, tendinopatija (ponekad sa rupturom kao komplikacijom), bol u vratu, oticanje zglobova, miozitis, sindrom sličan lupusu, imunski posredovana nekrotizirajuća miopatija (videti odeljak 4.4)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Nepoznato	ginekomastija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Povremeno	astenija, malaksalost, slabost, edem
Nepoznato	bol u grudima, bol, periferni edem, pireksija
Ispitivanja	
Povremeno	povećana vrednost ALT i/ili AST, alkalne fosfataze, kreatin fosfokinaze (CPK) u krvi, povećana vrednost gama-glutamilttransferaza, enzima jetre, izmenjene vrednosti testova funkcije jetre, povećanje telesne mase
Nepoznato	prisustvo leukocita u urinu

Laboratorijske vrednosti

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima incidenca klinički značajnog povećanja vrednosti transaminaza u serumu (ALT i/ili AST ≥ 3 puta od GGN, uzastopno) bila je 0,6% kod pacijenata lečenih kombinacijom ezetimib/atorvastatin. Ovo povećanje je obično bilo asimptomatsko, nije bilo povezano sa holestazom i vrednosti su se vratile na početne vrednosti spontano ili nakon prekida terapije (videti odeljak 4.4).

Sa primenom određenih statina zabeležena su sledeća neželjena dejstva:

- poremećaj seksualne funkcije,
- pojedini slučajevi intersticijalne bolesti pluća, naročito kod dugotrajne terapije (videti odeljak 4.4),
- dijabetes melitus: učestalost zavisi od prisustva ili odsustva faktora rizika (preprandijalna koncentracija glukoze $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², povećana vrednost triglicerida, hipertenzija u anamnezi).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Lek Co-Atoris

U slučaju predoziranja treba primeniti simptomatsku terapiju i suportivne mere. Treba sprovesti testove funkcije jetre i pratiti vrednosti CPK u serumu.

Ezetimib

U kliničkim ispitivanjima, primena ezetimiba u dozi od 50 mg/dnevno kod 15 zdravih ispitanika do 14 dana ili 40 mg/dnevno kod 18 pacijenata sa primarnom hiperlipidemijom do 56 dana, uopšteno se dobro podnosila. Zabeleženo je nekoliko slučajeva predoziranja, od kojih većina nije bila povezana sa neželjenim događajima. Zabeležene neželjene reakcije nisu bile ozbiljne. Kod životinja nije primećena toksičnost oralno primenjene pojedinačne doze od 5000 mg/kg ezetimiba kod pacova i miševa i 3000 mg/kg kod pasa.

Atorvastatin

Zbog ekstenzivnog vezivanja atorvastatina za proteine plazme, ne očekuje se da hemodijaliza može značajno da poveća klirens atorvastatina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: sredstva koja menjaju vrednosti lipida; kombinacija različitih sredstava koja menjaju vrednosti lipida.

ATC šifra: C10BA05

Kombinacija ezetimib/atorvastatin je lek za smanjenje vrednosti lipida koji selektivno inhibira resorpciju holesterola i srodnih biljnih sterola u crevima i inhibira endogenu sintezu holesterola.

Mehanizam dejstva

Ezetimib/atorvastatin

Holesterol u plazmi potiče od resorpcije u crevima i endogene sinteze. Kombinacija ezetimib/atorvastatin sadrži ezetimib i atorvastatin, dva jedinjenja koja smanjuju vrednosti lipida sa komplementarnim mehanizmom dejstva. Kombinacija ezetimib/atorvastatin smanjuje povećane vrednosti ukupnog holesterola, LDL holesterola, apolipoproteina B (Apo B), triglicerida (TG) i holesterola u lipoproteinima koji nisu velike gustine (*non*-HDL holesterol) i povećava vrednost holesterola u lipoproteinima velike gustine (HDL holesterol) putem dvostruke inhibicije resorpcije i sinteze holesterola.

Ezetimib

Ezetimib inhibira resorpciju holesterola u crevima. Ezetimib je lek koji se primenjuje oralno, ima mehanizam delovanja koji se razlikuje od drugih klasa jedinjenja za smanjenje vrednosti holesterola (npr. statini,

sekvestranti žučne kiseline [smole], derivati fibrinske kiseline i biljni stanoli). Ciljni molekul ezetimiba je transporter sterola NPC1L1 (engl. *Niemann-Pick C1-Like 1*), koji je odgovoran za intestinalno preuzimanje holesterola i fitosterola.

Ezetimib koji se lokalizuje na mikroresicama tankog creva i inhibira resorpciju holesterola, dovodi do smanjenja prenosa intestinalnog holesterola u jetru. Statini smanjuju sintezu holesterola u jetri, tako da ta dva različita mehanizma dejstva obezbeđuju komplementarno dejstvo na smanjenje vrednosti holesterola. U kliničkom ispitivanju u trajanju od 2 nedelje kod 18 pacijenata sa hiperholesterolemijom, ezetimib je inhibirao intestinalnu resorpciju holesterola za 54% u poređenju sa placebom.

Izvršena je serija prekliničkih ispitivanja da bi se odredila selektivnost ezetimiba za inhibiranje resorpcije holesterola. Ezetimib je inhibirao resorpciju [¹⁴C] obeleženog holesterola bez dejstva na resorpciju triglicerida, masnih kiselina, žučnih kiselina, progesterona, etinilestradiola ili vitamina A i D rastvorljivih u mastima.

Atorvastatin

Atorvastatin je selektivni, kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji ograničava brzinu pretvaranja 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzima A u mevalonat, prethodnik sterola, uključujući i holesterol. Trigliceridi i holesterol se u jetri ugrađuju u lipoproteine veoma male gustine (VLDL) i oslobađaju u plazmu da bi se transportovali u periferna tkiva. Lipoproteini male gustine (LDL) nastaju od VLDL i katabolišu se primarno putem receptora sa visokim afinitetom za LDL (LDL receptori).

