

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Co-Atorvox 10 mg/10 mg filmom obložene tablete
Co-Atorvox 10 mg/20 mg filmom obložene tablete
Co-Atorvox 10 mg/40 mg filmom obložene tablete
Co-Atorvox 10 mg/80 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Co-Atorvox 10 mg/10 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg ezetimiba i 10 mg atorvastatina (u obliku atorvastatinkalcijevog trihidrata).

Co-Atorvox 10 mg/20 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg ezetimiba i 20 mg atorvastatina (u obliku atorvastatinkalcijevog trihidrata).

Co-Atorvox 10 mg/40 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg ezetimiba i 40 mg atorvastatina (u obliku atorvastatinkalcijevog trihidrata).

Co-Atorvox 10 mg/80 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg ezetimiba i 80 mg atorvastatina (u obliku atorvastatinkalcijevog trihidrata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna Co-Atorvox 10 mg/10 mg filmom obložena tableta sadrži 2,74 mg laktoze.

Jedna Co-Atorvox 10 mg/20 mg filmom obložena tableta sadrži 3,76 mg laktoze.

Jedna Co-Atorvox 10 mg/40 mg filmom obložena tableta sadrži 5,81 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Co-Atorvox 10 mg/10 mg filmom obložena tableta

Bijele, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete, promjera otprilike 8,1 mm.

Co-Atorvox 10 mg/20 mg filmom obložena tableta

Bijele, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete, dimenzija otprilike 11,6 x 7,1 mm.

Co-Atorvox 10 mg/40 mg filmom obložena tableta

Bijele, bikonveksne filmom obložene tablete, oblika kapsule, dimenzija otprilike 16,1 x 6,1 mm.

Co-Atorvox 10 mg/80 mg filmom obložena tableta

Žute, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete, dimenzija otprilike 19,1 x 7,6 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hiperkolesterolemija

Co-Atorvox kao dodatak dijeti za snižavanje kolesterola namijenjen je kao supstitucijska terapija za liječenje odraslih s primarnom (heterozigotna i homozigotna obiteljska i nenasljedna) hiperkolesterolemijom ili miješanom hiperlipidemijom, a koje su već kontrolirane atorvastatinom i ezetimibom koji se daju istovremeno u istoj jačini, ali kao pojedinačni lijekovi.

Prevenција kardiovaskularnih događaja

Co-Atorvox je indiciran kao supstitucijska terapija u odraslih bolesnika s koronarnom bolesti srca (KBS) i akutnim koronarnim sindromom (AKS) u anamnezi, koji istovremeno uzimaju pojedinačno atorvastatin i ezetimib u istoj dozi kao u fiksnoj kombinaciji.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka Co-Atorvox je 1 tableta na dan.

Najviša preporučena doza lijeka Co-Atorvox je 10 mg/80 mg na dan.

Bolesnik mora biti na odgovarajućoj dijeti za snižavanje lipida i s istom mora nastaviti tijekom liječenja lijekom Co-Atorvox.

Co-Atorvox nije prikladan za početnu terapiju. Početak liječenja ili prilagodba doze, ako je potrebno, provodi se isključivo monokomponentnim lijekovima, a nakon što se odrede odgovarajuće doze, može se prijeći na uzimanje fiksne kombinacije odgovarajuće jačine.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Co-Atorvox u djece nisu ustanovljene (vidjeti dio 5.1). Nema dostupnih podataka.

Oštećenje funkcije jetre

Co-Atorvox nije preporučan u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh ≥ 7 , vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Co-Atorvox je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolešću jetre (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena sa sekvstrantima žučne kiseline

Doza lijeka Co-Atorvox mora se uzeti ≥ 2 sata prije ili ≥ 4 sata poslije primjene sekvstranata žučne kiseline.

Istodobna primjena s drugim lijekovima

U bolesnika koji istodobno s atorvastatinom uzimaju protuvirusne lijekove za liječenje hepatitisa C elbasvir/grazoprevir ili lijek letermovir za profilaksu infekcije citomegalovirusom, doza atorvastatina ne smije biti veća od 20 mg na dan (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Ne preporučuje se primjena lijeka Co-Atorvox u bolesnika koji istodobno uzimaju letermovir i ciklosporin (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Način primjene

Co-Atorvox je namijenjen za peroralnu primjenu. Tabletu treba progutati zajedno s dovoljno tekućine (npr. jednom čašom vode).

