CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Coatoris, 10 mg + 10 mg, tabletki powlekane
Coatoris, 10 mg + 20 mg, tabletki powlekane
Coatoris, 10 mg + 40 mg, tabletki powlekane
Coatoris, 10 mg + 80 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

10 mg + 10 mg: Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg ezetymibu i atorwastatynę wapniową trójwodną w ilości odpowiadającej 10 mg atorwastatyny.
10 mg + 20 mg: Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg ezetymibu i atorwastatynę wapniową trójwodną w ilości odpowiadającej 20 mg atorwastatyny.
10 mg + 40 mg: Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg ezetymibu i atorwastatynę wapniową trójwodną w ilości odpowiadającej 40 mg atorwastatyny.
10 mg + 80 mg: Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg ezetymibu i atorwastatynę wapniową trójwodną w ilości odpowiadającej 80 mg atorwastatyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka powlekana 10 mg + 10 mg zawiera 25 mg laktozy (jednowodnej).
Każda tabletka powlekana 10 mg + 20 mg zawiera 51 mg laktozy (jednowodnej).
Każda tabletka powlekana 10 mg + 40 mg zawiera 102 mg laktozy (jednowodnej).
Każda tabletka powlekana 10 mg + 80 mg zawiera 203 mg laktozy (jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka)

10 mg + 10 mg: jasnożółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z oznaczeniem A1 po jednej stronie tabletki. Wymiary tabletki: około 13 mm x 6 mm.

10 mg + 20 mg: to jasnopomarańczowe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki, z oznaczeniem A2 po jednej stronie tabletki. Wymiary tabletki: około 14 mm x 6 mm.

10 mg + 40 mg: jasnoróżowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z oznaczeniem A4 po jednej stronie tabletki. Wymiary tabletki: około 17 mm x 8 mm.

10 mg + 80 mg: to jasnofioletowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z oznaczeniem A8 po jednej stronie tabletki. Wymiary tabletki: około 19 mm x 9 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych
Produkt leczniczy Coatoris jest wskazany do stosowania, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (patrz punkt 5.1) u pacjentów z chorobą wieńcową (ang. CHD, *Coronary Heart Disease*) i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie (ang. ACS, *Acute Coronary*

Syndrome), zarówno u pacjentów leczonych statyną, jak i u pacjentów którzy nie byli wcześniej leczeni statyną.

Hipercholesterolemia
Produkt leczniczy Coatoris jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym wraz z dietą u osób dorosłych z pierwotną (heterozygotyczną rodzinną lub niewystępującą rodzinnie) hipercholesterolemią bądź mieszaną hiperlipidemią, w przypadku których odpowiednie jest stosowanie produktów leczniczych złożonych.

- pacjenci z nieodpowiednią kontrolą choroby przyjmujący statyny w monoterapii,
- pacjenci leczeni już statynami i ezetymibem.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. *Homozygous Familial Hypercholesterolaemia*, HoFH)
Produkt leczniczy Coatoris jest wskazany do stosowania jako leczenie wspomagające wraz z dietą u osób dorosłych z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. U pacjentów mogą być również stosowane dodatkowe metody leczenia (np. afereza lipoprotein o małej gęstości [LDL]).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Hipercholesterolemia i (lub) choroba wieńcowa (z ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie)
Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów we krwi, którą powinien kontynuować w okresie stosowania produktu leczniczego Coatoris.

Zakres dawek produktu leczniczego Coatoris wynosi od 10 mg + 10 mg na dobę do 10 mg + 80 mg na dobę. Typowa dawka to 10 mg + 10 mg raz na dobę. Przy rozpoczynaniu leczenia lub dostosowywaniu dawki należy uwzględnić stężenie cholesterolu w lipoproteinach o małej gęstości (LDL-C), status ryzyka choroby niedokrwiennej serca oraz odpowiedź na obecne leczenie mające na celu zmniejszenie stężenia cholesterolu.

Dawkę produktu leczniczego Coatoris należy ustalać indywidualnie na podstawie znanej skuteczności różnych dawek produktu leczniczego Coatoris (patrz punkt 5.1, Tabela 4) oraz odpowiedzi na stosowane obecnie leczenie, mające na celu zmniejszenie stężenia cholesterolu. Dawkę należy dostosowywać w odstępach 4 tygodni lub dłuższych.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
Dawka produktu leczniczego Coatoris w przypadku pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wynosi od 10 mg + 10 mg do 10 mg + 80 mg na dobę. Produkt leczniczy Coatoris może być stosowany jako uzupełnienie innych metod zmniejszania stężenia lipidów (np. aferezy LDL) w przypadku tych pacjentów lub jeśli te metody leczenia nie są dostępne.

Równoczesne stosowanie z innymi lekami
Produkt leczniczy Coatoris należy podawać ≥ 2 godziny przed lub ≥ 4 godziny po przyjęciu leków wiążących kwasy żółciowe.
U pacjentów przyjmujących leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające elbaswir z grazoprewirem jednocześnie z produktem leczniczym Coatoris, dawka produktu leczniczego Coatoris nie powinna przekraczać 10 mg + 20 mg na dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Osoby w podeszłym wieku
Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Coatoris u dzieci (patrz punkt 5.2). Nie ma dostępnych danych.

Zaburzenia czynności wątroby
Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Coatoris u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).
Stosowanie produktu leczniczego Coatoris jest przeciwwskazane w przypadku pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Coatoris jest przeznaczony do podawania doustnego. Produkt leczniczy Coatoris można podawać w postaci pojedynczej dawki o dowolnej porze dnia i niezależnie od posiłków. Ponieważ tabletka nie ma linii podziału, należy ją połykać w całości i nie dzielić.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie produktu leczniczego Coatoris jest przeciwwskazane w okresie ciąży i w okresie karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym, niestosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).

Stosowanie produktu leczniczego Coatoris jest przeciwwskazane w przypadku pacjentów z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnioną, utrzymującą się, zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy krwi, przekraczającą 3-krotnie górną granicę zakresu wartości prawidłowych (GGN).

Stosowanie produktu leczniczego Coatoris jest przeciwwskazane u pacjentów otrzymujących leki przeciwwirusowe, stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające glekaprewir z pibrentaswirem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Miopatia i (lub) rabdomioliza
Po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu zgłaszano przypadki miopatii oraz rabdomiolizy. Większość pacjentów, u których doszło do wystąpienia rabdomiolizy, przyjmowała statyny równocześnie z ezetymibem. Jednak bardzo rzadko zgłaszano występowanie rabdomiolizy w przypadku monoterapii ezetymibem oraz w sytuacji równoczesnego stosowania ezetymibu z innymi produktami, które wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rabdomiolizy.

Produkt leczniczy Coatoris zawiera atorwastatynę. Atorwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może w rzadkich przypadkach oddziaływać na mięśnie szkieletowe i powodować bóle i stan zapalny mięśni oraz miopatię, która może prowadzić do rabdomiolizy, schorzenia potencjalnie zagrażającego życiu, charakteryzującego się znacznie zwiększoną aktywnością fosfokinazy kreatynowej (CPK) (przekraczającą ponad 10-krotnie GGN), mioglobinemią i mioglobinurią, co może prowadzić do niewydolności nerek.

Przed rozpoczęciem leczenia
Należy zachować ostrożność podczas przepisywania produktu leczniczego Coatoris pacjentom z czynnikami predysponującymi do wystąpienia rabdomiolizy. W następujących przypadkach należy oznaczyć aktywność CPK przed rozpoczęciem leczenia:
- zaburzenie czynności nerek,
- niedoczynność tarczycy,
- podawane w wywiadzie lub istniejące w rodzinie przypadki dziedzicznych zaburzeń mięśniowych,

- występujące w wywiadzie toksyczne działanie na mięśnie podczas stosowania statyn lub fibratów,
- występująca w wywiadzie choroba wątroby i (lub) spożywanie znacznych ilości alkoholu,
- w przypadku osób w podeszłym wieku (> 70 lat) należy rozważyć konieczność przeprowadzenia takiego badania w oparciu o występowanie innych czynników predysponujących do rabdomiolizy,
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężeń w osoczu, takie jak interakcje (patrz punkt 4.5) oraz stosowanie w szczególnych grupach pacjentów, w tym subpopulacjach genetycznych (patrz punkt 5.2).

W takich sytuacjach należy rozważyć ryzyko związane z leczeniem w odniesieniu do możliwych korzyści. Zaleca się prowadzenie monitorowania klinicznego.
Jeśli aktywność CPK w punkcie początkowym jest istotnie podwyższona (przekracza > 5-krotnie GGN), nie należy rozpoczynać leczenia.

Pomiar aktywności fosfokinazy kreatynowej
Aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) nie należy oznaczać po intensywnym wysiłku fizycznym ani w przypadku występowania innych możliwych przyczyn zwiększenia aktywności CPK, gdyż te czynniki utrudnią interpretację wyniku badania. Jeśli aktywność CPK w punkcie początkowym jest istotnie podwyższona (przekracza > 5-krotnie GGN), należy wykonać kolejny pomiar po upływie 5-7 dni w celu potwierdzenia wyników.

W trakcie leczenia
- Pacjentów trzeba poinformować o konieczności natychmiastowego zgłaszania wystąpienia bólu, skurczów lub osłabienia mięśni, w szczególności jeśli towarzyszy temu ogólne złe samopoczucie lub gorączka, lub jeśli objawy podmiotowe i przedmiotowe dotyczące mięśni utrzymują się po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Coatoris.
- Jeśli takie objawy wystąpią podczas stosowania produktu leczniczego Coatoris, u pacjenta należy oznaczyć aktywność CPK. Jeśli aktywność będzie istotnie zwiększona (przekraczająca > 5-krotnie GGN), należy przerwać leczenie.
- Jeśli objawy ze strony mięśni mają duże nasilenie i powodują codzienny dyskomfort, nawet przy aktywności CPK ≤ 5-krotności GGN, należy rozważyć zakończenie leczenia.
- W przypadku ustąpienia objawów i powrotu aktywności CPK do zakresu wartości prawidłowych można rozważyć ponowne rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Coatoris lub wprowadzenie innego produktu zawierającego statynę w najmniejszej dawce, przy jednoczesnym uważnym monitorowaniu.
- Stosowanie produktu leczniczego Coatoris należy przerwać w przypadku wystąpienia istotnego klinicznie zwiększenia aktywności CPK (przekraczającego > 10-krotnie GGN) bądź w sytuacji rozpoznania lub podejrzenia rabdomiolizy.
- Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. *Immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy klinicznie IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami.

Ze względu na zawartość atorwastatyny w produkcie leczniczym Coatoris, ryzyko rabdomiolizy jest zwiększone w przypadku równoczesnego podawania z określonymi produktami leczniczymi, które mogą powodować zwiększenie stężenia atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory cytochromu CYP3A4 lub białek transportowych (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol oraz inhibitory proteazy wirusa HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, typranawir z rytonawirem, itp.). Ryzyko wystąpienia miopatii może również zostać zwiększone poprzez równoczesne stosowanie gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) (boceprewir, telaprewir, elbaswir z grazoprewirem), erytromycyny lub niacyny. Jeśli to możliwe, należy rozważyć inne (niepowodujące interakcji) metody leczenia zamiast stosowania tych produktów leczniczych (patrz punkt 4.8).