Atorvastatin smanjuje vrednosti holesterola u plazmi i lipoproteina u serumu inhibirajući HMG-CoA reduktazu, a kasnije i biosintezu holesterola u jetri i povećava broj LDL receptora na površini hepatocita da bi se uvećalo preuzimanje i katabolizam LDL.

Atorvastatin smanjuje sintezu i broj LDL čestica. Atorvastatin dovodi do velikog i stalnog povećanja aktivnosti LDL receptora koje je povezano sa korisnim promenama u kvalitetu LDL čestica u cirkulaciji. Atorvastatin je efikasan u smanjenju LDL holesterola kod pacijenata sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom, populacija u kojoj obično nema odgovora na lekove za smanjenje vrednosti lipida.

U ispitivanju odgovora na dozu pokazalo se da atorvastatin smanjuje vrednost ukupnog holesterola (30% – 46%), LDL-holesterola (41%–61%), apolipoproteina B (34%–50%) i triglicerida (14%–33%) dok je povećanje HDL holesterola i apolipoproteina A1 varijabilno. Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima kod pacijenata sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom, nefamilijarnom hiperholesterolemijom i mešovitom hiperlipidemijom, uključujući pacijente sa insulin nezavisnim dijabetesom melitusom.

Klinička efikasnost i bezbednost

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima kombinacija ezetimib/atorvastatin značajno je smanjila vrednost ukupnog holesterola, LDL holesterola, Apo B i TG, i povećala vrednost HDL holesterola kod pacijenata sa hiperholesterolemijom.

Primarna hiperholesterolemija

U ispitivanju koje je placebo kontrolisano, 628 pacijenata sa hiperlipidemijom bilo je randomizovano da prima placebo, ezetimib (10 mg), atorvastatin (10 mg, 20 mg, 40 mg ili 80 mg), ili da istovremeno prima ezetimib i atorvastatin u dozama ekvivalentnim kombinaciji ezetimib/atorvastatin (10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg i 10 mg/80 mg) do 12 nedelja.

Pacijenti koji su dobijali sve doze kombinacije ezetimib/atorvastatin bili su poređeni sa pacijentima koji su dobijali sve doze atorvastatina. Kombinacija ezetimib/atorvastatin je smanjila vrednost ukupnog holesterola, LDL holesterola, Apo B, TG i *non*-HDL holesterola, i povećala vrednost HDL holesterola značajno više nego kada je atorvastatin primenjivan samostalno (videti Tabelu 4).

Tabela 4: Odgovor na terapiju ezetimibom/atorvastatinom kod pacijenata sa primarnom hiperlipidemijom (Srednja vrednost^a % promene u odnosu na početne vrednosti bez terapije^b do 12. nedelje)

Terapija (dnevna doza)	N	Ukupni holesterol	LDL holesterol	Apo B	TG	HDL holesterol	Non-HDL holesterol
Objedinjeni podaci (sve doze ezetimiba/atorvastatina) ^c	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Objedinjeni podaci (sve doze atorvastatina) ^c	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
Ezetimib u dozi od 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18
Placebo	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
Ezetimib/atorvastatin u dozi							
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
Atorvastatin u dozi od							
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 Srednja vrednost % promene u odnosu na početne vrednosti za trigliceride.

^b Početne vrednosti – bez lekova za smanjenje vrednosti lipida.

^c Kombinacija ezetimib/atorvastatin (10 mg/10 mg – 10 mg /80 mg) ukupno je značajno smanjila vrednost ukupnog holesterola, LDL holesterola, Apo B, TG, non-HDL holesterola i značajno je povećala vrednost HDL holesterola u poređenju sa svim dozama atorvastatina ukupno (10 mg – 80 mg)

U kontrolisanom ispitivanju titracije atorvastatina u poređenju sa dodavanjem ezetimiba terapiji atorvastatinom kod pacijenata sa hiperholesterolemijom (engl. *Titration of Atorvastatin vs Ezetimibe Add-On to Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia*, TEMPO), 184 pacijenta sa vrednostima LDL holesterola $\geq 2,6$ mmol/L i $\leq 4,1$ mmol/L i umerenim rizikom od koronarne bolesti srca (KBS), dobijala su atorvastatin u dozi od 20 mg najmanje 4 nedelje pre randomizacije. Pacijenti koji nisu imali vrednosti LDL holesterola $< 2,6$ mmol/L bili su randomizovani ili u grupu koja je istovremeno dobijala ezetimib i atorvastatin (ekvivalentno kombinaciji ezetimib/atorvastatin od 10 mg/20 mg) ili u grupu koja je dobijala atorvastatin u dozi od 40 mg 6 nedelja.

Kombinacija ezetimib/atorvastatin u dozi od 10 mg/20 mg bila je značajno efikasnija nego udvostručavanje doze atorvastatina na 40 mg u daljem smanjenju vrednosti ukupnog holesterola (-20% prema -7%), LDL holesterola (-31% prema -11%), Apo B (-21% prema -8%) i non-HDL holesterola (-27% prema -10%). Rezultati za HDL holesterol i TG između ove dve terapijske grupe se nisu značajno razlikovali. Takođe, značajno veći broj pacijenata koji su dobijali ezetimib/atorvastatin u dozi od 10 mg/20 mg postigli su vrednosti LDL holesterola $< 2,6$ mmol/L u poređenju sa onima koji su dobijali dozu od 40 mg atorvastatina, 84% prema 49%.

U kontrolisanom ispitivanju ezetimiba i atorvastatina u poređenju sa titracijom atorvastatina u postizanju manjih ciljnih vrednosti LDL holesterola kod pacijenata sa hiperholesterolemijom (engl. *The Ezetimibe Plus Atorvastatin vs Atorvastatin Titration in Achieving Lower LDL-C Targets in Hypercholesterolaemic Patients*, EZ-PATH), 556 pacijenata sa visokim kardiovaskularnim rizikom i vrednostima LDL holesterola $\geq 1,8$ mmol/L i $\leq 4,1$ mmol/L dobijalo je atorvastatin u dozi od 40 mg najmanje 4 nedelje pre randomizacije. Pacijenti koji nisu imali vrednost LDL holesterola $< 1,8$ mmol/L bili su randomizovani ili da istovremeno dobijaju ezetimib i atorvastatin (ekvivalentno kombinaciji ezetimib/atorvastatin od 10 mg/40 mg) ili

atorvastatin u dozi od 80 mg 6 nedelja.