Co-Atorvox se može primjenjivati kao jednokratna doza u bilo koje (ali poželjno uvijek u isto) doba dana, s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Terapija lijekom Co-Atorvox kontraindicirana je tijekom trudnoće i dojenja te u žena reproduktivne dobi koje ne primjenjuju odgovarajuće kontracepcijske mjere (vidjeti dio 4.6).

Co-Atorvox je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolešću jetre ili perzistirajuće povišenim transaminazama u serumu iz neobjašnjivih razloga, čije su vrijednosti 3 puta iznad gornje granice normale (GGN) i u bolesnika koji se liječe antivirusnim lijekovima protiv hepatitisa C glekaprevirom/pibrentasvirom.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Miopatija/rabdomioliza

Nakon stavljanja ezetimiba u promet prijavljeni su slučajevi miopatije i rabdomiolize. Većina bolesnika koji su razvili rabdomiolizu uzimala je statin istodobno s ezetimibom. Međutim, rabdomioliza je bila vrlo rijetko prijavljena kod monoterapije ezetimibom i vrlo rijetko kad je ezetimib dodavan drugim lijekovima za koje se zna da povećavaju rizik od rabdomiolize.

Kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze, atorvastatin može u rijetkim slučajevima utjecati na skeletne mišiće i uzrokovati mialgiju, miozitis i miopatiju koje mogu napredovati do rabdomiolize, stanja koje može ugroziti život, a obilježeno je izrazito povišenim razinama kreatin fosfokinaze (CPK) (> 10 puta GGN), mioglobinemijom i mioglobinurijom, koja može dovesti do zatajenja bubrega. Rijetko su prijavljeni slučajevi imunološki posredovane nekrotizirajuće miopatije (IMNM) tijekom i nakon liječenja statinima, uključujući atorvastatin. Kliničke karakteristike imunološki posredovane nekrotizirajuće miopatije su slabost proksimalnih mišića i povišene vrijednosti kreatin kinaze u serumu, koje traju unatoč prekidu liječenja statinima.

U nekoliko je slučajeva zabilježeno da statini induciraju *de novo* ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8). Primjenu lijeka Co-Atorvox potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

Prije liječenja

Co-Atorvox treba propisivati s oprezom u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za rabdomiolizu. Razinu CPK treba izmjeriti prije početka liječenja u sljedećim situacijama:

- oštećenje bubrega
- hipotireoza
- osobna ili obiteljska anamneza nasljednih mišićnih poremećaja
- prethodno uzimanje statina ili fibrata koje je imalo toksične učinke na mišiće
- prethodna bolest jetre i/ili prekomjerno konzumiranje alkohola
- u starijih osoba (u dobi od > 70 godina) treba razmotriti potreba za takvim mjerenjem s obzirom na prisutnost drugih predisponirajućih čimbenika za rabdomiolizu
- situacije kad se mogu povisiti vrijednosti lijeka u plazmi, kao kod interakcija (vidjeti dio 4.5) i u posebnih populacija, uključujući genetičke podpopulacije (vidjeti dio 5.2)

U takvim situacijama, rizik od liječenja treba razmotriti u odnosu na moguću korist te se preporučuje klinički nadzor.

Ako su početne razine CPK značajno povišene (> 5 puta GGN), ne smije se započeti s liječenjem.

Mjerenje kreatin fosfokinaze

Kreatin fosfokinaza (CPK) ne smije se mjeriti nakon tjelesnog napora ili kad je prisutan neki drugi mogući uzrok povećanja CPK, jer to otežava tumačenje izmjerenih vrijednosti. Ako su početne vrijednosti CPK značajno povišene (> 5 puta GGN), mjerenje vrijednosti se mora ponoviti nakon 5 do 7 dana radi provjere nalaza.

Za vrijeme liječenja

- Bolesnike treba uputiti da odmah prijave bol, grčeve ili slabost u mišićima, osobito ako su praćeni malaksalošću ili vrućicom ili ako se mišićni znakovi i simptomi ne povuku nakon prestanka primjene lijeka Co-Atorvox.
- Ako takvi simptomi nastanu za vrijeme liječenja bolesnika lijekom Co-Atorvox, moraju im se izmjeriti razine CPK. Ako se pronade da su te razine značajno povišene (> 5 puta GGN), liječenje se mora prekinuti.
- Ako su mišićni simptomi teški i uzrokuju svakodnevnu nelagodu, čak i ako su razine CPK povišene \leq 5 puta GGN, potrebno je razmotriti prestanak liječenja.
- Ako se simptomi povuku i razine CPK vrate na normalne vrijednosti, onda se može razmotriti ponovno uvođenje lijeka Co-Atorvox ili uvođenje drugog lijeka koji sadrži statin u najnižoj dozi i uz strogi nadzor.
- Co-Atorvox mora se prekinuti ako nastane klinički značajno povišenje razine CPK (> 10 puta GGN) ili ako se dijagnosticira ili sumnja na rabdomiolizu.