Jeśli równoczesne podawanie tych produktów leczniczych wraz z produktem leczniczym Coatoris jest konieczne, należy dokładnie rozważyć korzyści oraz ryzyko związane z takim leczeniem skojarzonym. W przypadku pacjentów, którzy przyjmują produkty lecznicze powodujące zwiększenie stężenia atorwastatyny w osoczu, zalecana jest mniejsza maksymalna dawka produktu leczniczego Coatoris. Dodatkowo w przypadku silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4 należy rozważyć mniejszą dawkę początkową produktu leczniczego Coatoris. Zaleca się również prowadzenie odpowiedniego monitorowania klinicznego takich pacjentów (patrz punkt 4.5).

Atorwastatyny nie wolno stosować jednocześnie z ogólnoustrojowymi postaciami kwasu fusydowego lub w ciągu 7 dni po zakończeniu leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie statynami należy przerwać na czas leczenia kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (także śmiertelnych) wśród pacjentów leczonych kwasem fusydowym w skojarzeniu ze statynami (patrz punkt 4.5). Pacjentowi należy zalecić, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni, niezwłocznie zgłosił się do lekarza.

Leczenie statynami można wznowić po upływie siedmiu dni od daty podania ostatniej dawki kwasu fusydowego.

W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest przedłużone ogólnoustrojowe podawanie kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Coatoris i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych, pod ścisłym nadzorem lekarza.

Daptomycyna
Zgłaszano przypadki miopatii i (lub) rabdomiolizy podczas jednoczesnego podawania inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. atorwastatyny i ezetymibu z atorwastatyną) z daptomycyną. Należy zachować ostrożność przepisując inhibitory reduktazy HMG-CoA z daptomycyną, ponieważ każdy z produktów podawany w monoterapii może spowodować wystąpienie miopatii i (lub) rabdomiolizy. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Coatoris u pacjentów przyjmujących daptomycynę chyba, że korzyści z jednoczesnego podawania tych produktów przewyższają ryzyko. Należy zapoznać się z informacją o daptomycynie w celu uzyskania dalszych informacji na temat wystąpienia potencjalnych interakcji z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (np. z atorwastatyną oraz ezetymibem z atorwastatyną) oraz dalszych wskazówek dotyczących monitorowania pacjentów (patrz punkt 4.5.).

Miastenia rzekomoporaźna (ang. *myasthenia gravis*) i miastenia oczna
W kilku przypadkach odnotowano, że statyny indukują *de novo* lub nasilają wcześniej istniejącą miastenię lub miastenię oka (patrz punkt 4.8). Należy przerwać stosowanie produktu Coatoris w przypadku nasilenia objawów. Zgłaszano przypadki nawrotów po (ponownym) podaniu tej samej lub innej statyny.

Enzymy wątrobowe
W badaniach z grupą kontrolną, dotyczących równoczesnego podawania, prowadzonych wśród pacjentów otrzymujących ezetymib i atorwastatynę obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz (≥ 3-krotność górnego zakresu wartości prawidłowych [GGN]) (patrz punkt 4.8).

Badania czynnościowe wątroby należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia, a następnie okresowo powtarzać. W przypadku pacjentów, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe uszkodzenia wątroby, należy przeprowadzić badania czynnościowe wątroby. Pacjenci, u których dojdzie do zwiększenia aktywności aminotransferaz, powinni być pod obserwacją do momentu ustąpienia nieprawidłowości. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz powyżej 3-krotności GGN zalecane jest zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu leczniczego Coatoris.

Produkt leczniczy Coatoris powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności w przypadku pacjentów spożywających znaczne ilości alkoholu i (lub) chorobami wątroby w wywiadzie.

Zaburzenie czynności wątroby
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Coatoris u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim ze względu na nieznany wpływ zwiększonego narażenia na ezetymib (patrz punkt 5.2).

Fibraty
Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania ezetymibu w skojarzeniu z fibratami, dlatego nie zaleca się równoczesnego stosowania produktu leczniczego Coatoris z fibratami (patrz punkt 4.5).

Cyklosporyna
Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Coatoris w trakcie stosowania cyklosporyny. U pacjentów stosujących równocześnie produkt leczniczy Coatoris i cyklosporynę należy monitorować stężenie cyklosporyny (patrz punkt 4.5).

Leki przeciwzakrzepowe
W przypadku włączenia produktu leczniczego Coatoris do leczenia warfaryną, innym lekiem przeciwzakrzepowym z grupy pochodnych kumaryny lub fluindionu należy odpowiednio monitorować wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) (patrz punkt 4.5).

Profilaktyka udaru mózgu poprzez agresywne zmniejszenie stężenia cholesterolu (ang. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL*)
W analizie post-hoc, dotyczącej podtypów udaru mózgu u pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca (CHD), u których doszło niedawno do udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwiennego (TIA), stwierdzono większą częstość występowania krwotocznego udaru mózgu w przypadku pacjentów, u których rozpoczęto leczenie z użyciem atorwastatyny w dawce 80 mg w porównaniu z grupą placebo. Zwiększone ryzyko było szczególnie zauważalne w przypadku pacjentów z udarem krwotocznym lub zatokowym w wywiadzie w momencie włączenia do badania. W przypadku pacjentów z udarem krwotocznym lub zatokowym stosunek korzyści do ryzyka stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg jest niepewny, a przed rozpoczęciem leczenia należy dokładnie rozważyć ryzyko udaru krwotocznego (patrz punkt 5.1).

Śródmiąższowa choroba płuc
W przypadku niektórych statyn, w szczególności w sytuacji leczenia długoterminowego, zgłaszano bardzo rzadkie przypadki śródmiąższowej choroby płuc (patrz punkt 4.8). Do objawów może należeć duszność, nieproduktywny kaszel oraz pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). W przypadku podejrzenia, że u pacjenta doszło do rozwoju śródmiąższowej choroby płuc, leczenie statynami należy przerwać.

Cukrzyca
Istnieją dowody wskazujące na to, że statyny jako grupa leków powodują zwiększenie stężenia glukozy we krwi, a u niektórych pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, może dojść do rozwoju hiperglikemii wymagającej zastosowania odpowiedniego leczenia cukrzycy. Jednak zmniejszenie zagrożenia chorobami naczyniowymi podczas stosowania statyn przewyższa to ryzyko, dlatego nie powinno być ono powodem przerwania leczenia statynami. Pacjentów obciążonych ryzykiem (stężenie glukozy na czczo w przedziale 5,6-6,9 mmol/l, BMI> 30 kg/m^2, zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie) należy kontrolować klinicznie i monitorować parametry biochemiczne, zgodnie z krajowymi wytycznymi.

Substancje pomocnicze
Produkt leczniczy Coatoris zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy Coatoris zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę i uznawany jest za wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Do występowania potencjalnych interakcji z inhibitorami reduktazy HMG-CoA może przyczyniać się wiele mechanizmów. Produkty lecznicze lub produkty ziołowe, które hamują pewne enzymy (np. CYP3A4) i (lub) szlaki transporterów (np. OATP1B), mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu oraz mogą prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy.

Należy zapoznać się z informacją o wszystkich jednocześnie stosowanych produktach leczniczych, w celu uzyskania dalszych informacji na temat wystąpienia ich potencjalnych interakcji z atorwastatyną i (lub) potencjalnych zmian dotyczących enzymów lub transporterów oraz ewentualnego dostosowania dawki i schematów leczenia.

Interakcje farmakodynamiczne
Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem nośników wątrobowych – polipeptydów 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3) transportujących aniony organiczne. Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest również zidentyfikowanym substratem białka oporności wielolekowej 1 (MDR1) i białka oporności raka piersi (BCRP), co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny (patrz punkt 5.2). Równoczesne podawanie produktów leczniczych będących inhibitorami cytochromu CYP3A4 lub białek transportowych może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu i zwiększonego ryzyka miopatii. Ryzyko to może również zwiększyć się podczas równoczesnego podawania produktu leczniczego Coatoris z innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować wystąpienie miopatii, takimi jak pochodne kwasu fibrynowego oraz ezetymib (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne
Coatoris
Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych podczas równoczesnego podawania ezetymibu i atorwastatyny.

Wpływ innych produktów leczniczych na Coatoris

Ezetymib

Leki zobojętniające: równoczesne podawanie leków zobojętniających powodowało zmniejszenie szybkości wchłaniania ezetymibu, nie miało jednak wpływu na jego dostępność biologiczną. Tę zmniejszoną szybkość wchłaniania uznaje się za nieistotną klinicznie.

Kolestyramina: równoczesne podawanie kolestyraminy powodowało zmniejszenie średniej wartości pola powierzchni pod krzywą (AUC) dla ezetymibu całkowitego (ezetymib + glukuronid-ezetymibu) o około 55%. Efekt zmniejszenia stężenia cholesterolu w lipoproteinach o małej gęstości (LDL-C) wynikający z dodania produktu leczniczego Coatoris do kolestyraminy może być osłabiony na skutek tej interakcji (patrz punkt 4.2).

Cyklosporyna: w badaniu przeprowadzonym w grupie ośmiu pacjentów po przeszczepieniu nerki z klirensem kreatyniny > 50 ml/min i przyjmujących stałą dawkę cyklosporyny podanie pojedynczej dawki ezetymibu wynoszącej 10 mg skutkowało 3,4-krotnym zwiększeniem (zakres od 2,3-krotnego do 7,9-krotnego wzrostu) średniej wartości AUC całkowitego ezetymibu w porównaniu ze zdrową populacją kontrolną z innego badania, otrzymującą ezetymib w monoterapii (n = 17). W innym badaniu w przypadku pacjenta po przeszczepieniu nerki z ciężką niewydolnością nerek, otrzymującego cyklosporynę oraz kilka innych produktów leczniczych, całkowite narażenie na ezetymib było 12-krotnie większe w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej otrzymującymi ezetymib w monoterapii. W obejmującym dwa okresy badaniu prowadzonym w układzie naprzemiennym w grupie dwunastu zdrowych ochotników podawanie codziennie 20 mg ezetymibu przez 8 dni wraz z pojedynczą dawką 100 mg cyklosporyny w dniu 7. skutkowało średnim

zwiększeniem wartości AUC cyklosporyny o 15% (zakres od zmniejszenia o 10% do zwiększenia o 51%) w porównaniu z samym podaniem pojedynczej dawki 100 mg cyklosporyny. Nie przeprowadzono badania z grupą kontrolną oceniającego wpływ równoczesnego podawania ezetymibu na narażenie na cyklosporynę u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia z użyciem produktu leczniczego Coatoris w trakcie stosowania cyklosporyny. U pacjentów stosujących jednocześnie produkt leczniczy Coatoris i cyklosporynę należy monitorować stężenia cyklosporyny (patrz punkt 4.4).

Fibraty: równoczesne podawanie fenofibratu lub gemfibrozylu zwiększało całkowite stężenia ezetymibu odpowiednio 1,5- i 1,7-krotnie. Chociaż ten wzrost stężenia nie jest uznawany za istotny klinicznie, nie zaleca się równoczesnego stosowania produktu leczniczego Coatoris z fibratami (patrz punkt 4.4).

Atorwastatyna

Inhibitory cytochromu CYP3A4: wykazano, że stosowanie silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4 prowadzi do znacznego zwiększenia stężenia atorwastatyny (patrz Tabela 1 oraz szczegółowe informacje poniżej). Należy w miarę możliwości unikać równoczesnego podawania silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4 (np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, styrypentolu, ketokonazolu, worykonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu, niektórych leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu HCV (np. elbaswir z grazoprewirem) oraz inhibitorów proteazy wirusa HIV, w tym rytonawiru, lopinawiru, atazanawiru, indynawiru, darunawiru, itp.). W sytuacjach, w których nie można uniknąć równoczesnego podawania tych leków z produktem leczniczym Coatoris, należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej oraz maksymalnej produktu leczniczego Coatoris. Zaleca się również prowadzenie odpowiedniego monitorowania klinicznego takich pacjentów (patrz Tabela 1).