Kombinacija ezetimib/atorvastatin u dozi od 10 mg/40 mg bila je značajno efikasnija nego udvostručavanje doze atorvastatina na 80 mg u daljem smanjenju ukupnog holesterola (-17% prema -7%), LDL holesterola (-27% prema -11%), Apo B (-18% prema -8%), TG (-12% prema -6%) i *non*-HDL holesterola (-23% prema -9%). Rezultati za HDL holesterol između ove dve terapijske grupe se nisu značajno razlikovali. Takođe, značajno veći broj pacijenata koji su dobijali ezetimib/atorvastatin u dozi od 10 mg/40 mg postigli su vrednost LDL holesterola < 1,8 mmol/L u poređenju sa onima koji su dobijali atorvastatin u dozi od 80 mg, 74% prema 32%.

U placebo kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 8 nedelja, 308 pacijenata sa hiperholesterolemijom koji su dobijali monoterapiju atorvastatinom i nisu postigli ciljne vrednosti za LDL holesterol prema Nacionalnom programu za edukaciju o holesterolu (engl. *National Cholesterol Education Program*, NCEP) (ciljna vrednost LDL holesterola je zasnovana na početnoj vrednosti LDL holesterola i statusu rizika od KBS), bili su randomizovani da primaju ili ezetimib u dozi od 10 mg ili placebo kao dodatak terapiji atorvastatinom.

Među pacijentima koji nisu dostigli ciljne vrednosti LDL holesterola na početku ispitivanja (~83%), značajno više pacijenata koji su dobijali ezetimib istovremeno sa atorvastatinom dostiglo je svoju ciljnu vrednost za LDL holesterol u poređenju sa onima kojima je istovremeno sa atorvastatinom davan placebo, 67% prema 19%. Dodavanje ezetimiba terapiji atorvastatinom značajno je više smanjilo vrednosti LDL holesterola u poređenju sa dodavanjem placeba terapiji atorvastatinom, 25% prema 4%. Dodavanje ezetimiba terapiji atorvastatinom takođe je značajno smanjilo vrednost ukupnog holesterola, Apo B i TG u poređenju sa dodavanjem placeba terapiji atorvastatinom.

U kontrolisanom ispitivanju 2. faze u trajanju od 12 nedelja, 1539 pacijenata sa visokim kardiovaskularnim rizikom i vrednostima LDL holesterola između 2,6 i 4,1 mmol/L, koji su dobijali atorvastatin u dozi od 10 mg dnevno, randomizovano je da prima: atorvastatin u dozi od 20 mg, rosuvastatin u dozi od 10 mg ili ezetimib/atorvastatin u dozi od 10 mg/10 mg. Nakon 6 nedelja terapije (I faza), pacijenti koji su uzimali atorvastatin u dozi od 20 mg i nisu uspeali da dostignu vrednost LDL holesterola < 2,6 mmol/L prebačeni su ili na dozu od 40 mg atorvastatina ili na kombinaciju u dozi od 10 mg/20 mg ezetimiba/atorvastatina u trajanju od 6 nedelja (II faza). Slično ovome, pacijenti koji su uzimali dozu od 10 mg rosuvastatina tokom I faze bili su prebačeni da uzimaju ili dozu od 20 mg rosuvastatina ili kombinaciju u dozi od 10 mg/20 mg ezetimiba/atorvastatina. Smanjenje vrednosti LDL holesterola i poređenja između grupe koja je dobijala kombinaciju ezetimib/atorvastatin i drugih terapijskih grupa u ispitivanju prikazana su u Tabeli 5.

Tabela 5: Odgovor na kombinaciju ezetimib/atorvastatin* kod pacijenata sa visokim rizikom i vrednostima LDL holesterola između 2,6 i 4,1 mmol/L, koji su dobijali dozu od 10 mg atorvastatina dnevno na početku ispitivanja

Terapija	N	Promena u odnosu na početnu vrednost izražena u procentima [†]					
		Ukupni holesterol	LDL-holesterol	Apo B	TG [‡]	HDL-h	Non-HDL-h
Faza I							
Prelazak sa atorvastatina u dozi od 10 mg na:							
Ezetimib/atorvastatin 10 mg/10 mg	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3
Atorvastatin u dozi od 20 mg	480	-6,4 [§]	-9,5 [§]	-6,0 [¶]	-3,9	-1,1	-8,1 [§]
Rosuvastatin u dozi od 10 mg	939	-7,7 [§]	-13,0 [§]	-6,9 [#]	-1,1	+1,1	-10,6 [§]

Faza II							
Prelazak sa atorvastatina							
u dozi od 20 mg na:							
Ezetimib/atorvastatin	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
10 mg/20 mg							
Atorvastatin u dozi od	124	-3,8 ^b	-6,9 ^b	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 ^b
40 mg							
Prelazak sa rosuvastatina							
u dozi od 10 mg na:							
Ezetimib/atorvastatin	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
10 mg/20 mg							
Rosuvastatin u dozi od	205	-4,5 ^b	-7,5 ^b	-4,1 ^b	-3,2 ^B	+0,8	-6,4 ^b
20 mg							

* Istovremena primena ezetimiba i atorvastatina u ekvivalentnim dozama kao u kombinaciji ezetimib/atorvastatin 10 mg/10 mg ili ezetimib/atorvastatin 10 mg/20 mg.

† M-procena (na osnovu Huberove metode; 95% CI i p-vrednost dobijeni su prilagođavanjem robusnog modela regresije sa uslovima za terapiju i početnim vrednostima).