Istodobno liječenje drugim lijekovima

Budući da Co-Atorvox sadrži atorvastatin, rizik od rabdomiolize je povećan kad se atorvastatin primjenjuje istodobno s određenim lijekovima koji mogu povećati koncentracije atorvastatina u plazmi, kao što su potentni inhibitori CYP3A4 ili transportni proteini (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, letermovir i određeni inhibitori proteaze HIV-a uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir itd.). Rizik od miopatije može biti povećan kod istodobne primjene gemfibrozila i drugih derivata fibrične kiseline, antivirusnih lijekova za liječenje hepatitisa C (HCV) (boceprevira, telaprevira, elbasvira/grazoprevira, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina ili ezetimiba. Po mogućnosti, umjesto ovih lijekova potrebno je razmotriti druge terapije (koje ne ulaze u interakcije).

U slučajevima kad je istodobna primjena ovih lijekova s lijekom Co-Atorvox neophodna, pažljivo razmotriti korist i rizik od istodobnog liječenja. Kad bolesnici primaju lijekove koji povećavaju koncentracije atorvastatina u plazmi, preporučuje se niža najviša doza lijeka Co-Atorvox. Uz to, u slučaju potentnih inhibitora CYP3A4, mora se razmotriti niže početne doze lijeka Co-Atorvox i preporučuje se odgovarajući klinički nadzor tih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Co-Atorvox se ne smije primjenjivati istodobno s fusidatnom kiselinom u obliku za sistemsku primjenu ili unutar sedam dana od prekida liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika u kojih se sistemski primjena fusidatne kiseline smatra neophodnom, liječenje statinima treba prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući slučajeve smrtnog ishoda) u bolesnika koji su primali kombinaciju fusidatne kiseline i statina (vidjeti dio 4.5). Bolesnika treba savjetovati da odmah potraži liječnički savjet ako primijeti neki od simptoma kao što su mišićna slabost, mišićna bol ili osjetljivost mišića.

Statine se ponovno može uvesti u terapiju 7 dana nakon zadnje doze fusidatne kiseline.

U iznimnim okolnostima, gdje je potrebna produžena sistemski terapija fusidatnom kiselinom, npr. za liječenje teških infekcija, potreba za istodobnom primjenom lijeka Co-Atorvox i fusidatne kiseline smije se razmotriti samo za svaki slučaj pojedinačno i pod strogim

medicinskim nadzorom.

Jetreni enzimi

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima istodobne primjene u bolesnika koji su primali ezetimib i statin opaženo je uzastopno povišenje vrijednosti transaminaza (≥ 3 puta iznad gornje granice normale [GGN]) (vidjeti dio 4.8).

Prije početka te povremeno tijekom liječenja potrebno je napraviti pretrage funkcije jetre. U bolesnika koji razviju bilo koji znak ili simptom koji ukazuje na ozljedu jetre potrebno je napraviti pretrage funkcije jetre. Bolesnike u kojih se povise razine transaminaza potrebno je nadzirati sve dok se ta abnormalnost(i) ne povuče. Ako povišenje transaminaza više od 3 puta GGN uporno traje, preporučuje se sniziti dozu ili prekinuti primjenu lijeka Co-Atorvox.

Co-Atorvox treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji prekomjerno konzumiraju značajne količine alkohola i/ili imaju bolest jetre u anamnezi.

Insuficijencija jetre

Co-Atorvox se ne preporučuje u bolesnika s umjerenom ili teškom insuficijencijom jetre, zbog nepoznatih učinaka povećane izloženosti ezetimibu (vidjeti dio 5.2).

Fibrati:

Sigurnost i djelotvornost primjene ezetimiba s fibratima nije ustanovljena. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena lijeka Co-Atorvox i fibrata (vidjeti dio 4.5).

Ciklosporin

Liječenje lijekom Co-Atorvox mora se započeti s oprezom u bolesnika koji primaju ciklosporin. U bolesnika koji primaju Co-Atorvox i ciklosporin potrebno je pratiti koncentracije ciklosporina (vidjeti dio 4.5).