Umiarkowane inhibitory cytochromu CYP3A4 (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil i flukonazol) mogą powodować zwiększenie stężenia atorwastatyny w osoczu (patrz Tabela 1). W przypadku leczenia skojarzonego erytromycyną i statynami obserwowano zwiększone ryzyko miopatii. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji, oceniających wpływ amiodaronu lub werapamilu na atorwastatynę. Wiadomo, że zarówno amiodaron, jak i werapamil hamują aktywność cytochromu CYP3A4, a równoczesne podawanie z produktem leczniczym Coatoris może skutkować zwiększonym narażeniem na atorwastatynę. Z tego powodu w przypadku równoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki maksymalnej produktu leczniczego Coatoris. Zaleca się również prowadzenie odpowiedniego monitorowania klinicznego pacjentów. Zaleca się prowadzenie odpowiedniego monitorowania klinicznego po rozpoczęciu stosowania inhibitora lub dostosowaniu jego dawki.

*Inhibitory białka warunkującego oporność w raku piersi (*ang. BCRP*, Breast Cancer Resistant Protein):* jednoczesne podawanie produktów leczniczych będących inhibitorami BCRP (np. elbaswiru i grazoprewiru) może prowadzić do zwiększenia stężeń atorwastatyny w osoczu oraz do zwiększenia ryzyka miopatii; w związku z tym, w zależności od przepisanej dawki konieczne może być dostosowanie dawki atorwastatyny. Jednoczesne podawanie elbaswiru i grazoprewiru z atorwastatyną zwiększa stężenia atorwastatyny w osoczu 1,9-krotnie (patrz Tabela 1); w związku z tym dawka produktu leczniczego Coatoris nie powinna przekraczać 10 mg + 20 mg na dobę u pacjentów otrzymujących jednocześnie leczenie produktami zawierającymi elbaswir lub grazoprewir (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Induktory cytochromu P450 3A4: równoczesne podawanie atorwastatyny z induktorami cytochromu P450 3A4 (np. efawirenzem, ryfampicyną, zielem dziurawca zwyczajnego) może prowadzić do zmiennego zmniejszenia stężeń atorwastatyny w osoczu. Ze względu na podwójny mechanizm interakcji ryfampicyny (indukcja cytochromu P450 3A4 oraz hamowanie aktywności transportera wychwytu OATP1B1 w hepatocytach) zaleca się równoczesne podawanie produktu leczniczego Coatoris z ryfampicyną, ponieważ opóźnione podanie atorwastatyny po zastosowaniu ryfampicyny zostało powiązane z istotnym zmniejszeniem stężeń atorwastatyny w osoczu. Oddziaływanie

ryfampicyny na stężenia atorwastatyny w hepatocytach jest jednak nieznane i jeśli nie można uniknąć równoczesnego podawania, pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem skuteczności.

Inhibitory transportu: inhibitory białek transportowych (np. cyklosporyna) mogą powodować zwiększenie narażenia układowego na atorwastatynę (patrz Tabela 1). Wpływ hamowania aktywności transporterów wychwytu wątrobowego na stężenia atorwastatyny w hepatocytach nie jest znany. Jeśli nie można uniknąć równoczesnego podawania, zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego Coatoris oraz monitorowanie kliniczne pod kątem skuteczności (patrz Tabela 1).

Gemfibrozyl/ pochodne kwasu fibrynowego: stosowanie fibratów w monoterapii wiąże się czasem z występowaniem zdarzeń dotyczących mięśni, w tym rabdomiolizy. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń może zostać zwiększone poprzez równoczesne stosowanie pochodnych kwasu fibrynowego i atorwastatyny.

Ezetymib: stosowanie ezetymibu w monoterapii jest związane ze zdarzeniami związanymi z mięśniami, w tym z rabdomiolizą. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń może być w związku z tym większe podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu i atorwastatyny. Zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjentów.

Kolestypol: stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu były mniejsze (o około 25%) podczas równoczesnego podawania kolestypolu z atorwastatyną. Wpływ na stężenie lipidów był jednak większy w przypadku równoczesnego podawania atorwastatyny i kolestypolu niż kiedy stosowano tylko jedną z tych substancji.

Kwas fusydowy: ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy może być zwiększone podczas jednoczesnego ogólnoustojowego podawania kwasu fusydowego ze statynami. Mechanizm tej interakcji (bez względu na to, czy ma ona charakter farmakodynamiczny, czy farmakokinetyczny, czy oba) nie jest jeszcze znany. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (także śmiertelnych) wśród pacjentów leczonych takim skojarzeniem.
U pacjentów, u których ogólnoustojowe podawanie kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie atorwastatyną należy przerwać na czas leczenia kwasem fusydowym. Patrz także punkt 4.4.

Kolchicyna: chociaż nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji pomiędzy atorwastatyną i kolchicyną, zgłaszano przypadki miopatii podczas równoczesnego podawania atorwastatyny i kolchicyny. Należy zachować ostrożność podczas przepisywania atorwastatyny w przypadku stosowania kolchicyny.

Daptomycyna: ryzyko miopatii i (lub) rabdomiolizy może być zwiększone podczas jednoczesnego podawania inhibitorów reduktazy HMG-CoA i daptomycyny. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Coatoris u pacjentów przyjmujących daptomycynę chyba, że korzyści z jednoczesnego podawania przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.4).

Boceprewir: narażenie na atorwastatynę ulegało zwiększeniu w przypadku podawania wraz z boceprewirem. Jeśli konieczne jest równoczesne podawanie z produktem leczniczym Coatoris, należy rozważyć rozpoczęcie stosowania od najniższej możliwej dawki produktu leczniczego Coatoris, a następnie stopniowe zwiększanie dawki do osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego przy jednoczesnym monitorowaniu pod kątem bezpieczeństwa i nieprzekraczaniu dawki dobowej 10 mg + 20 mg. W przypadku pacjentów przyjmujących już produkt leczniczy Coatoris w sytuacji równoczesnego podawania z boceprewirem nie należy przekraczać dawki dobowej wynoszącej 10 mg + 20 mg.

Wpływ produktu leczniczego Coatoris na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Ezetymib

W badaniach przedklinicznych wykazano, że ezetymib nie powoduje indukcji enzymów metabolizujących leki, wchodzących w skład cytochromu P450. Nie zaobserwowano istotnych

klinicznie interakcji pomiędzy ezetymibem i lekami metabolizowanymi przez izoenzymy 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, 3A4 cytochromu P450 lub N-acetylotransferazę.

Leki przeciwzakrzepowe: równoczesne podawanie ezetymibu (10 mg raz na dobę) nie wywierało istotnego wpływu na dostępność biologiczną warfaryny ani czas protrombinowy w badaniu w grupie dwunastu zdrowych mężczyzn. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano jednak występowanie przypadków zwiększenia wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) w przypadku pacjentów, u których zastosowano ezetymib podczas leczenia warfaryną lub fluindionem. W przypadku dodania produktu leczniczego Coatoris do leczenia z użyciem warfaryny, innego leku przeciwzakrzepowego z grupy pochodnych kumaryny lub fluindionu należy odpowiednio monitorować wartość INR (patrz punkt 4.4).

Atorwastatyna

Digoksyna: po kilkukrotnym, równoczesnym podaniu dawek digoksyny i 10 mg atorwastatyny, stężenia digoksyny w stanie stacjonarnym uległy niewielkiemu zwiększeniu. Pacjentów przyjmujących digoksynę należy odpowiednio monitorować.

Doustne leki antykoncepcyjne: równoczesne podawanie atorwastatyny z doustnymi lekami antykoncepcyjnymi wpływa na zwiększenie stężeń noretysteronu oraz etynyloestradiolu w osoczu.

Warfaryna: w badaniu klinicznym w grupie pacjentów otrzymujących przewlekle warfarynę równoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę powodowało niewielkie skrócenie czasu protrombinowego o około 1,7 sekundy w ciągu pierwszych 4 dni stosowania, który powracał do wartości prawidłowych w ciągu 15 dni leczenia atorwastatyną. Chociaż istotne klinicznie interakcje z lekami przeciwzakrzepowymi zgłaszano bardzo rzadko, u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny należy określać czas protrombinowy przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Coatoris, a także odpowiednio często na wczesnych etapach leczenia, tak by nie doszło do istotnej zmiany czasu protrombinowego. Po udokumentowaniu stabilnych wartości czasu protrombinowego parametr ten można monitorować w odstępach czasu zalecanych zwykle w przypadku pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny. Tę procedurę należy powtórzyć w przypadku zmiany dawki produktu leczniczego Coatoris lub przerwania jego stosowania. Leczenie z użyciem atorwastatyny nie zostało powiązane z występowaniem krwawień ani zmian wartości czasu protrombinowego u pacjentów nieprzyjmujących leków przeciwzakrzepowych.

Tabela 1. Wpływ podawanych równocześnie produktów leczniczych na farmakokinetykę atorwastatyny

Podawany równocześnie produkt leczniczy i schemat dawkowania	**Atorwastatyna**		**Coatoris**
	Dawka (mg)	**Zmiana wartości AUC[&]**	**Zalecenie kliniczne[#]**
Typranawir 500 mg BID/ Rytonawir 200 mg BID, 8 dni (dni 14. do 21.)	40 mg w dniu 1., 10 mg w dniu 20.	↑ 9,4-krotny	W przypadkach, w których konieczne jest równoczesne podawanie z produktem leczniczym Coatoris, nie należy przekraczać dawki 10 mg + 10 mg produktu leczniczego Coatoris na dobę. Zaleca się monitorowanie kliniczne tych pacjentów.
Cyklosporyna 5,2 mg/kg mc./dobę, stała dawka	10 mg OD przez 28 dni	↑ 8,7-krotny	

Podawany równocześnie produkt leczniczy i schemat dawkowania	**Atorwastatyna**		**Coatoris**
	Dawka (mg)	**Zmiana wartości AUC[&]**	**Zalecenie kliniczne[#]**
Lopinawir 400 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	20 mg OD przez 4 dni	↑ 5,9-krotny	W przypadkach, w których konieczne jest równoczesne podawanie z produktem leczniczym Coatoris, zaleca się stosowanie mniejszych dawek podtrzymujących produktu leczniczego Coatoris. Zaleca się monitorowanie kliniczne tych pacjentów w przypadku dawek produktu leczniczego Coatoris przekraczających 10 mg + 20 mg.
Klarytromycyna 500 mg BID, 9 dni	80 mg OD przez 8 dni	↑ 4,4-krotny	
Sakwinawir 400 mg BID/ Rytonawir 300 mg BID, od dnia 5. do 7., zwiększenie dawki do 400 mg BID w dniu 8., od 5. do 18. dnia, 30 min. po podaniu atorwastatyny	40 mg OD przez 4 dni	↑ 3,9-krotny	W przypadkach, w których konieczne jest równoczesne podawanie z produktem leczniczym Coatoris, zaleca się stosowanie mniejszych dawek podtrzymujących produktu leczniczego Coatoris. Zalecane jest monitorowanie kliniczne tych pacjentów w przypadku dawek produktu leczniczego Coatoris przekraczających 10 mg + 40 mg.
Darunawir 300 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 9 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 3,3-krotny	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	↑ 3,3-krotny	
Fosamprenawir 700 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 2,5-krotny	
Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 2,3-krotny	
Nelfinawir 1 250 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 28 dni	↑ 1,7-krotny^	Brak szczególnych zaleceń.
Sok grejpfrutowy, 240 ml OD*	40 mg SD	↑ 37%	Nie zaleca się równoczesnego spożywania dużych ilości soku grejpfrutowego z zażywaniem produktu leczniczego Coatoris.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg SD	↑ 51%	Po rozpoczęciu stosowania lub zmianie dawki diltiazemu zaleca się prowadzenie odpowiedniego monitorowania klinicznego tych pacjentów.
Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	10 mg SD	↑ 33%^	Zalecana jest mniejsza dawka maksymalna i monitorowanie kliniczne tych pacjentów.