‡ Geometrijska srednja vrednost promena izraženih u procentima u odnosu na početne vrednosti za TG izračunata je na osnovu povratne transformacije pomoću stepenovanja srednje vrednosti najmanjeg kvadrata (LS) zasnovanog na modelu i izražena je kao (geometrijska srednja vrednost – 1) pomnožena sa 100.

§ p < 0,001 u odnosu na kombinaciju ezetimib/atorvastatin od 10 mg/10 mg.

¶ p < 0,01 u odnosu na kombinaciju ezetimib/atorvastatin od 10 mg/10 mg.

p < 0,05 u odnosu na kombinaciju ezetimib/atorvastatin od 10 mg/10 mg.

^b p < 0,001 u odnosu na kombinaciju ezetimib/atorvastatin od 10 mg/20 mg.

^B p < 0,05 u odnosu na kombinaciju ezetimib/atorvastatin od 10 mg/20 mg.

Tabela 5 ne sadrži podatke o poređenju dejstava kombinacije ezetimib/atorvastatin u dozi od 10 mg/10 mg ili 10 mg/20 mg sa dozama koje su veće od 40 mg atorvastatina ili 20 mg rosuvastatina.

U placebo kontrolisanom ispitivanju za smanjenje ishemije miokarda agresivnim smanjenjem vrednosti holesterola (engl. *Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol-Lowering*, MIRACL), pacijenti sa akutnim koronarnim sindromom (infarktom miokarda bez Q talasa ili nestabilnom anginom) randomizovani su da primaju atorvastatin u dozi od 80 mg na dan (n = 1538) ili placebo (n = 1548). Terapija je započeta tokom akutne faze nakon prijema u bolnicu i trajala je 16 nedelja. Atorvastatin u dozi od 80 mg na dan doveo je do 16% (p = 0,048) smanjenja rizika kombinovanih primarnih ishoda: smrt usled svih uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog, srčani zastoj sa reanimacijom ili angina pectoris sa dokazanom ishemijom miokarda koja zahteva hospitalizaciju. Na ovo smanjenje je najviše uticalo smanjenje rizika od ponovne hospitalizacije za 26% usled angine pectoris sa dokazanom ishemijom miokarda (p = 0,018).

Lek Co-Atoris sadrži atorvastatin. U placebo kontrolisanom ispitivanju pod nazivom Angloskandinavsko ispitivanje o srčanim ishodima, deo sa smanjenjem vrednosti lipida (engl. *Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm*, ASCOT-LLA) ispitivano je dejstvo atorvastatina na KBS sa ili bez smrtnog ishoda kod 10305 pacijenata sa hipertenzijom starosti od 40 do 80 godina sa vrednostima TG ≤ 6,5 mmol/L i najmanje tri kardiovaskularna faktora rizika. Medijana trajanja praćenja pacijenata je bila 3,3 godine. Atorvastatin u dozi od 10 mg smanjio je značajno (p < 0,001) relativni rizik za: KBS sa smrtnim ishodom i IM bez smrtnog ishoda za 36% (smanjenje apsolutnog rizika = 1,1%); ukupne kardiovaskularne događaje i procedure revaskularizacije za 20% (smanjenje apsolutnog rizika = 1,9%) i ukupne koronarne događaje za 29% (smanjenje apsolutnog rizika = 1,4%).

U kolaborativnom ispitivanju atorvastatina u dijabetesu (engl. *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*, CARDS) placebo kontrolisanom, dejstvo atorvastatina u dozi od 10 mg na ishode kardiovaskularne bolesti procenjivano je kod 2838 pacijenata, starosti od 40 do 75 godina sa dijabetesom

melitusom tipa 2, jednim ili više kardiovaskularnih faktora rizika, vrednostima LDL holesterola $\leq 4,1$ mmol/L i TG $\leq 6,8$ mmol/L. Medijana trajanja praćenja pacijenata je bila 3,9 godina. Atorvastatin u dozi od 10 mg smanjio je značajno ($p < 0,05$): stopu velikih kardiovaskularnih događaja za 37% (smanjenje apsolutnog rizika = 3,2%); rizik od moždanog udara 48% (smanjenje apsolutnog rizika = 1,3%) i rizik od IM za 42% (smanjenje apsolutnog rizika = 1,9%).

Prevenција kardiovaskularnih događaja

U ispitivanju kombinacije ezetimib/simvastatin, koje je bilo multicentrično, randomizovano, dvostruko slepo sa aktivnom kontrolom, uključeno je bilo 18144 pacijenta u periodu od 10 dana hospitalizacije usled akutnog koronarnog sindroma (AKS; ili akutni infarkt miokarda (IM) ili nestabilna angina). Svi pacijenti su bili randomizovani u odnosu 1:1 da primaju ili kombinaciju ezetimib/simvastatin u dozi od 10 mg/40 mg ($n = 9067$) ili simvastatin u dozi od 40 mg ($n = 9077$), a medijana trajanja praćenja je bila 6 godina.