Antikoagulansi

Ako se Co-Atorvox dodaje varfarinu, drugom kumarinskom antikoagulusu ili fluindionu, potrebno je na odgovarajući način pratiti međunarodni normalizirani omjer (INR) (vidjeti dio 4.5).

Spriječavanje moždanog udara agresivnim sniženjem razine kolesterola (SPARCL)

U *post-hoc* analizi podvrsta moždanog udara u bolesnika bez koronarne bolesti srca (CHD) koji su nedavno imali moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA) postojala je veća incidencija hemoragijskog moždanog udara u bolesnika kojima se uveo atorvastatin 80 mg u usporedbi s placebom. Povećani rizik bio je osobito primijećen u bolesnika s prethodnim hemoragijskim moždanim udarom ili lakunarnim infarktom prilikom ulaska u ispitivanje. U bolesnika s prethodnim hemoragijskim moždanim udarom ili lakunarnim infarktom, ravnoteža između rizika i koristi od atorvastatina 80 mg je neizvjesna pa je potrebno pažljivo razmotriti mogući rizik od hemoragijskog moždanog udara prije nego što se započne s liječenjem (vidjeti dio 5.1).

Intersticijska bolest pluća

Iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća prijavljeni su uz neke statine, osobito kod dugotrajne terapije (vidjeti dio 4.8). Vidljivi znakovi mogu uključivati dispneju, neproduktivni kašalj i propadanje općeg zdravlja (umor, gubitak tjelesne težine i vrućica). Ako se sumnja da je bolesnik razvio intersticijsku bolest pluća, liječenje statinom mora se prekinuti.

Šećerna bolest

Neki dokazi pokazuju da statini kao klasa povisuju vrijednost glukoze u krvi pa u nekih bolesnika s visokim rizikom od razvoja šećerne bolesti mogu izazvati razinu hiperglikemije kod koje je primjereno službeno liječiti šećernu bolest.

Međutim, smanjenje vaskularnog rizika statinima veće je od tog rizika pa stoga to ne smije biti

razlog za prestanak liječenja statinima. Rizične bolesnike (glukoza natašte 5,6 do 6,9 mmol/l, indeks tjelesne mase > 30kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) treba pratiti klinički i biokemijski sukladno nacionalnim smjernicama.

Co-Atorvox sadrži laktozu

Filmom obložene tablete od 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg i 10 mg/40 mg sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Co-Atorvox sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Mogućim interakcijama s inhibitorima HMG-CoA reduktaze može pridonijeti više mehanizama. Lijekovi ili biljni pripravci koji inhibiraju određene enzime (npr. CYP3A4) i/ili putove prijenosnika (npr. OATP1B) mogu povišiti koncentracije atorvastatina u plazmi i dovesti do povećanog rizika od miopatije/rabdomiolize.

Pogledajte informacije o lijeku za sve istodobno primijenjene lijekove kako biste dobili dodatne informacije o njihovim mogućim interakcijama s atorvastatinom i/ili mogućim promjenama enzima ili prijenosnika te mogućim prilagodbama doze i režima liječenja.

Farmakokinetičke interakcije

Nije bilo klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija kada se ezetimib primjenjivao istodobno s atorvastatinom.

Učinci drugih lijekova na Co-Atorvox

Ezetimib

Antacidi: Istodobna primjena antacida smanjila je brzinu apsorpcije ezetimiba, ali nije imala učinak na bioraspoloživost ezetimiba. Tako smanjena brzina apsorpcije ne smatra se klinički značajnom.

Kolestiramin: Istodobna primjena kolestiramina smanjila je srednju vrijednost površine ispod krivulje (AUC) ukupnog ezetimiba (ezetimib + ezetimib-glukuronid) približno 55%. Ova interakcija može smanjiti postupno sve veće sniženje vrijednosti lipoproteina niske gustoće (LDL-kolesterol) zbog dodavanja ezetimiba kolestiraminu (vidjeti dio 4.2).