Podawany równocześnie produkt leczniczy i schemat dawkowania	**Atorwastatyna**		**Coatoris**
	Dawka (mg)	**Zmiana wartości AUC[&]**	**Zalecenie kliniczne[#]**
Amlodypina 10 mg, pojedyncza dawka	80 mg SD	↑ 18%	Brak szczególnych zaleceń.
Cymetydyna 300 mg QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 4 tygodnie	↓ mniej niż 1%^	Brak szczególnych zaleceń.
Zawiesina zobojętniająca kwas żołądkowy, zawierająca wodorotlenek magnezu i glinu, 30 ml QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 4 tygodnie	↓ 35%^	Brak szczególnych zaleceń.
Efawirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg przez 3 dni	↓ 41%	Brak szczególnych zaleceń.
Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (podawana równocześnie)	40 mg SD	↑ 30%	Jeśli nie można uniknąć równoczesnego podawania, zaleca się jednoczesne podawanie produktu leczniczego Coatoris i ryfampicyny z prowadzeniem monitorowania klinicznego.
Ryfampicyna 600 mg OD, 5 dni (dawki podawane oddzielnie)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni	40 mg SD	↑ 35%	Niezalecany.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg SD	↑ 3%	Niezalecany.
Boceprewir 800 mg TID, 7 dni	40 mg SD	↑ 2,3-krotny	Zalecana jest mniejsza dawka początkowa i monitorowanie kliniczne danych pacjentów. Nie należy przekraczać dawki dobowej produktu leczniczego Coatoris wynoszącej 10 mg + 20 mg w przypadku równoczesnego podawania z boceprewirem.
Elbaswir 50 mg OD + grazoprewir 200 mg OD, 13 dni	10 mg SD	↑ 1,94-krotny	Nie należy przekraczać dawki dobowej produktu leczniczego Coatoris wynoszącej 10 mg + 20 mg w przypadku równoczesnego podawania z produktami zawierającymi elbaswir lub grazoprewir.
Glekaprewir 400 mg OD + pibrentaswir 120 mg OD, 7dni	10 mg, OD, 7 dni	↑ 8,3-krotny	Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir lub pibrentaswir (patrz punkt 4.3)

[&] Dane przedstawione w postaci x-krotnej zmiany odzwierciedlają prosty stosunek pomiędzy równoczesnym podawaniem atorwastatyny i monoterapią z jej użyciem (1-krotne oznacza brak zmiany). Dane przedstawione w postaci wartości procentowej odzwierciedlają różnicę procentową w odniesieniu do monoterapii atorwastatyną (0% oznacza brak zmian).
[#] Znaczenie kliniczne przedstawiono w punktach 4.4 oraz 4.5.
* Zawiera jeden lub więcej składników, które hamują aktywność cytochromu CYP3A4 i mogą zwiększać stężenie w osoczu metabolizowanych przez niego produktów leczniczych. Wypicie 240 ml soku grejpfrutowego powodowało zmniejszenie wartości AUC czynnego metabolitu ortohydroksylowego o 20,4%. Duże ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l na dobę przez 5 dni) powodowały 2,5-krotne zwiększenie wartości AUC atorwastatyny oraz wartości AUC dla postaci czynnych (atorwastatyny i jej czynnych metabolitów).
^ Całkowita równoważna aktywność atorwastatyny.
Zwiększenie wartości oznaczono symbolem „↑", a zmniejszenie symbolem „↓".
OD = raz na dobę (ang. *once daily*); SD = pojedyncza dawka (ang. *single dose*); BID = dwa razy na dobę; TID = trzy razy na dobę; QID = cztery razy na dobę

Tabela 2. Wpływ atorwastatyny na farmakokinetykę podawanych równocześnie produktów leczniczych.

Atorwastatyna i schemat dawkowania	Podawany równocześnie produkt leczniczy		Coatoris
	Produkt leczniczy (mg)	Zmiana wartości AUC[&]	Zalecenie kliniczne
80 mg OD przez 10 dni	Digoksyna 0,25 mg OD, 20 dni	↑ 15%	Pacjentów przyjmujących digoksynę należy odpowiednio monitorować.
40 mg OD przez 22 dni	Doustne środki antykoncepcyjne OD, 2 miesiące - noretysteron 1 mg - etynyloestradiol 35 µg	 ↑ 28% ↑ 19%	Brak szczególnych zaleceń.
80 mg OD przez 15 dni	* Fenazon, 600 mg SD	↑ 3%	Brak szczególnych zaleceń.
10 mg OD przez 4 dni	Fosamprenawir 1 400 mg BID, 14 dni	↓ 27%	Brak szczególnych zaleceń.

[&] Dane przedstawione w postaci wartości procentowej odzwierciedlają różnicę procentową w odniesieniu do monoterapii atorwastatyną (0% oznacza brak zmian).
* Równoczesne, wielokrotne podawanie dawek atorwastatyny i fenazonu miało niewielki lub niewykrywalny wpływ na klirens fenazonu.
Zwiększenie wartości oznaczono symbolem „↑", a zmniejszenie symbolem „↓".
OD = raz na dobę (ang. *once daily*); SD = pojedyncza dawka (ang. *single dose*); BID = dwa razy na dobę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować w trakcie leczenia skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt 4.3).

Ciąża

Miażdżyca jest procesem przewlekłym i zazwyczaj przerwanie przyjmowania leków zmniejszających stężenie lipidów na okres ciąży powinno mieć niewielki wpływ na długoterminowe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią.

Coatoris
Stosowanie produktu leczniczego Coatoris jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Coatoris w okresie ciąży. Coatoris nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży, u kobiet planujących ciążę lub

tych, u których podejrzewana jest ciąża. Leczenie produktem leczniczym Coatoris należy przerwać w okresie trwania ciąży lub do czasu ustalenia czy kobieta nie jest w ciąży (patrz punkt 4.3).

Badania obejmujące równoczesne podawanie ezetymibu i atorwastatyny ciężarnym samicom szczura wykazały, że w grupie otrzymującej ezetymib/atorwastatynę w dużej dawce wystąpił związany z badanym produktem wzrost częstości zmian w obrębie układu szkieletowego, dotyczących „zmniejszonego kostnienia w obrębie mostka". Może to być związane z obserwowanym zmniejszeniem masy ciała płodów. U ciężarnych samic królika obserwowano występowanie z małą częstością deformacji układu szkieletowego (połączenie segmentów mostka, połączenie kręgów ogonowych oraz asymetryczny kształt mostka).

Atorwastatyna
Nie określono bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań klinicznych z grupą kontrolną, dotyczących stosowania atorwastatyny u kobiet w okresie ciąży. Zgłaszano rzadkie przypadki występowania wad rozwojowych po narażeniu wewnątrzmacicznym płodu na inhibitory reduktazy HMG-CoA. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Leczenie w okresie ciąży atorwastatyną może zmniejszyć u płodu stężenie mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu.

Ezetymib
Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących stosowania ezetymibu w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące stosowania ezetymibu w monoterapii nie wykazały żadnego bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego oddziaływania na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój noworodka (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią
Stosowanie produktu leczniczego Coatoris jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych kobiety nie powinny karmić piersią w okresie przyjmowania produktu leczniczego Coatoris. W badaniach na szczurach wykazano, że ezetymib przenika do mleka samic. U szczurów stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu są zbliżone do stężeń w mleku. Nie wiadomo, czy składniki czynne produktu leczniczego Coatoris przenikają do mleka kobiecego (patrz punkt 4.3).

Płodność
Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Coatoris na płodność.

Atorwastatyna
W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu atorwastatyny na płodność samców i samic.

Ezetymib
Ezetymib nie wykazuje wpływu na płodność samców i samic szczurów.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Coatoris wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. W trakcie prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn należy jednak wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy, których występowanie zgłaszano.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Ezetymib z atorwastatyną (lub równoczesne podawanie ezetymibu i atorwastatyny równoważne ezetymibowi z atorwastatyną) został oceniony pod kątem bezpieczeństwa stosowania w grupie ponad 2 400 pacjentów w 7 badaniach klinicznych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych ezetymibu z atorwastatyną (lub równoczesne podawanie ezetymibu i atorwastatyny, równoważne ezetymibowi z atorwastatyną) lub ezetymibu lub atorwastatyny, bądź zgłoszone po wprowadzeniu ezetymibu z atorwastatyną do obrotu, lub ezetymibu lub atorwastatyny wymieniono w Tabeli 3. Objawy te przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3. Działania niepożądane.

Klasyfikacja układów i narządów Częstość występowania	**Działanie niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	grypa
Częstość nieznana	zapalenie błony śluzowej nosa i gardła
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Częstość nieznana	małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana	reakcje nadwrażliwości, w tym wstrząs anafilaktyczny, obrzęk naczynioruchowy, wysypka i pokrzywka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Częstość nieznana	zmniejszenie apetytu, jadłowstręt, hiperglikemia, hipoglikemia
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	depresja, bezsenność, zaburzenia snu
Częstość nieznana	koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często	zawroty głowy, zaburzenia smaku, ból głowy, parestezja
Częstość nieznana	niedoczulica, utrata pamięci, neuropatia obwodowa; miastenia rzekomoporaźna
Zaburzenia oka	
Częstość nieznana	niewyraźne widzenie, zaburzenia wzroku; miastenia oka
Zaburzenia ucha i błędnika	
Częstość nieznana	szumy uszne, utrata słuchu
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	rzadkoskurcz zatokowy
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	uderzenia gorąca
Częstość nieznana	nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	duszność
Częstość nieznana	kaszel, ból gardła i krtani, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	biegunka
Niezbyt często	dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, rozdęcie brzucha, ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu, zaparcie, niestrawność, wzdęcia, częste wypróżnienia, zapalenie błony śluzowej żołądka, nudności, dyskomfort w obrębie żołądka
Częstość nieznana	zapalenie trzustki, refluks żołądkowo-przełykowy, odbijanie, wymioty, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	

Częstość nieznana	zapalenie wątroby, kamica żółciowa, zapalenie pęcherzyka żółciowego, cholestaza, niewydolność wątroby kończąca się zgonem lub bez skutku śmiertelnego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	trądzik, pokrzywka
Częstość nieznana	łysienie, wysypka skórna, świąd, rumień wielopostaciowy, obrzęk naczynioruchowy, pęcherzowe zapalenie skóry, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	ból mięśni
Niezbyt często	ból stawów, ból pleców, zmęczenie mięśni, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból kończyn
Częstość nieznana	miopatia/rabdomioliza; zerwanie mięśni; schorzenia ścięgien, czasami powikłane zerwaniem; ból szyi; obrzęk stawów; zapalenie mięśni; zespół toczniopodobny, immunozależna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Częstość nieznana	ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	osłabienie, uczucie zmęczenia, ogólne złe samopoczucie, obrzęki
Częstość nieznana	ból w klatce piersiowej, ból, obrzęk obwodowy, gorączka
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	zwiększenie aktywności AlAT i (lub) AspAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zwiększenie masy ciała
Częstość nieznana	obecność białych krwinek w moczu

Wyniki laboratoryjne
W badaniach klinicznych z grupą kontrolną częstość występowania klinicznie istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy krwi (AlAT i (lub) AspAT ≥ 3 x GGN, w kolejnych oznaczeniach) wynosiła 0,6% w przypadku pacjentów leczonych ezetymibem z atorwastatyną. To zwiększenie aktywności było na ogół bezobjawowe i niezwiązane z cholestazą, a normalizacja wyników następowała spontanicznie lub po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania niektórych statyn zgłaszano następujące działania niepożądane:
- zaburzenia seksualne,
- bardzo rzadkie przypadki śródmiąższowej choroby płuc, w szczególności podczas leczenia długoterminowego (patrz punkt 4.4),
- cukrzyca: częstość występowania będzie zależeć od obecności czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie w wywiadzie).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49-21-301
fax: +48 22 49-21-309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Coatoris
W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy monitorować czynność wątroby i aktywność CPK w surowicy.