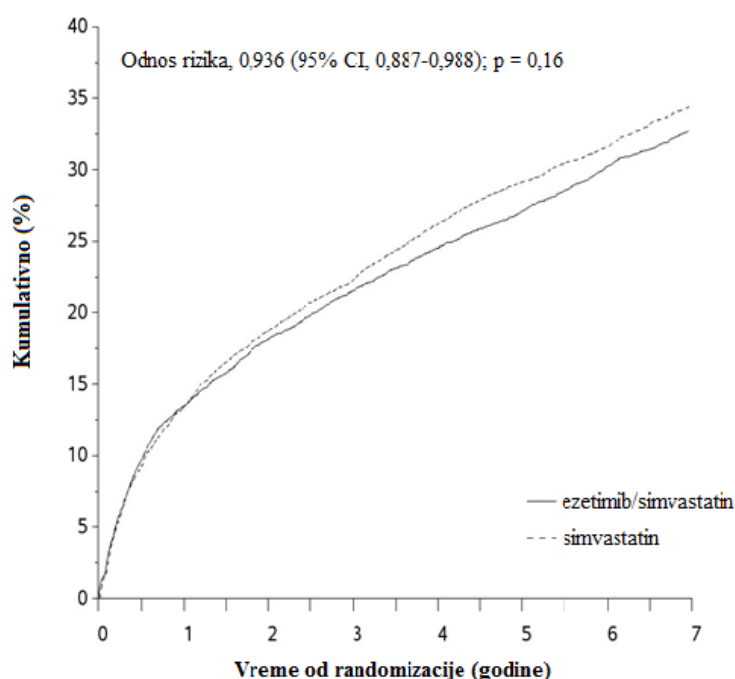
Prosečna starost pacijenata je bila 63,6 godina, 76% su bili muškarci, 84% su bili pripadnici bele rase i 27% su bili dijabetičari. Prosečna vrednost LDL holesterola u trenutku kvalifikovanja pacijenata za studiju bila je 80 mg/dL (2,1 mmol/L) za one koji su primali terapiju za smanjenje vrednosti lipida ($n = 6390$) i 101 mg/dL (2,6 mmol/L) za one koji ranije nisu primali terapiju za smanjenje vrednosti lipida ($n = 11594$). Pre hospitalizacije usled AKS događaja zbog koga su kvalifikovani za ispitivanje, 34% pacijenata je primalo terapiju statinom. Nakon godinu dana, prosečna vrednost LDL holesterola kod pacijenata koji su nastavili terapiju bila je 53,2 mg/dL (1,4 mmol/L) u grupi na terapiji ezetimibom/simvastatinom i 69,9 mg/dL (1,8 mmol/L) u grupi sa monoterapijom simvastatinom.

Primarni ishod je bio kompozitan i sastojao se od kardiovaskularne smrti, velikog koronarnog događaja (definisanog kao infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, dokumentovana nestabilna angina koja zahteva hospitalizaciju ili procedura koronarne revaskularizacije koja je bila najmanje 30 dana nakon dodele terapije, odnosno randomizacije) i moždanog udara bez smrtnog ishoda. Ispitivanje je pokazalo da je terapija ezetimibom/simvastatinom pružila inkrementalne pozitivne efekte na smanjenje primarnog kompozitnog ishoda kardiovaskularne smrti, velikog koronarnog događaja i moždanog udara bez smrtnog ishoda u poređenju sa monoterapijom simvastatinom (smanjenje relativnog rizika od 6,4%, $p = 0,016$). Primarni ishod se javio kod 2572 od 9067 pacijenata (*Kaplan-Meier*-ova stopa za 7 godina je bila 32,72%) u grupi na terapiji ezetimibom/simvastatinom i 2742 od 9077 pacijenata (*Kaplan-Meier*-ova stopa za 7 godina je bila 34,67%) u grupi na monoterapiji simvastatinom (pogledajte Sliku 1 i Tabelu 6). Očekuje se da će inkrementalna korist biti slična i kod istovremene primene ezetimiba i atorvastatina. Ukupan mortalitet nije bio promenjen u ovoj grupi sa visokim rizikom.

Zabeležena je ukupna korist kod svih moždanih udara, međutim javilo se malo povećanje, bez značaja, hemoragijskog moždanog udara u grupi lečenoj ezetimibom/simvastatinom u poređenju sa monoterapijom simvastatinom. Rizik od hemoragijskog moždanog udara kod istovremene primene ezetimiba sa snažnijim statinima nije ispitivan u dugotrajnim studijama ishoda.

Terapijska dejstva kombinacije ezetimib/simvastatin uglavnom su bila u skladu sa ukupnim rezultatima u mnogim podgrupama, uključujući pol, starost, rasu, dijabetes melitus u anamnezi, početne vrednosti lipida, prethodnu terapiju statinom, prethodni moždani udar i hipertenziju.

Slika 1: Dejstva kombinacije ezetimib/simvastatin na primarni kompozitni ishod – kardiovaskularna smrt, veliki koronarni događaj ili moždani udar bez smrtnog ishoda



Pacijenti sa rizikom

ezetimib/simvastatin	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
simvastatin	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Tabela 6: Veliki kardiovaskularni događaji po terapijskim grupama kod svih randomizovanih pacijenata u ispitivanju IMPROVE-IT

Ishod	Ezetimib/simvastatin od 10 mg/40 mg*		Simvastatin u dozi od 40 mg [†]		Odnos rizika (95% CI)	p-vrednost
	(N=9067)		(N=9077)			
	n	K-M % [‡]	n	K-M % [‡]		
Primarni kompozitni ishod efikasnosti						
(kardiovaskularna smrt, veliki koronarni događaji i moždani udar bez smrtnog ishoda)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Komponente primarnog kompozitnog ishoda i odabrani ishodi efikasnosti (prva pojava navedenog događaja u bilo kom trenutku)						
Kardiovaskularna smrt	537	6,89%	538	6,84%	1000 (0,887; 1,127)	0,997
Veliki koronarni događaj:						
IM bez smrtnog ishoda	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Nestabilna angina koja zahteva hospitalizaciju	156	2,06%	148	1,92%	1059 (0,846; 1,326)	0,618
Koronarna	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947	0,107

revaskularizacija nakon 30 dana					(0,886; 1,012)	
Moždani udar bez smrtnog ishoda	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678; 0,949)	0,010

* kod 6% ispitanika doza ezetimiba/simvastatina je bila povećana do 10/80 mg.

† kod 27% ispitanika doza simvastatina je bila povećana do 80 mg.

‡ *Kaplan-Meier*-ova procena nakon 7 godina.