Ciklosporin: U ispitivanju osam bolesnika nakon presađivanja bubrega s klirensom kreatinina > 50 ml/min na stabilnoj dozi ciklosporina, jedna doza ezetimiba od 10 mg povećala je srednje vrijednosti AUC ukupnog ezetimiba za 3,4 puta (raspon od 2,3 do 7,9 puta) u usporedbi sa zdravom kontrolnom populacijom, koja je primala samo ezetimib, iz drugog ispitivanja (n = 17). U jednom drugom ispitivanju, bolesnik s presađenim bubregom i teškom bubrežnom insuficijencijom koji je primao ciklosporin i mnoge druge lijekove imao je 12 puta veću izloženost ukupnom ezetimibu u usporedbi s podudarnim kontrolnim ispitanicima koji su primali samo ezetimib. U križnom ispitivanju s dva razdoblja u dvanaest zdravih ispitanika, dnevna primjena 20 mg ezetimiba tijekom 8 dana uz jednu dozu ciklosporina od 100 mg sedmog je dana dovela do povećanja srednje vrijednosti AUC ciklosporina za 15% (raspon od 10% smanjenja do 51% povećanja) u usporedbi sa jednom dozom samo ciklosporina od 100 mg. Nije provedeno kontrolirano ispitivanje učinka istodobno primijenjenog ezetimiba na izloženost ciklosporinu u bolesnika s presađenim bubregom. Co-Atorvox se mora uvoditi s oprezom za vrijeme primjene ciklosporina. Koncentracije ciklosporina treba nadzirati u bolesnika koji primaju Co-Atorvox i ciklosporin (vidjeti dio 4.4).

Fibrati: Istodobna primjena fenofibrata povećala je koncentracije ukupnog ezetimiba približno 1,5 puta, a gemfibrozila 1,7 puta. Iako se ta povećanja ne smatraju klinički značajnima, ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Co-Atorvox s fibratima.

Atorvastatin

Atorvastatin se metabolizira putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4) i supstrat je jetrenih transportera, polipeptida za prijenos organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina supstrati su OATP1B1. Atorvastatin je također prepoznat kao supstrat proteina višestruke rezistencije na lijekove 1 (MDR1; engl. *Multi-Drug Resistance Protein 1*) i proteina rezistencije raka dojke (BCRP; engl. *Breast Cancer Resistance Protein*), što može ograničiti crijevnu apsorpciju i klirens atorvastatina putem žuči (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena lijekova koji inhibiraju CYP3A4 ili transportne proteine može dovesti do povećanja koncentracija atorvastatina u plazmi i povećanog rizika od miopatije. Rizik se može povećati i kod istodobne primjene atorvastatina s drugim lijekovima koji mogu uzrokovati miopatiju, kao što su derivati fibratne kiseline i ezetimib (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Inhibitori CYP3A4:

Pokazalo se da potentni inhibitori CYP3A4 dovode do izrazitog povećanja koncentracija atorvastatina (vidjeti Tablicu 1 i posebne informacije niže). Ako je moguće, potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu potentnih inhibitora CYP3A4 (npr. ciklosporina, telitromicina, klaritromicina, delavirdina, stiripentola, ketokonazola, vorikonazola, itrakonazola, posakonazola, nekih antivirusnih lijekova koji se koriste u liječenju HCV-a (npr. elbasvira/grazoprevira) i inhibitora proteaze HIV-a uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir itd.). U slučajevima kad se ne može izbjeći istodobna primjena ovih lijekova s atorvastatinom, potrebno je razmotriti niže početne i najviše doze atorvastatina i preporučuje se odgovarajući klinički nadzor bolesnika (vidjeti Tablicu 1).

Umjereni inhibitori CYP3A4 inhibitori (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil i flukonazol) mogu povisiti koncentracije atorvastatina u plazmi (vidjeti Tablicu 1). Povećan rizik od miopatije opažen je uz primjenu eritromicina u kombinaciji sa statinima. Nisu provedena ispitivanja interakcija za procjenu učinaka amiodarona ili verapamila na atorvastatin. I amiodaron i verapamil poznati su inhibitori aktivnosti CYP3A4 i njihova istodobna primjena s lijekom Co-Atorvox može dovesti do povećane izloženosti atorvastatinu. Stoga je potrebno razmotriti niže najviše doze lijeka Co-Atorvox i preporučuje se odgovarajući klinički nadzor bolesnika kad se istodobno primjenjuje s umjerenim inhibitorima CYP3A4. Nakon početka ili nakon prilagodbe doze inhibitora, preporučuje se odgovarajući klinički nadzor.