Ezetymib
W badaniach klinicznych podawanie ezetymibu w dawce 50 mg na dobę, 15 zdrowym ochotnikom przez maksymalnie 14 dni lub w dawce 40 mg na dobę, 18 pacjentom z pierwotną hiperlipidemią przez maksymalnie 56 dni, było zasadniczo dobrze tolerowane. Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania; większość z nich nie była związana z działaniami niepożądanymi. Zgłoszone działania niepożądane nie były ciężkie. W przypadku zwierząt nie obserwowano toksyczności po doustnym podaniu pojedynczej dawki 5 000 mg/kg mc. szczurom i myszom oraz 3 000 mg/kg mc. psom.

Atorwastatyna
Ze względu na silne wiązanie atorwastatyny przez białka osocza nie oczekuje się, aby hemodializa powodowała istotne zwiększenie klirensu atorwastatyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: kod ATC: leki modyfikujące stężenie lipidów, połączenia różnych leków modyfikujących stężenie lipidów, kod ATC: C10BA05.

Ezetymib z atorwastatyną to produkt leczniczy zmniejszający stężenie lipidów, który wybiórczo hamuje wchłanianie cholesterolu oraz związanych steroli roślinnych w jelitach, a także hamuje endogenną syntezę cholesterolu.

Mechanizm działania
Ezetymib + atorwastatyna
Za stężenie cholesterolu w osoczu odpowiada wchłanianie w jelitach oraz synteza endogenna. Produkt złożony zawiera ezetymib i atorwastatynę, dwa związki zmniejszające stężenie lipidów o uzupełniających się mechanizmach działania. Połączenie ezetymib + atorwastatyna powoduje zmniejszenie zwiększonego stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-C, apolipoproteiny B (Apo B), triglicerydów (TG) oraz cholesterolu z lipoprotein o gęstości innej niż duża (nie-HDL-C), a także powoduje zwiększenie stężenia lipoprotein o dużej gęstości (HDL-C) poprzez podwójne hamowanie wchłaniania i syntezy cholesterolu.

Ezetymib
Ezetymib hamuje wchłanianie cholesterolu w jelitach. Działa po podaniu doustnym. Jego mechanizm działania jest odmienny od innych grup związków zmniejszających stężenie cholesterolu (np. statyn, leków [żywic] wiążących kwasy żółciowe, pochodnych kwasu fibrynowego oraz stanoli roślinnych). Celem działania ezetymibu na poziomie molekularnym jest transporter steroli, białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), które odgrywa rolę w wychwytywaniu cholesterolu i fitosteroli w jelitach.

Ezetymib wiąże się z rąbkiem szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu, co prowadzi do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie. Ze względu na różne mechanizmy działania obu leków w zakresie zmniejszenia stężenia cholesterolu, ich działanie ma charakter komplementarny. W trwającym 2 tygodnie badaniu klinicznym w grupie 18 pacjentów z hipercholesterolemią ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu w jelitach o 54% w porównaniu z placebo.

Przeprowadzono szereg badań przedklinicznych w celu określenia selektywności hamowania wchłaniania cholesterolu przez ezetymib. Ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu znakowanego izotopem węgla C_{14}, nie miał zaś wpływu na wchłanianie triglicerydów, kwasów tłuszczowych, kwasów żółciowych, progesteronu, etynyloestradiolu i rozpuszczalnych w tłuszczach witamin A oraz D.

Atorwastatyna
Atorwastatyna jest selektywnym, kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego tempo syntezy cholesterolu, katalizującego przemianę 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do mewalonianu będącego prekursorem steroli, w tym cholesterolu. Triglicerydy i cholesterol w wątrobie są wbudowywane do lipoprotein o bardzo małej gęstości (ang. *very low-density lipoproteins*, VLDL) i uwalniane do osocza w celu transportu do tkanek obwodowych. Z lipoprotein frakcji VLDL powstają lipoproteiny o małej gęstości (LDL), które są głównie katabolizowane za pośrednictwem receptora o wysokim powinowactwie do lipoprotein frakcji LDL (receptora LDL).

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy poprzez hamowanie aktywności reduktazy HMG-CoA, co w efekcie hamuje biosyntezę cholesterolu w wątrobie i prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów, nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm lipoprotein frakcji LDL.

Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie oraz liczbę cząstek lipoprotein frakcji LDL. Jej działanie prowadzi do nasilonego i utrzymującego się zwiększenia aktywności receptora LDL oraz do korzystnych zmian jakościowych krążących cząsteczek lipoprotein frakcji LDL. Atorwastatyna skutecznie zmniejsza stężenie LDL-C u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy zazwyczaj nie reagują na leczenie zmniejszające stężenie lipidów we krwi.

W badaniu oceniającym odpowiedź na dawkę wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego (30-46%), LDL-C (41-61%), apolipoproteiny B (34–50%) oraz triglicerydów (14-33%), prowadząc jednocześnie do zmiennego zwiększenia stężeń HDL-C oraz apolipoproteiny A1. Wyniki te są zbliżone wśród pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, niewystępującymi rodzinnie postaciami hipercholesterolemii oraz mieszaną hiperlipidemią, w tym u pacjentów z cukrzycą nieinsulinozależną.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną stosowanie połączenia ezetymib + atorwastatyna prowadziło do istotnego zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-C, Apo B oraz triglicerydów, a także do zwiększenia stężenia HDL-C u pacjentów z hipercholesterolemią.

Pierwotna hipercholesterolemia
W badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, 628 pacjentów z hiperlipidemią zostało zrandomizowanych do grupy otrzymującej przez maksymalnie 12 tygodni placebo, ezetymib (10 mg), atorwastatynę (10 mg, 20 mg, 40 mg lub 80 mg) bądź równocześnie ezetymib i atorwastatynę, co stanowiło odpowiednik stosowania połączenia ezetymib + atorwastatyna (10 mg + 10 mg, 10 mg + 20 mg, 10 mg + 40 mg i 10 mg + 80 mg).

Pacjentów otrzymujących wszystkie dawki połączenia ezetymib + atorwastatyna porównano z pacjentami otrzymującymi wszystkie dawki atorwastatyny. Stosowanie połączenia ezetymib + atorwastatyna powodowało bardziej istotne zmniejszenie stężenia cholesterolu

całkowitego, LDL-C, Apo B, triglicerydów oraz nie-HDL-C, a także zwiększenie stężenia HDL-C w porównaniu z monoterapią atorwastatyną (patrz Tabela 4).

Tabela 4. Odpowiedź na leczenie produktem zawierającym połączenie ezetymib + atorwastatyna w przypadku pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (Średnia[a] zmiana procentowa po 12 tygodniach od punktu początkowego bez leczenia[b])

Leczenie (Dawka dobowa)	N	Całkowity cholesterol	LDL-C	Apo B	TG[a]	HDL-C	Nie-HDL-C
Dane zbiorcze (wszystkie dawki ezetymib + atorwastatyna)[c]	225	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Dane zbiorcze (wszystkie dawki atorwastatyny)[c]	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
Ezetymib 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18
Placebo	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
Ezetymib + atorwastatyna według dawki							
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
Atorwastatyna według dawki							
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] W przypadku triglicerydów, mediana wartości procentowej zmiany od punktu początkowego.
[b] Punkt początkowy – bez stosowania produktu leczniczego obniżającego stężenie lipidów.
[c] Połączenie ezetymib + atorwastatyna we wszystkich dawkach (10 mg +10 mg do 10 mg + 80 mg) powodował istotnie zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-C, Apo B, triglicerydów, nie-HDL-C oraz istotne zwiększenie stężenia HDL-C w porównaniu do wszystkich dawek atorwastatyny (10 mg–80 mg).

W badaniu TEMPO (ang. *Titration of Atorvastatin vs Ezetimibe Add-On to Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia*) prowadzonym z grupą kontrolną 184 pacjentów, ze stężeniem LDL-C ≥ 2,6 mmol/l i ≤ 4,1 mmol/l, a także z umiarkowanie dużym ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, otrzymywało 20 mg atorwastatyny przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją. Pacjenci ze stężeniem LDL-C na poziomie innym niż < 2,6 mmol/l zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej podawane równocześnie ezetymib i atorwastatynę (odpowiednik połączenia ezetymib + atorwastatyna 10 mg + 20 mg) lub atorwastatynę w dawce 40 mg przez 6 tygodni.

Stosowanie połączenia ezetymib + atorwastatyna 10 mg + 20 mg było istotnie bardziej skuteczne niż podwojenie dawki atorwastatyny do 40 mg w odniesieniu do dalszego obniżania stężenia cholesterolu całkowitego (-20% w porównaniu z -7%), LDL-C (-31% w porównaniu z -11%), Apo B (-21% w porównaniu z -8%) oraz nie-HDL-C (-27% w porównaniu z -10%). Wyniki dotyczące stężenia HDL-C oraz triglicerydów nie różniły się istotnie pomiędzy dwiema grupami terapeutycznymi. Co więcej, w przypadku większej liczby pacjentów otrzymujących połączenie ezetymib + atorwastatyna 10 mg + 20 mg osiągnięto stężenie LDL-C na poziomie < 2,6 mmol/l w porównaniu z pacjentami leczonymi z użyciem 40 mg atorwastatyny (odpowiednio 84% i 49%).

W badaniu EZ-PATH (ang. *Ezetimibe Plus Atorvastatin vs Atorvastatin Titration in Achieving Lower LDL-C Targets in Hypercholesterolaemic Patients*) prowadzonym z grupą kontrolną 556 pacjentów z dużym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i stężeniem LDL-C ≥ 1,8 mmol/l i ≤ 4,1 mmol/l otrzymywało 40 mg atorwastatyny przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją. Pacjenci ze

stężeniem LDL-C innym niż < 1,8 mmol/l zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej podawane równocześnie ezetymib i atorwastatynę (odpowiednik połączenia ezetymib + atorwastatyna 10 mg + 40 mg) lub atorwastatynę w dawce 80 mg przez 6 tygodni.

Stosowanie połączenia ezetymib + atorwastatyna 10 mg + 40 mg było istotnie bardziej skuteczne niż podwojenie dawki atorwastatyny do 80 mg w odniesieniu do dalszego zmniejszania stężenia cholesterolu całkowitego (-17% w porównaniu z -7%), LDL-C (-27% w porównaniu z -11%), Apo B (-18% w porównaniu z -8%), triglicerydów (-12% w porównaniu z -6%) oraz nie-HDL-C (-23% w porównaniu z -9%). Wyniki dotyczące stężenia HDL-C nie różniły się istotnie pomiędzy dwiema grupami terapeutycznymi. Co więcej, w przypadku większej liczby pacjentów otrzymujących połączenie ezetymib + atorwastatyna 10 mg + 40 mg osiągnięto stężenie LDL-C < 1,8 mmol/l w porównaniu z pacjentami leczonymi z użyciem 80 mg atorwastatyny (odpowiednio 74% i 32%).