Homozigotna familijarna hiperholesterolemija (HoFH)

Sprovedeno je dvostruko slepo, randomizovano ispitivanje u trajanju od 12 nedelja kod pacijenata sa kliničkom i/ili genotipskom dijagnozom HoFH. Analizirani su podaci iz podgrupe pacijenata (n = 36) koji su na početku ispitivanja primali atorvastatin u dozi od 40 mg. Povećanje doze atorvastatina sa 40 mg na 80 mg (n = 12) dovelo je do smanjenja vrednosti LDL holesterola od 2% u odnosu na početne vrednosti sa primenom atorvastatina u dozi od 40 mg. Istovremena primena ezetimiba i atorvastatina u dozama ekvivalentnim sa kombinacijom ezetimib/atorvastatin (10 mg/40 mg i 10 mg/80 mg zbirno, n = 24), dovela je do smanjenja vrednosti LDL holesterola od 19% u odnosu na početne vrednosti sa primenom atorvastatina u dozi od 40 mg. Kod pacijenata koji su istovremeno dobijali ezetimib i atorvastatin u dozama ekvivalentnim sa kombinacijom ezetimib/atorvastatin (10 mg/80 mg, n = 12), došlo je do smanjenja LDL holesterola od 25% u odnosu na početne vrednosti sa primenom atorvastatina u dozi od 40 mg.

Nakon 12 nedelja ispitivanja, pacijenti koji su ispunjavali uslove (n = 35) i dobijali atorvastatin u dozi od 40 mg na početku ispitivanja, bili su raspoređeni da istovremeno primaju ezetimib i atorvastatin u dozama ekvivalentnim kombinaciji ezetimib/atorvastatin od 10 mg/40 mg još dodatno 24 meseca. Nakon najmanje 4 nedelje terapije, doza atorvastatina je mogla da se udvostruči do maksimalne doze od 80 mg. Nakon 24 meseca, kombinacija ezetimib/atorvastatin (10 mg/40 mg i 10 mg/80 mg zbirno) dovela je do smanjenja vrednosti LDL holesterola koje je bilo u skladu sa smanjenjem zabeleženim u ispitivanju u trajanju od 12 nedelja.

Evropska agencija za lekove izuzela je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja sa ezetimibom/atorvastatinom u svim podgrupama pedijatrijske populacije za lečenje hiperholesterolemije i mešovite hiperlipidemije (informacije o pedijatrijskoj primeni videti u odeljku 4.2).

5.2. Farmakokinetički podaci

Ezetimib/atorvastatin

Pokazalo se da je kombinacija ezetimib/atorvastatin bioekvivalentna istovremenoj primeni tableta ezetimiba i atorvastatina.

Resorpcija

Ezetimib/atorvastatin

Uticaj obroka bogatog mastima na farmakokinetiku ezetimiba i atorvastatina kada je primenjena kombinacija ezetimib/atorvastatin u obliku tablete bio je sličan onom koji je zabeležen sa primenom pojedinačnih tableta.

Ezetimib

Nakon oralne primene, ezetimib se brzo resorbuje i u velikoj meri konjuguje u farmakološki aktivan fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Srednja maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) postiže se u roku od 1 do 2 sata za ezetimib-glukuronid i 4 do 12 sati za ezetimib. Apsolutna bioraspoloživost ezetimiba se ne može odrediti zato što se ovo jedinjenje praktično ne rastvara u vodenim medijumima pogodnim za injekcije.

Istovremeno uzimanje hrane (obroka sa mnogo masti ili bez masti) nije imalo uticaj na oralnu bioraspoloživost ezetimiba kada je bio primenjen u obliku tableta od 10 mg.

Atorvastatin

Atorvastatin se brzo resorbuje nakon oralne primene, a maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) javljaju se u roku od 1 do 2 sata. Step en resorpcije se povećava proporcionalno sa dozom atorvastatina. Nakon oralne primene film tablete bioraspoloživost atorvastatina je 95% do 99% u poređenju sa bioraspoloživošću nakon primene oralnog rastvora. Apsolutna bioraspoloživost atorvastatina je približno 12%, a sistemska raspoloživost inhibicije HMG-CoA reduktaze približno je 30%. Maloj sistemskoj bioraspoloživosti doprinosi presistemski klirens u gastrointestinalnoj sluzokoži i/ili metabolizam tokom prvog prolaska kroz jetru.

Distribucija

Ezetimib

Za proteine u plazmi kod ljudi se vezuje 99,7% ezetimiba i 88% do 92% ezetimib-glukuronida.

Atorvastatin

Prosečni volumen distribucije atorvastatina iznosi oko 381 L. Vezivanje atorvastatina za proteine plazme je $\geq 98\%$.

Biotransformacija

Ezetimib

Ezetimib se primarno metaboliše u tankom crevu i jetri putem konjugacije glukuronidom (reakcija faze II) nakon čega se izlučuje putem žuči. Kod svih vrsta koje su ispitivane primećen je minimalan oksidativni metabolizam (reakcija faze I). Ezetimib i ezetimib-glukuronid predstavljaju glavna jedinjenja koja potiču od leka, a koja su otkrivena u plazmi, čineći približno 10 do 20% i 80 do 90% ukupnog leka u plazmi, tim redosledom. I ezetimib i ezetimib-glukuronid se sporo eliminišu iz plazme sa dokazima o značajnoj enterohepatičkoj recirkulaciji. Poluvreme eliminacije ezetimiba i ezetimib-glukuronida je približno 22 sata.

Atorvastatin

Atorvastatin se metaboliše preko citohroma P450 3A4 do orto- i parahidroksilisanih derivata i različitih proizvoda beta-oksidacije. Nezavisno od drugih puteva, ovi proizvodi se dalje metabolišu putem glukuronidacije. *In vitro*, inhibicija HMG-CoA reduktaze orto- i parahidroksilisanim metabolitima jednaka je kao i kod atorvastatina. Približno 70% inhibitornog dejstva na HMG-CoA reduktazu u cirkulaciji pripisuje se aktivnim metabolitima.