W trwającym 8 tygodni badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, 308 pacjentów z hipercholesterolemią leczonych atorwastatyną i niespełniających docelowego stężenia LDL-C określonego w programie *National Cholesterol Education Program* (NCEP) (docelowe stężenie LDL-C określane na podstawie wyjściowego stężenia LDL-C oraz statusu ryzyka choroby niedokrwiennej serca) zostało zrandomizowanych do grupy otrzymującej 10 mg ezetymibu lub placebo jako uzupełnienie trwającego leczenia atorwastatyną.

Wśród pacjentów, którzy nie osiągnęli docelowego stężenia LDL-C w punkcie początkowym (ok. 83%), docelową wartość stężenia LDL-C uzyskano u istotnie większej liczby pacjentów otrzymujących ezetymib równocześnie z atorwastatyną niż w przypadku pacjentów otrzymujących placebo oraz atorwastatynę (odpowiednio 67% i 19%). Włączenie ezetymibu do leczenia z użyciem atorwastatyny powodowało istotnie większe zmniejszenie stężenia LDL-C niż dodanie placebo do atorwastatyny (odpowiednio 25% i 4%). Uzupełnienie leczenia atorwastatyną poprzez dodanie ezetymibu skutkowało również istotnie większym zmniejszeniem stężenia cholesterolu całkowitego, Apo B oraz triglicerydów w porównaniu z dodaniem placebo do atorwastatyny.

W trwającym 12 tygodni, 2-fazowym badaniu z grupą kontrolną, 1 539 pacjentów z dużym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, stężeniem LDL-C na poziomie 2,6-4,1 mmol/l i leczonych atorwastatyną w dawce 10 mg na dobę zostało zrandomizowanych do grupy otrzymującej 20 mg atorwastatyny, 10 mg rozuwastatyny lub połączenie ezetymib + atorwastatyna 10 mg + 10 mg. Po 6 tygodniach leczenia (faza I) pacjentom przyjmującym 20 mg atorwastatyny, u których nie osiągnięto stężenia LDL-C na poziomie < 2,6 mmol/l, zmieniono leczenie na podawanie przez 6 tygodni 40 mg atorwastatyny lub połączenia ezetymib + atorwastatyna 10 mg + 20 mg (faza II). Podobnie pacjentom przyjmującym w fazie I 10 mg rozuwastatyny zmieniono leczenie na podawanie 20 mg rozuwastatyny lub połączenia ezetymib + atorwastatyna 10 mg + 20 mg. W Tabeli 5 przedstawiono skalę zmniejszenia stężenia LDL-C oraz porównania pomiędzy grupą otrzymującą połączenie ezetymib + atorwastatyna oraz innymi badanymi grupami terapeutycznymi.

Tabela 5. Odpowiedź na leczenie produktem zawierającym połączenie ezetymib + atorwastatyna* u pacjentów obarczonych dużym ryzykiem, ze stężeniem LDL-C w zakresie 2,6- 4,1 mmol/l, stosujących 10 mg atorwastatyny na dobę w punkcie początkowym.

Leczenie	**N**	**Zmiana procentowa od punktu początkowego†**					
		Całkowity cholesterol	LDL-C	Apo B	TG‡	HDL-C	Nie-HDL-C
Faza I							
Zmiana z leczenia atorwastatyną 10 mg							
Ezetymib + atorwastatyna 10 mg + 10 mg	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3
Atorwastatyna 20 mg	480	-6,4§	-9,5§	-6,0	-3,9	-1,1	-8,1§
Rozuwastatyna 10 mg	939	-7,7§	-13,0§	-6,9#	-1,1	+1,1	-10,6§

Faza II							
Zmiana z leczenia atorwastatyną 20 mg							
Ezetymib + atorwastatyna 10 mg + 20 mg	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
Atorwastatyna 40 mg	124	-3,8Þ	-6,9Þ	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8Þ
Zmiana z leczenia rozuwastatyną 10 mg							
Ezetymib + atorwastatyna 10 mg + 20 mg	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
Rozuwastatyna 20 mg	205	-4,5Þ	-7,5Þ	-4,1Þ	-3,2ß	+0,8	-6,4Þ

***** Równoczesne podawanie ezetymibu i atorwastatyny równoważne ze stosowaniem połączenia ezetymib + atorwastatyna 10 mg + 10 mg lub 10 mg + 20 mg.

† M-estymacje (na podstawie metody Hubera; 95% CI oraz wartość istotności statystycznej [p] uzyskano poprzez dopasowanie modelu regresji odpornej z uwzględnieniem leczenia i punktu początkowego badania).

‡ Zmiany procentowe średniej geometrycznej stężenia triglicerydów od punktu początkowego obliczono na podstawie przekształcenia wstecznego poprzez przekształcenie wykładnicze wartości średnich uzyskanych z wykorzystaniem opartej na modelu metody najmniejszych kwadratów i wyrażono w postaci (średnia geometryczna – 1) pomnożone przez 100.

§ $p < 0,001$ w porównaniu z produktem złożonym ezetymib + atorwastatyna 10 mg + 10 mg

¶ $p < 0,01$ w porównaniu z produktem złożonym ezetymib + atorwastatyna 10 mg + 10 mg

# $p < 0,05$ w porównaniu z produktem złożonym ezetymib + atorwastatyna 10 mg + 10 mg

Þ $p < 0,001$ w porównaniu z produktem złożonym ezetymib + atorwastatyna 10 mg + 20 mg

ß $p < 0,05$ w porównaniu z produktem złożonym ezetymib + atorwastatyna 10 mg + 20 mg

W Tabeli 5 nie zamieszczono danych porównujących wpływ produktu złożonego ezetymib + atorwastatyna 10 mg + 10 mg lub 10 mg + 20 mg w przypadku dawek większych niż 40 mg atorwastatyny lub 20 mg rozuwastatyny.

W badaniu MIRACL (ang. *Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol-Lowering*) z grupą kontrolną otrzymującą placebo, pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym (zawał mięśnia sercowego bez wydłużenia odstępu QT lub niestabilna dławica piersiowa) zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej 80 mg atorwastatyny na dobę (n = 1 538) lub placebo (n = 1 548). Leczenie zostało rozpoczęte w trakcie ostrej fazy po przyjęciu do szpitala i trwało 16 tygodni. Stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę skutkowało zmniejszeniem o 16% ($p = 0,048$) ryzyka złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego: zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, niezakończonego zgonem zawału mięśnia sercowego, zatrzymania akcji serca z resuscytacją lub dławicy piersiowej z cechami niedokrwienia mięśnia sercowego wymagającej hospitalizacji. Do tego działania najbardziej przyczyniło się zmniejszenie o 26% częstości ponownych hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej z cechami niedokrwienia mięśnia sercowego ($p = 0,018$).

Produkt leczniczy Coatoris zawiera atorwastatynę. W badaniu ASCOT-LLA (ang. *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm*) z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oceniono wpływ atorwastatyny w dawce 10 mg na chorobę niedokrwienną serca zakończoną i niezakończoną zgonem w grupie 10 305 pacjentów z nadciśnieniem, w wieku 40-80 lat, ze stężeniem triglicerydów ≤ 6,5 mmol/l oraz z co najmniej trzema czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej. Mediana czasu obserwacji pacjentów wynosiła 3,3 roku. Stosowanie atorwastatyny w dawce 10 mg powodowało istotne ($p < 0,001$) zmniejszenie ryzyka względnego dla: zakończonej zgonem choroby niedokrwiennej serca oraz niezakończonego zgonem zawału mięśnia sercowego o 36% (zmniejszenie ryzyka bezwzględnego = 1,1%) wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zabiegów rewaskularyzacji o 20% (zmniejszenie ryzyka bezwzględnego = 1,9%) oraz wszystkich zdarzeń wieńcowych o 29% (zmniejszenie ryzyka bezwzględnego = 1,4%).

W badaniu CARDS (ang. *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) z grupą kontrolną otrzymującą placebo, oceniono wpływ atorwastatyny w dawce 10 mg na punkty końcowe dotyczące choroby sercowo-naczyniowej w grupie 2 838 pacjentów w wieku 40-75 lat z cukrzycą typu 2., jednym lub większą liczbą czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, stężeniem LDL ≤ 4,1 mmol/l oraz stężeniem triglicerydów ≤ 6,8 mmol/l. Mediana czasu obserwacji pacjentów wynosiła 3,9 roku.

Stosowanie atorwastatyny w dawce 10 mg powodowało istotne ($p < 0,05$) zmniejszenie: częstości ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych o 37% (bezwzględne zmniejszenie ryzyka = 3,2%), ryzyka udaru mózgu o 48% (bezwzględne zmniejszenie ryzyka = 1,3%) oraz ryzyka zawału mięśnia sercowego o 42% (bezwzględne zmniejszenie ryzyka = 1,9%).

Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych
W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem ezetymibu z symwastatyną, z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną przyjmującą aktywny lek, przeprowadzonym z udziałem 18 144 pacjentów włączonych do badania w ciągu 10 dni od hospitalizacji z powodu wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (OZW, tj. ostrego zawału mięśnia sercowego lub niestabilnej dławicy piersiowej). Wszystkich pacjentów przydzielano w sposób losowy w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej ezetymib z symwastatyną w dawce 10 mg + 40 mg (n = 9 067) lub symwastatynę w dawce 40 mg (n = 9077). Mediana okresu obserwacji wynosiła 6 lat.

Średnia wieku pacjentów wynosiła 63,6 lat. 76% pacjentów stanowili mężczyźni, 84% pacjentów było rasy białej, a 27% pacjentów chorowało na cukrzycę. Średnie stężenie LDL-C w czasie wystąpienia incydentu kwalifikującego do badania u pacjentów przyjmujących leczenie obniżające poziom lipidów (n = 6 390) i u tych, którzy nie przyjmowali leczenia obniżającego poziom lipidów (n = 11 594) wynosiło odpowiednio 80 mg/dl (2,1 mmol/l) i 101 mg/dl (2,6 mmol/l). Przed hospitalizacją z powodu wystąpienia OZW kwalifikującego do badania 34% pacjentów przyjmowało statynę. Po upływie jednego roku średnie stężenie LDL-C u pacjentów kontynuujących leczenie wynosiło 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną i 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) w grupie przyjmującej symwastatynę w monoterapii.

Na pierwszorzędowy punkt końcowy składał się zgon z przyczyn naczyniowo-sercowych, poważne incydenty wieńcowe (zdefiniowane jako zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udokumentowana niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub jakakolwiek procedura rewaskularyzacji wieńcowej przeprowadzona przynajmniej 30 dni po losowym przydzieleniu leczenia) oraz udar mózgu niezakończony zgonem. Badanie wykazało, że leczenie ezetymibem z symwastatyną pozwalało uzyskać dodatkowe korzyści w zmniejszeniu pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważnego incydentu wieńcowego i udaru mózgu niezakończonego zgonem, w porównaniu z samą symwastatyną (zmniejszenie ryzyka względnego o 6,4%, $p = 0,016$). Pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 2 572 z 9 067 pacjentów (7-letni wskaźnik Kaplana-Meiera [KM] wynosił 32,72%) w grupie otrzymującej ezetymib z symwastatyną oraz u 2 742 z 9 077 pacjentów (7-letni wskaźnik KM wynosił 34,67%) w grupie otrzymującej samą symwastatynę (patrz Rycina 1 i Tabela 6.). Oczekuje się, że w przypadku jednoczesnego podawania ezetymibu z atorwastatyną te dodatkowe korzyści będą zbliżone. Całkowita liczba zgonów w tej grupie podwyższonego ryzyka nie uległa zmianie.

Stwierdzono ogólną korzyść w przypadku wszystkich udarów mózgu; jakkolwiek odnotowano niewielkie, nieistotne zwiększenie liczby udarów krwotocznych w grupie ezetymib-symwastatyna w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących samą symwastatynę. Ryzyko udaru krwotocznego w przypadku jednoczesnego podawania ezetymibu ze statynami o silniejszym działaniu nie zostało ocenione w długoterminowych badaniach.

Efekt leczenia ezetymibem z symwastatyną był na ogół spójny z efektami uzyskiwanymi w szeregu podgrup, tj. zależnie od płci, wieku, rasy, cukrzycy w wywiadzie, wyjściowego poziomu lipidów, wcześniejszego leczenia statynami, przebytego udaru mózgu i nadciśnienia.

Rycina 1: Wpływ leczenia skojarzonego ezetymibem z symwastatyną na pierwszorzędowy złożony punkt końcowy, tj. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważny incydent wieńcowy lub udar mózgu niezakończony zgonem.

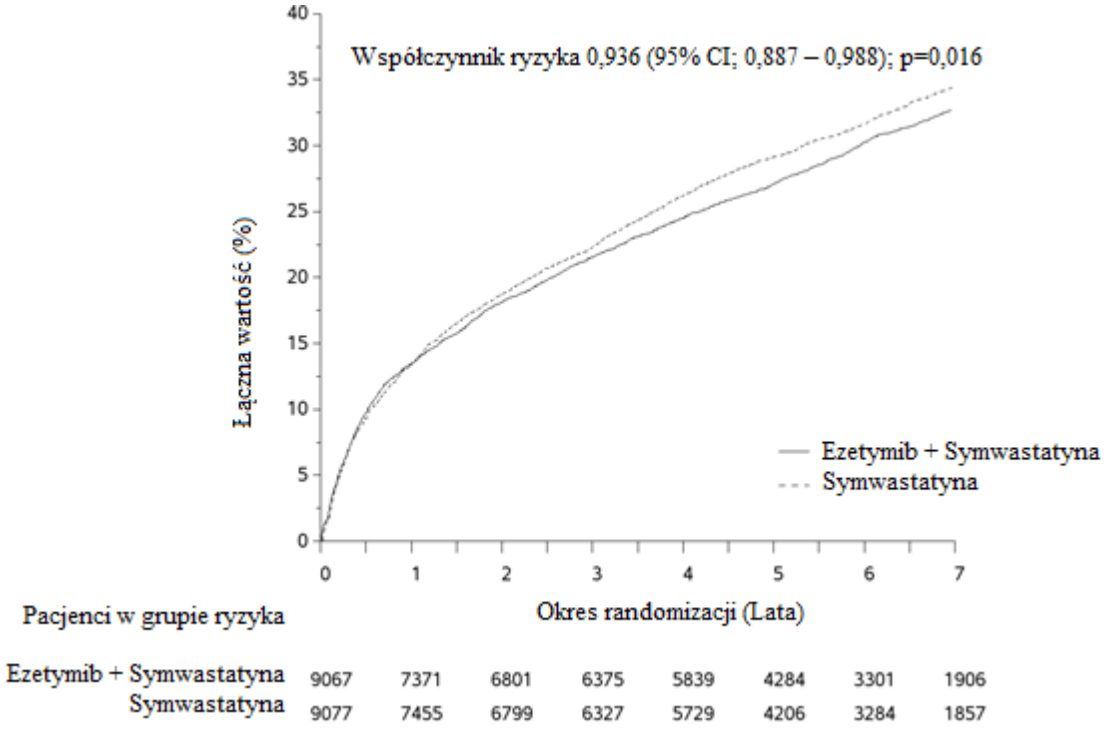

Tabela 6. Poważne incydenty sercowo-naczyniowe u wszystkich przydzielanych w sposób losowy pacjentów w badaniu IMPROVE-IT z podziałem na grupy leczenia.

Wynik	**Ezetymib + Symwastatyna 10 mg + 40 mg*** (N=9 067)		**Symwastatyna 40 mg†** (N=9 077)		**Współczynnik ryzyka** (95% CI)	**Wartość p**
	n	K-M %‡	n	K-M %‡		
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy skuteczności						
(zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważny incydent wieńcowy i udar mózgu niezakończony zgonem)	2 572	32,72%	2 742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Składowe pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego skuteczności i wybrane punkty końcowe skuteczności (pierwsze wystąpienie określonego zdarzenia w dowolnym momencie)						
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Poważny incydent wieńcowy:						
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	945	12,77%	1 083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846; 1,326)	0,618

Rewaskularyzacja wieńcowa po 30 dniach	1 690	21,84%	1 793	23,36%	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Udar mózgu niezakończony zgonem	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678; 0,949)	0,010

* u 6% pacjentów dawkę ezetymibu + symwastatyny zwiększono do 10 mg + 80 mg.
† u 27% pacjentów dawkę symwastatyny zwiększono do 80 mg.
‡ estymator Kaplana-Meiera po 7 latach.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. Homozygous Familial Hypercholesterolaemia, HoFH)
Przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby, trwające 12 tygodni, badanie randomizowane w grupie pacjentów z klinicznym i (lub) genetycznym rozpoznaniem homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Analizowane dane pochodziły z podgrupy pacjentów (n = 36) otrzymujących atorwastatynę w dawce 40 mg w punkcie początkowym badania. Zwiększenie dawki atorwastatyny z 40 mg do 80 mg (n = 12) skutkowało zmniejszeniem stężenia LDL-C o 2% w stosunku do wartości w punkcie początkowym badania, w którym stosowano leczenie atorwastatyną w dawce 40 mg. Równoczesne podawanie ezetymibu oraz atorwastatyny, co jest równoważne ze stosowaniem produktu złożonego ezetymib + atorwastatyna (łącznie dawki 10 mg + 40 mg oraz 10 mg + 80 mg, n = 24), skutkowało zmniejszeniem stężenia LDL-C o 19% od wartości w punkcie początkowym badania, w którym stosowano leczenie atorwastatyną w dawce 40 mg. W przypadku pacjentów, którym podawano równocześnie ezetymib oraz atorwastatynę, co odpowiada stosowaniu produktu złożonego ezetymib + atorwastatyna (10 mg + 80 mg, n = 12), uzyskano zmniejszenie stężenia LDL-C o 25% od punktu początkowego badania, w którym stosowano leczenie atorwastatyną w dawce 40 mg.

Po ukończeniu trwającego 12 tygodni badania, pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji (n = 35), którzy otrzymywali 40 mg atorwastatyny w punkcie początkowym badania, zostali przypisani do grupy otrzymującej przez maksymalnie kolejne 24 miesiące podawany równocześnie ezetymib i atorwastatynę, co odpowiada stosowaniu produktu złożonego ezetymib + atorwastatyna 10 mg + 40 mg. Po co najmniej 4 tygodniach leczenia dawkę atorwastatyny można było podwoić do maksymalnej dawki wynoszącej 80 mg. Po upływie 24 miesięcy stosowanie produktu złożonego ezetymib + atorwastatyna (łącznie dawki 10 mg + 40 mg oraz 10 mg + 80 mg) skutkowało zmniejszeniem stężenia LDL-C, które było zbliżone do obserwowanego w badaniu trwającym 12 tygodni.

Europejska Agencja Leków zniosła obowiązek przedłożenia wyników badań dotyczących leczenia z użyciem produktu złożonego ezetymib + atorwastatyna we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z hipercholesterolemią oraz mieszaną hiperlipidemią (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ezetymib + atorwastatyna
Wykazano, że stosowanie produktu złożonego ezetymib + atorwastatyna cechuje równoważność biologiczna z równoczesnym podawaniem odpowiednich dawek ezetymibu oraz atorwastatyny w tabletkach.

Wchłanianie
Ezetymib + atorwastatyna
Wpływ posiłku bogatego w tłuszcze na farmakokinetykę ezetymibu oraz atorwastatyny podawanych w postaci tabletek produktu złożonego ezetymib + atorwastatyna jest porównywalny ze zgłaszanym w przypadku podawania tych produktów w oddzielnych tabletkach.

Ezetymib
Po podaniu doustnym ezetymib jest szybko wchłaniany i w znacznym stopniu sprzęgany do czynnego farmakologicznie glukuronianu fenolowego (glukuronian ezetymibu). Średnie maksymalne stężenia (C_{max}) w osoczu występują w ciągu 1-2 godzin w przypadku glukuronianu ezetymibu lub w ciągu

4-12 godzin w przypadku ezetymibu. Nie można określić bezwzględnej dostępności biologicznej ezetymibu, ponieważ substancja ta jest prawie całkowicie nierozpuszczalna w wodnych roztworach, które mogą być stosowane do wstrzykiwań.

Równoczesne przyjmowanie pokarmów (posiłków o dużej lub małej zawartości tłuszczu) nie ma wpływu na dostępność biologiczną ezetymibu po podaniu doustnym w postaci tabletek 10 mg.

Atorwastatyna
Atorwastatyna po podaniu doustnym wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) w ciągu 1-2 godzin. Stopień wchłaniania zwiększa się proporcjonalnie do wielkości dawki atorwastatyny. Dostępność biologiczna atorwastatyny w postaci podawanych doustnie tabletek powlekanych wynosi 95-99% dostępności biologicznej atorwastatyny podanej w postaci roztworu doustnego. Bezwzględna dostępność biologiczna atorwastatyny wynosi około 12%, a ogólnoustrojowa aktywność hamująca reduktazę HMG-CoA – około 30%. Za małą ogólnoustrojową dostępność odpowiada eliminacja leku przez komórki błony śluzowej żołądka i jelit zanim dostanie się on do krążenia i (lub) szybki metabolizm w wątrobie (efekt pierwszego przejścia).

Dystrybucja
Ezetymib
Ezetymib oraz glukuronid ezetymibu są wiązane przez białka osocza ludzkiego odpowiednio w 99,7% oraz 88-92%.

Atorwastatyna
Średnia objętość dystrybucji atorwastatyny wynosi około 381 l. Atorwastatyna jest wiązana z białkami osocza w ≥ 98%.

Metabolizm
Ezetymib
Ezetymib jest metabolizowany przede wszystkim w jelicie cienkim i w wątrobie poprzez sprzęganie z kwasem glukuronowym (reakcja II fazy), a następnie wydalany z żółcią. U wszystkich badanych gatunków zwierząt obserwowano również minimalny metabolizm oksydacyjny (reakcja I fazy). Ezetymib i glukuronian ezetymibu są dwiema głównymi pochodnymi leku wykrywanymi w osoczu. Stanowią one odpowiednio 10-20% oraz 80-90% całkowitego stężenia leku w osoczu. Zarówno ezetymib, jak i glukuronian ezetymibu są powoli eliminowane z osocza. Stwierdzono istotne krążenie jelitowo-wątrobowe tych substancji. Okres półtrwania ezetymibu i glukuronianu ezetymibu wynosi około 22 godziny.

Atorwastatyna
Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 do pochodnych orto- i parahydroksylowych oraz różnych produktów beta-oksydacji. Niezależnie od istnienia innych szlaków metabolicznych produkty te są dalej metabolizowane na drodze glukuronidacji. *In vitro* hamowanie aktywności reduktazy HMG-CoA przez orto- i parahydroksylowe metabolity jest równoważne z hamowaniem przez atorwastatynę. Około 70% aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA przypisuje się czynnym metabolitom.