Eliminacija

Ezetimib

Nakon oralne primene ^{14}C obeleženog ezetimiba (20 mg) kod ljudi, ukupan prisutni ezetimib bio je približno 93% od ukupne radioaktivnosti u plazmi. Približno 78% i 11% primenjene radioaktivnosti bilo je otkriveno u fecesu i urinu, tim redosledom, tokom perioda sakupljanja od 10 dana. Nakon 48 sati nije bio merljiv nivo radioaktivnosti u plazmi.

Atorvastatin

Atorvastatin se primarno eliminiše u žuči nakon čega sledi hepatički i/ili ekstrahepatički metabolizam. Međutim, deluje da ovaj lek ne podleže značajnoj enterohepatičkoj recirkulaciji. Prosečno poluvreme eliminacije atorvastatina u plazmi kod ljudi je približno 14 sati. Poluvreme inhibitornog dejstva na HMG-CoA reduktazu je približno 20 do 30 sati, zbog doprinosa aktivnih metabolita.

Atorvastatin je supstrat transportnih proteina jetre, transportnog polipeptida organskih anjona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (AOTP1B3). Metaboliti atorvastatina su supstrati OATP1B1. Atorvastatin je takođe

identifikovan kao supstrat efleksnih transportnih proteina rezistencije više lekova 1 (MDR1) i proteina rezistencije karcinoma dojke (BCRP), što može da ograniči intestinalnu resorpciju i klirens atorvastatina putem žuči.

Pedijatrijska populacija

Ezetimib

Farmakokinetika ezetimiba je slična kod dece ≥ 6 godina i odraslih pacijenata. Nisu dostupni farmakokinetički podaci za pedijatrijsku populaciju mlađu od 6 godina. Kliničko iskustvo kod pedijatrijskih pacijenata i adolescenata uključuje pacijente sa HoFH, HeFH ili sitosterolemijom.

Atorvastatin

U otvorenom ispitivanju koje je trajalo 8 nedelja pedijatrijski pacijenti u *Tanner*-ovom stadijumu 1 (n=15) i *Tanner*-ovom stadijumu 2 (n=24), uzrasta 6–17 godina, sa heterozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom i početnom vrednošću LDL holesterola 4 mmol/L bili su lečeni tabletama za žvakanje u dozi od 5 ili 10 mg ili film tabletama atorvastatina u dozi od 10 ili 20 mg, jednom dnevno, tim redosledom. Telesna masa je bila jedina značajna kovarijansa u populacionom farmakokinetičkom modelu atorvastatina. Prividni klirens atorvastatina primenjenog oralno kod pedijatrijskih ispitanika deluje da je sličan kao kod odraslih kada se izrazi alometrijski prema telesnoj masi. Dosledna smanjenja vrednosti LDL holesterola i TG primećena su u opsegu izloženosti atorvastatinu i o-hidroksiatorvastatinu.

Starije osobe

Ezetimib

Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi su oko 2 puta veće kod starijih osoba (≥ 65 godina) nego kod mlađih (18 do 45 godina). Smanjenje vrednosti LDL holesterola i bezbednosni profil su slični kod starijih i mlađih ispitanika lečenih ezetimibom.

Atorvastatin

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi veće su kod zdravih starijih ispitanika nego kod mlađih odraslih osoba, dok je dejstvo na lipide slično onom koje je primećeno u populaciji mlađih pacijenata.

Oštećenje funkcije jetre

Ezetimib

Nakon pojedinačne doze od 10 mg ezetimiba, srednja vrednost PIK za ukupni ezetimib bila je povećana približno 1,7 puta kod pacijenata sa blagom insuficijencijom jetre (Child-Pugh skor 5 ili 6) u poređenju sa zdravim ispitanicima. U ispitivanju sa višestrukim dozama (10 mg dnevno) u trajanju od 14 dana kod pacijenata sa umerenom insuficijencijom jetre (Child-Pugh skor 7 do 9), srednja vrednost PIK za ukupni ezetimib bila je povećana približno 4 puta 1. dana i 14. dana, u poređenju sa zdravim ispitanicima. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagom insuficijencijom jetre. Nisu poznata dejstva povećane izloženosti ezetimibu kod pacijenata sa umerenom ili ozbiljnom insuficijencijom jetre (Child-Pugh skor > 9) i zato se ezetimib ne preporučuje kod ovih pacijenata (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Atorvastatin

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi su vidno povećane (približno 16 puta veća vrednost C_{max} i približno 11 puta veća vrednost PIK) kod pacijenata sa hroničnim oboljenjem jetre usled prekomerne konzumacije alkohola (Child-Pugh B).

Oštećenje funkcije bubrega

Ezetimib

Nakon pojedinačne doze ezetimiba od 10 mg kod pacijenata sa ozbiljnim oboljenjem bubrega (n=8; prosečna vrednost CrCl 30 mL/min/1,73 m²), srednja vrednost PIK za ukupni ezetimib bila je povećana približno 1,5 puta, u poređenju sa zdravim ispitanicima (n=9).

Dodatni pacijent u ovom ispitivanju (nakon transplantacije bubrega i koji je primao veći broj lekova, uključujući i ciklosporin) imao je 12 puta veću izloženost ukupnom ezetimibu.

Atorvastatin

Oboljenje bubrega nema uticaja na koncentracije u plazmi ni dejstvo atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita na lipide.

Pol

Ezetimib

Koncentracije u plazmi ukupnog ezetimiba su blago povećane (približno 20%) kod žena u odnosu na muškarce. Smanjenje vrednosti LDL holesterola i bezbednosni profil su slični kod muškaraca i žena lečenih ezetimibom.

Atorvastatin

Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita razlikuju se kod žena u odnosu na muškarce (žene: oko 20% veće za C_{max} i oko 10% manje za PIK vrednost). Ove razlike nisu bile klinički značajne i nisu dovele do klinički značajnih razlika u dejstvu na lipide među muškarcima i ženama.