Eliminacja
Ezetymib
Po podaniu doustnym ezetymibu znakowanego izotopem węgla C_{14} (20 mg) ludziom, całkowity ezetymib w osoczu stanowił około 93% całkowitej aktywności promieniotwórczej. W stolcu i w moczu odzyskano odpowiednio około 78% i 11% całkowitej dawki izotopu promieniotwórczego w okresie 10-dniowej zbiórki. Po 48 godzinach od podania nie stwierdzono wykrywalnego poziomu aktywności promieniotwórczej w osoczu.

Atorwastatyna
Atorwastatyna jest metabolizowana w wątrobie i (lub) poza nią, natomiast wydalana jest głównie z żółcią. Jednak produkt leczniczy nie ulega istotnemu krążeniu jelitowo-wątrobowemu. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji atorwastatyny z osocza u ludzi wynosi w przybliżeniu 14 godzin. Okres

półtrwania działania hamującego reduktazę HMG-CoA wynosi około 20-30 godzin ze względu na udział czynnych metabolitów.

Atorwastatyna jest substratem transporterów wątrobowych – polipeptydów transportujących aniony organiczne 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest także zidentyfikowanym substratem pomp efluksowych – białka oporności wielolekowej 1 (MDR1) i białka oporności raka piersi (BCRP) – co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny.

Dzieci i młodzież

Ezetymib

Farmakokinetyka ezetymibu jest zbliżona u dzieci w wieku ≥ 6 lat i u dorosłych. Dane farmakokinetyczne z populacji dzieci w wieku poniżej 6 lat nie są dostępne. Doświadczenie klinicznie w przypadku dzieci i młodzieży obejmuje pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną lub sitosterolemią.

Atorwastatyna

W trwającym 8 tygodni badaniu prowadzonym metodą otwartej próby dzieci i młodzież w 1. (n = 15) i 2. (n = 24) fazie dojrzałości płciowej w skali Tannera (w wieku 6-17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i stężeniem LDL-C ≥ 4 mmol/l w punkcie początkowym badania leczono z użyciem atorwastatyny odpowiednio w postaci tabletek do rozgryzania i żucia 5 mg lub 10 mg, bądź tabletek powlekanych 10 mg lub 20 mg, podawanych raz na dobę. Masa ciała była jedyną istotną zmienną towarzyszącą w modelu farmakokinetycznym populacji leczonej atorwastatyną. Pozorny klirens po podaniu doustnym atorwastatyny u dzieci i młodzieży wydaje się być zbliżony do tego u osób dorosłych po uwzględnieniu różnic w masie ciała według skali allometrycznej. W całym zakresie stężeń atorwastatyny i o-hydroksyatorwastatyny obserwowano spójne zmniejszenie stężenia LDL-C oraz cholesterolu całkowitego.

Osoby w podeszłym wieku

Ezetymib

Stężenia ezetymibu całkowitego w osoczu są około 2-krotnie większe u osób w podeszłym wieku (≥ 65. roku życia) niż u osób młodych (18-45 lat). Stopień zmniejszenia stężenia LDL-C oraz profil bezpieczeństwa są porównywalne u osób w podeszłym wieku i młodszych pacjentów leczonych z użyciem ezetymibu.

Atorwastatyna

Stężenia atorwastatyny oraz jej czynnych metabolitów w osoczu są większe u zdrowych osób w wieku podeszłym niż młodych dorosłych, natomiast wpływ na stężenie lipidów jest porównywalny do obserwowanego w populacji młodszych pacjentów.

Zaburzenie czynności wątroby

Ezetymib

Po podaniu pojedynczej dawki 10 mg ezetymibu średnia wartość AUC dla ezetymibu całkowitego uległa w przybliżeniu 1,7-krotnemu zwiększeniu w przypadku pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (wynik oceny w skali Childa-Pugha 5 lub 6) w porównaniu z osobami zdrowymi. W trwającym 14 dni badaniu obejmującym podanie kilku dawek (10 mg na dobę) pacjentom z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (wynik oceny w skali Childa-Pugha 7-9) średnia wartość AUC dla ezetymibu całkowitego uległa w przybliżeniu 4-krotnemu zwiększeniu w dniu 1. i dniu 14. w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania ezetymibu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (wynik oceny w skali Childa-Pugha > 9) ze względu na nieznany wpływ zwiększonego narażenia na ezetymib (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Atorwastatyna

Stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu są znacznie zwiększone (ok. 16-krotnie w przypadku wartości C_{max} oraz ok. 11-krotnie w przypadku wartości AUC) u pacjentów

z uszkodzeniem wątroby wynikającym z przewlekłego nadużywania alkoholu (klasa B w skali Childa-Pugha).

Zaburzenie czynności nerek
Ezetymib
Po podaniu pojedynczej dawki 10 mg ezetymibu pacjentom z ciężką chorobą nerek (n = 8; średnia wartość $Cl_{kr} \leq 30$ ml/min/1,73 m^2) średnia wartość AUC dla ezetymibu całkowitego uległa w przybliżeniu 1,5-krotnemu zwiększeniu w porównaniu z osobami zdrowymi (n = 9).

U jednego pacjenta z tego badania (po przeszczepieniu nerki i przyjmującego kilka produktów leczniczych, w tym cyklosporynę) doszło do 12-krotnego zwiększenia narażenia na ezetymib całkowity.

Atorwastatyna
Choroba nerek nie wpływa na stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu ani na ich oddziaływanie na stężenie lipidów.

Płeć
Ezetymib
U kobiet stwierdzono nieco większe (około 20%) stężenia całkowitego ezetymibu w osoczu niż u mężczyzn. Nie stwierdzono różnic pod względem zmniejszenia stężenia LDL-C i profilu bezpieczeństwa u mężczyzn i kobiet leczonych ezetymibem.

Atorwastatyna
Stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów różnią się u kobiet i u mężczyzn (kobiety: ok. 20% większa wartość C_{max} i ok. 10% mniejsza wartość AUC). Różnice te nie miały istotnego znaczenia klinicznego i nie skutkowały istotnymi klinicznie różnicami we wpływie na stężenie lipidów u kobiet i mężczyzn.

Polimorfizm genu SLOC1B1
Atorwastatyna
Za wychwyt wątrobowy wszystkich inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyny, odpowiada transporter OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem genu SLCO1B1 występuje ryzyko zwiększonego narażenia na atorwastatynę, co może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia rabdomiolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm w genie kodującym białko OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) jest związany z 2,4-krotnie większym narażeniem na atorwastatynę (AUC) niż w przypadku pacjentów bez tego wariantu genotypu (c.521TT). U tych pacjentów może również występować zaburzony wychwyt wątrobowy atorwastatyny warunkowany genetycznie. Nie są znane możliwe konsekwencje w odniesieniu do skuteczności

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ezetymib + atorwastatyna
W trwających trzy miesiące badaniach na szczurach i psach obejmujących równoczesne podawanie ezetymibu oraz atorwastatyny obserwowane działania toksyczne były zasadniczo typowe dla związanych ze stosowaniem statyn. Zmiany histopatologiczne podobne do obserwowanych w przypadku statyn były ograniczone do wątroby. Niektóre z działań toksycznych były bardziej nasilone niż te obserwowane podczas leczenia samymi statynami. Odpowiadają za to interakcje farmakokinetyczne i (lub) farmakodynamiczne po podaniu równoczesnym.

Badania obejmujące równoczesne podawanie ezetymibu i atorwastatyny ciężarnym samicom szczura wykazały, że w grupie otrzymującej ezetymib/atorwastatynę w dużej dawce (1 000/108,6 mg/kg mc.) wystąpiło związane z badanym produktem zwiększenie częstości zmian w obrębie układu kostnego dotyczących „zmniejszonego kostnienia w obrębie mostka". Może to być związane z obserwowanym zmniejszeniem masy ciała płodów. U ciężarnych samic królika obserwowano występowanie z małą częstością deformacji układu kostnego (połączenie segmentów mostka, połączenie kręgów ogonowych oraz asymetryczny kształt mostka).

W serii badań *in vivo* oraz *in vitro* ezetymib podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z atorwastatyną nie miał wpływu genotoksycznego.

Ezetymib
W badaniach na zwierzętach dotyczących długoterminowej toksyczności ezetymibu nie zidentyfikowano narządów docelowych oddziaływań toksycznych. W przypadku psów leczonych ezetymibem (≥ 0,03 mg/kg mc./dobę) przez cztery tygodnie stężenie cholesterolu w żółci znajdującej się w pęcherzyku żółciowym ulegało od 2,5- do 3,5-krotnemu zwiększeniu. Jednak w trwającym jeden rok badaniu oceniającym podawanie psom dawek wynoszących maksymalnie 300 mg/kg mc./dobę nie stwierdzono większej częstości występowania kamicy żółciowej ani innego oddziaływania na wątrobę i drogi żółciowe. Znaczenie tych danych dla ludzi nie jest znane. Nie można wykluczyć ryzyka powstawania kamieni żółciowych w przypadku stosowania ezetymibu w dawkach terapeutycznych.

Badania dotyczące długoterminowej rakotwórczości ezetymibu dały wynik ujemny.

Ezetymib nie miał wpływu na płodność samców i samic szczurów. Nie stwierdzono również jego teratogennego wpływu w przypadku szczurów i królików, a także wpływu na rozwój płodowy i pourodzeniowy. Ezetymib przenikał barierę łożyska u ciężarnych samic szczura i królika podczas wielokrotnego podawania w dawkach 1 000 mg/kg mc./dobę.

Atorwastatyna
W 4 testach *in vitro* oraz 1 teście *in vivo* nie stwierdzono mutagennego ani klastogennego wpływu atorwastatyny. Atorwastatyna nie wykazuje działania rakotwórczego u szczurów, jednak wykazano, że duże dawki podawane myszom (powodujące od 6- do 11-krotne przekroczenie wartości AUC_{0-24h} osiąganej u ludzi po największej zalecanej dawce) powodują gruczolaki wątrobowokomórkowe u samców oraz raki wątrobowokomórkowe u samic. Istnieją dowody z badań eksperymentalnych na zwierzętach świadczące o tym, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodka lub płodu. W przypadku szczurów, królików i psów atorwastatyna nie miała wpływu na płodność ani nie wykazywała działania teratogennego, jednak u szczurów i królików obserwowano toksyczność w odniesieniu do płodu w przypadku dawek toksycznych dla matki. Rozwój potomstwa u szczurów był opóźniony i zmniejszyła się przeżywalność pourodzeniowa potomstwa samic narażonych na duże dawki atorwastatyny. W przypadku szczurów stwierdzono dowody na przenikanie leku przez łożysko. U szczurów stężenia atorwastatyny w osoczu są zbliżone do stężeń w mleku. Nie wiadomo, czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabelki
Wapnia węglan
Hydroksypropyloceluloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Polisorbat 80
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Sodu laurylosiarczan
Powidon
Mannitol
Sodu stearylofumaran
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Otoczka

Hypromeloza
Makrogol (E 1521)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk (E 553b)
Żelaza tlenek żółty (E 172) – tylko dla 10 mg+10 mg, 10 mg+20 mg
Żelaza tlenek czerwony (E 172) – tylko dla 10 mg+20 mg, 10 mg+40 mg, 10 mg+80 mg
Żelaza tlenek czarny (E 172) – tylko dla 10 mg+80 mg

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC//Aluminium:10, 20, 30, 60, 90 lub 100 tabletek powlekanych, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Coatoris, 10 mg + 10 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 28831

Coatoris, 10 mg + 20 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 28832

Coatoris, 10 mg + 40 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 28833

Coatoris, 10 mg + 80 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 28834

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.01.2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.01.2026