Polimorfizam SLCO1B1

Atorvastatin

Hepatičko preuzimanje svih inhibitora HMG-CoA reduktaze uključujući atorvastatin, vrši se preko transportera OATP1B1. Kod pacijenata sa SLCO1B1 polimorfizmom postoji rizik od povećane izloženosti atorvastatinu, koja može da dovede do povećanog rizika od rabdomiolize (videti odeljak 4.4). Polimorfizam u kodiranju gena OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) povezan je sa 2,4 puta većom izloženosti atorvastatinu (PIK) nego kod pojedinaca bez ove genotipske varijacije (c.521TT). Genetski umanjeno hepatičko preuzimanje atorvastatina je takođe moguće kod ovih pacijenata. Moguće posledice na efikasnost nisu poznate.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ezetimib/atorvastatin

U ispitivanjima istovremene primene ezetimiba i statina sa pacovima i psima koja su trajala tri meseca, toksična dejstva koja su primećena su, u suštini, ona koja se obično vezuju za statine. Histopatološki nalazi karakteristični za statine su bili ograničeni na jetru. Neka od toksičnih dejstava su bila izraženija od onih koja su primećena tokom terapije samim statinima. To se pripisuje farmakokinetičkim i/ili farmakodinamskim interakcijama u istovremenoj terapiji.

Istovremena primena ezetimiba i atorvastatina kod gravidnih ženki pacova pokazala je povećanje skeletne varijacije „smanjeno okoštavanje *sternebrae*“ povezano sa ispitivanim lekovima u grupi koja je primala velike doze ezetimiba/atorvastatina (1000/108,6 mg/kg). Ovo može da bude povezano sa primećenom smanjenom telesnom masom fetusa. Kod gravidnih ženki pacova primećena je mala incidenca skeletnih deformiteta (srastanje *sternebrae*, srastanje kaudalnih pršljenova i asimetrična varijacija *sternebrae*).

U seriji *in vivo* i *in vitro* ispitivanja ezetimiba, kada se daje samostalno ili zajedno sa statinima, nije se ispoljio genotoksični potencijal.

Ezetimib

Ispitivanja hronične toksičnosti na životinjama nisu identifikovala ciljne organe toksičnog delovanja. Kod pasa koji su primali ezetimib četiri nedelje ($\geq 0,03$ mg/kg/dnevno) vrednost holesterola u žučnoj kesi bila uvećana za faktor od 2,5 do 3,5. Međutim, u ispitivanju koje je trajalo jednu godinu na psima kojima su davane doze i do 300 mg/kg/dnevno, nije primećena veća incidenca holelitijaze ili drugih hepatobilijarnih dejstava. Značaj ovih podataka za ljude nije poznat. Ne može se isključiti litogeni rizik povezan sa terapijskom upotrebom ezetimiba.

Ispitivanja karcinogenosti kod dugotrajne primene ezetimiba bila su negativna.

Ezetimib nije imao uticaj na plodnost kod ženki i mužjaka pacova, niti je bio teratogen kod pacova i kunića, i nije uticao na prenatalni i postnatalni razvoj. Ezetimib je prolazio kroz placentu kod gravidnih ženki pacova i kunića kada su davane višestruke doze od 1000 mg/kg/dnevno.

Atorvastatin

Atorvastatin je bio negativan kada je u pitanju mutageni i klastogeni potencijal u bateriji od 4 *in vitro* testova i 1 *in vivo* ispitivanjem. Atorvastatin nije bio karcinogen kod pacova, ali pri velikim dozama kod miševa (koje su dovele do povećanja od 6–11 puta vrednosti PIK_{0-24h} koja se dostiže kod ljudi pri najvećim preporučenim dozama) ispoljili su se hepatocelularni adenomi kod mužjaka i hepatocelularni karcinomi kod ženki. Postoje dokazi iz eksperimentalnih studija sa životinjama da inhibitori HMG-CoA reduktaze mogu da utiču na razvoj embriona ili fetusa. Kod pacova, kunića i pasa atorvastatin nije imao dejstva na plodnost i nije bio teratogen, međutim, pri dozama koje su bile toksične za majku primećena su toksična dejstva na fetus kod pacova i kunića. Razvoj mladunaca pacova bio je usporen, a preživljavanje u postnatalnom periodu je smanjeno kada su ženke bile izložene velikim dozama atorvastatina. Postoje dokazi o prolasku kroz placentu kod pacova. Kod pacova, koncentracija atorvastatina u plazmi bila je slična onoj koja se javila u mleku. Nije poznato da li se atorvastatin ili njegovi metaboliti izlučuju u mleko kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro film tablete

Kalcijum-karbonat
Celuloza, mikrokristalna
Kroskarmeloza-natrijum
Hidroksipropilceluloza, Tip SSL
Laktoza, monohidrat
Magnezijum-stearat
Manitol
Polisorbat 80
Povidon K 30
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Natrijum-laurilsulfat
Natrijum-stearilfumarat
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

Film (obloga) tablete

Co-Atoris, 10 mg/10 mg, film tablete
Hipromeloza 2910 (6mPa.s)

Makrogol 6000
Titan-dioksid (E171)
Talk
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)

Co-Atoris, 10 mg/20 mg, film tablete
Hipromeloza 2910 (6mPa.s)
Makrogol 6000
Titan-dioksid (E171)
Talk
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)

Co-Atoris, 10 mg/40 mg film tablete
Hipromeloza 2910 (6mPa.s)
Makrogol 6000
Titan-dioksid (E171)
Talk
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)

Co-Atoris, 10 mg/80 mg, film tablete
Hipromeloza 2910 (6mPa.s)
Makrogol 6000
Titan-dioksid (E171)
Talk
Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)
Gvožđe (III)-oksid, crni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC//Al blister koji sadrži 10 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 3 blistera od po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvom za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Co-Atoris, 10 mg/10 mg, film tablete: 000021664 2024

Co-Atoris, 10 mg/20 mg, film tablete: 000021720 2024

Co-Atoris, 10 mg/40 mg film tablete: 000021759 2024

Co-Atoris, 10 mg/80 mg, film tablete: 000021871 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 09.10.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktober, 2025.