Inhibitori proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na liječenje Istodobna primjena lijekova koji inhibiraju BCRP (npr. elbasvir i grazoprevir) može dovesti do povišenja koncentracije atorvastatina u plazmi i povećanog rizika od miopatije. Stoga je potrebno razmotriti prilagodbu doze atorvastatina ovisno o dozi koja je propisana. Istodobna primjena elbasvira i grazoprevira s atorvastatinom povisuje koncentracije atorvastatina u plazmi 1,9 puta (vidjeti Tablicu 1) pa stoga doza lijeka Co-Atorvox u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji sadrže elbasvir ili grazoprevir ne smije biti veća od 10/20 mg na dan (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Induktori citokroma P450 3A4: Istodobna primjena atorvastatina s induktorima citokroma P450 3A4 (npr. efavirenz, rifampicin, gospina trava) može dovesti do različitih sniženja koncentracije atorvastatina u plazmi. Zbog dvostrukog mehanizma interakcije rifampicina (indukcija citokroma P450 3A4 i inhibicija prijenosnika ponovne pohrane u hepatocite OATP1B1), preporučuje se s rifampicinom, jer je kasnija primjena atorvastatina nakon primjene rifampicina povezana sa značajnim sniženjem koncentracija atorvastatina u plazmi. Međutim, učinak rifampicina na koncentracije atorvastatina u hepatocitima nije poznat te ako se istodobna primjena ne može izbjeći, bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog djelotvornosti.

Inhibitori transportera:

Inhibitori prijenosnih proteina mogu povećati sistemsku izloženost atorvastatinu. Ciklosporin i letermovir su oboje inhibitori prijenosnika uključenih u odlaganje atorvastatina odnosno OATP1B1/1B3, P-gp, i BCRP što dovodi do povećane sistemske izloženosti atorvastatinu (vidjeti Tablicu 1). Nije poznat učinak inhibicije prijenosnika za pohranu u jetri na izloženost atorvastatina u hepatocitima. Ako se ne može izbjeći istodobna primjena, preporučuje se smanjenje doze lijeka Co-Atorvox klinički nadzor zbog djelotvornosti (vidjeti Tablicu 1).

Ne preporučuje se primjena atorvastatina u bolesnika koji istodobno uzimaju letermovir i ciklosporin (vidjeti dio 4.4).

Gemfibrozil / derivati fibrične kiseline: Primjena samo fibrata ponekad je povezana s događajima vezanim s mišićima, uključujući rabdomiolizu. Rizik od tih događaja može biti povećan uz istodobnu primjenu derivata fibrične kiseline i atorvastatina. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Co-Atorvox s fibratima.

Ezetimib: Primjena samo ezetimiba povezana je s događajima vezanim s mišićima, uključujući rabdomiolizu. Stoga rizik od tih događaja može biti povećan uz istodobnu primjenu ezetimiba i atorvastatina. Preporučuje se odgovarajući klinički nadzor tih bolesnika.

Kolestipol: Koncentracije atorvastatina i njegovih djelatnih metabolita u plazmi bile su niže (omjer koncentracije atorvastatina: 0,74) kad se kolestipol primjenjivao istodobno s atorvastatinom. Međutim, učinci na lipide bili su veći kad su se atorvastatin i kolestipol primjenjivali istodobno nego kad se svaki od tih lijekova primjenjivao sam.

Fusidatna kiselina: Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, može biti povećan istodobnom sistemskom primjenom fusidatne kiseline sa statinima. Mehanizam ove interakcije (neovisno radi li se o farmakodinamičkoj ili farmakokinetičkoj, ili obje) još uvijek nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući slučajeve smrtnog ishoda) u bolesnika koji su uzimali ovu kombinaciju. Ukoliko je potrebno liječenje fusidatnom kiselinom za sistemsku primjenu, liječenje atorvastatinom treba prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom (vidjeti dio 4.4).

Kolhicin: Iako nisu provedena ispitivanja interakcija između atorvastatina i kolhicina, prijavljeni su slučajevi miopatije kod istodobne primjene atorvastatina s kolhicinom pa se atorvastatin mora propisivati s oprezom zajedno s kolhicinom.

Boceprevir: Izloženost atorvastatinu bila je povećana kad se primjenjivao s boceprevirom. Kad ga je potrebno istodobno primjenjivati s lijekom Co-Atorvox, treba razmotriti primjenu najniže moguće početne doze lijeka Co-Atorvox uz titraciju do željenog kliničkog učinka uz istovremeni nadzor sigurnosti, bez prekoračivanja dnevne doze od 10/20 mg. Za bolesnike koji trenutno uzimaju Co-Atorvox, doza lijeka Co-Atorvox ne smije biti veća od dnevne doze od 10/20 mg tijekom istodobne primjene s boceprevirom.

Učinci lijeka Co-Atorvox na farmakokinetiku drugih lijekova

Ezetimib

U nekliničkim se ispitivanjima pokazalo da ezetimib ne inducira enzime citokroma P450 koji metaboliziraju lijekove. Nisu opažene klinički značajne farmakokinetičke interakcije između ezetimiba i lijekova za koje se zna da ih metaboliziraju citokromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 ili N-acetiltransferaza.

U kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova, istodobna primjena ezetimiba nije utjecala na farmakokinetiku dapsona, dekstrometorfana, digoksina, oralnih kontraceptiva (etinilestradiola i levonorgestrela), glipizida, tolbutamida, ili midazolama. Cimetidin, istodobno primijenjen s ezetimibom nije imao učinak na bioraspodjelu ezetimiba.

Antikoagulansi: U ispitivanju u dvanaest zdravih odraslih muškaraca, istodobna primjena

ezetimiba (10 mg jedanput na dan) nije imala značajni učinak na bioraspoloživost varfarina i protrombinsko vrijeme.

Međutim, nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi povišenog međunarodnog normaliziranog omjera (INR) u bolesnika u kojih se ezetimib dodao varfarinu ili fluindionu. Ako se Co-Atorvox doda varfarinu, drugom kumarinskom antikoagulansu ili fluindionu, potrebno je nadzirati INR na prikladan način (vidjeti dio 4.4).

Atorvastatin

Digoksin: Kad su se istodobno primjenjivale višekratne doze digoksina i 10 mg atorvastatina, koncentracije digoksina u stanju dinamičke ravnoteže blago su se povećale. Bolesnike koji uzimaju digoksin treba prikladno nadzirati.

Oralni kontraceptivi: Istodobna primjena atorvastatina s oralnim kontraceptivima dovela je do povišenih koncentracija noretisterona i etinilestradiola u plazmi.

Varfarin: U kliničkom ispitivanju u bolesnika koji su primali kroničnu terapiju varfarinom, istodobna primjena atorvastatina 80 mg na dan s varfarinom uzrokovala je malo smanjenje protrombinskog vremena za približno 1,7 sekundi tijekom prva 4 dana doziranja, no protrombinsko vrijeme vratilo se na normalnu vrijednost u roku od 15 dana liječenja atorvastatinom.

Iako su klinički značajne interakcije bile prijavljene samo u vrlo rijetkim slučajevima, protrombinsko vrijeme treba odrediti prije početka liječenja atorvastatinom u bolesnika koji uzimaju kumarinske antikoagulanse te dovoljno često u početku terapije kako bi se osiguralo da ne nastane značajna promjena u protrombinskom vremenu. Jednom kad se zabilježi stabilno protrombinsko vrijeme, može ga se pratiti u intervalima koji se obično preporučuju za bolesnike na kumarinskim antikoagulansima. Ako se promijeni doza atorvastatina ili se prekine njegova primjena, potrebno je ponoviti isti postupak. Terapija atorvastatinom nije bila povezana s krvarenjem ili promjenama u protrombinskom vremenu u bolesnika koji ne uzimaju antikoagulanse.

Tablica 1: Učinak istodobno primijenjenih lijekova na farmakokinetiku atorvastatina

Istodobno primijenjeni lijek i režim doziranja	Atorvastatin		
	Doza (mg)	Omjer AUC ^{&}	Klinička preporuka [#]
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 dana (14. do 21. dana)	40 mg 1. dana, 10 mg 20. dana	9,4	U slučajevima kad je istodobna primjena s atorvastatinom neophodna, ne smije se prekoračiti 10 mg atorvastatina na dan. U tih se bolesnika preporučuje klinički nadzor.
Telaprevir 750 mg q8h, 10 dana	20 mg, SD	7,9	
Ciklosporin 5,2 mg/kg na dan, stabilna doza	10 mg OD tijekom 28 dana	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dana	20 mg OD tijekom 4 dana	5,9	U slučajevima kad je istodobna primjena s atorvastatinom neophodna, preporučuju se niže doze održavanja atorvastatina. Kad doze atorvastatina prelaze 20 mg, preporučuje se klinički nadzor tih bolesnika.
Klaritromicin 500 mg BID, 9 dana	80 mg OD tijekom 8 dana	4,5	

Sakvinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID od 5.-7. dana, povećan na 400 mg BID 8. dana), 4.-18. dana, 30 minuta nakon doziranja atorvastatina	40 mg OD tijekom 4 dana	3,9	U slučajevima kad je istodobna primjena s atorvastatinom neophodna, preporučuju se niže doze održavanja atorvastatina. Kad doze atorvastatina prelaze 40 mg, preporučuje se klinički nadzor tih bolesnika.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 dana	10 mg OD tijekom 4 dana	3,4	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dana	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 dana	10 mg OD tijekom 4 dana	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dana	10 mg OD tijekom 4 dana	2,3	
Letermovir 480 mg OD, 10 dana	20 mg SD	3,29	Doza atorvastatina ne smije biti veća od dnevne doze od 20 mg tijekom istodobne primjene s lijekovima koji sadrže letermovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dana	10 mg OD tijekom 28 dana	1,74	Nema posebnih preporuka.
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 dana	10 mg SD	1,95	Doza atorvastatina ne smije biti veća od dnevne doze od 20 mg tijekom istodobne primjene s lijekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir.
Glekaprevir 400 mg OD/ Pibrentasvir 120 mg OD, 7 dana	10 mg OD tijekom 7 dana	8,3	Kontraindicirana je istodobna primjena s lijekovima koji sadrže glekaprevir ili pibrentasvir (vidjeti dio 4.3)
Sok od grejpa, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	Ne preporučuje se istodobno uzimanje velikih količina soka od grejpa i atorvastatina.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dana	40 mg, SD	1,51	Nakon početka terapije ili poslije prilagodbe doze diltiazema, preporučuje se odgovarajući klinički nadzor tih bolesnika.
Eritromicin 500 mg QID, 7 dana	10 mg, SD	1,33	Preporučuju se niže najviše doze i klinički nadzor ovih bolesnika.
Amlodipin 10 mg, jedna doza	80 mg, SD	1,18	Nema posebnih preporuka.
Cimetidin 300 mg QID, 2 tjedna	10 mg OD tijekom 2 tjedna	1,00	Nema posebnih preporuka.
Kolestipol 10 g BID, 24 tjedna	40 mg OD tijekom 8 tjedana	0,74**	Nema posebnih preporuka.
Antacidna suspenzija magnezijevog i aluminijevog hidroksida, 30 ml QID, 17 dana	10 mg OD tijekom 15 dana	0,66	Nema posebnih preporuka.
Efavirenz 600 mg OD, 14 dana	10 mg tijekom 3	0,59	Nema posebnih

	dana		preporuka.
Rifampicin 600 mg OD, 7 dana (primijenjen istodobno)	40 mg SD	1,12	Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, preporučuje se istodobno primijeniti atorvastatin s rifampicinom, uz klinički nadzor.
Rifampicin 600 mg OD, 5 dana (odvojene doze)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	40 mg SD	1,35	Preporučuju se niže početne doze i klinički nadzor ovih bolesnika.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dana	40 mg SD	1,03	Preporučuju se niže početne doze i klinički nadzor ovih bolesnika.
Boceprevir 800 mg TID, 7 dana	40 mg SD	2,3	Preporučuju se niže početne doze i klinički nadzor ovih bolesnika. Doza atorvastatina ne smije biti veća od dnevne doze od 20 mg tijekom istodobne primjene s boceprevirom.

& Predstavlja omjer liječenja (istodobna primjena lijeka uz atorvastatin u odnosu na samo atorvastatin.

Vidjeti dijelove 4.4 i 4.5 za kliničku značajnost.

* Sadrži jednu ili više komponenti koje inhibiraju CYP3A4 i mogu povisiti koncentracije lijekova koje metabolizira CYP3A4 u plazmi. Uzimanje jedne čaše soka od grejpa od 240 ml također je rezultiralo smanjenjem AUC djelatnog ortohidroksi-metabolita za 20,4%. Velike količine soka od grejpa (više od 1,2 l na dan tijekom 5 dana) povećale su AUC atorvastatina 2,5 puta i AUC djelatnih (atorvastatina i metabolita) inhibitora HMG-CoA reductaze 1,3 puta.

** Omjer temeljen na jednom uzorku uzetom 8 do 16 sati nakon doze.

OD = jedanput na dan; SD = jednokratna doza; BID = dvaput na dan; TID = triput na dan; QID = četiri puta na dan.

Tablica 2: Učinak atorvastatina na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova

Atorvastatin i režimi doziranja	Istodobno primijenjeni lijekovi		
	Lijek/doza (mg)	omjer AUC ^{&}	Klinička preporuka
80 mg OD tijekom 10 dana	Digoksin 0.25 mg OD, 20 dana	1,15	Bolesnike koji uzimaju digoksin moraju se prikladno nadzirati.
40 mg OD tijekom 22 dana	Oralni kontraceptiv OD, 2 mjeseca - noresteron 1 mg - etinilestradiol 35 µg	1,28 1,19	Nema posebnih preporuka.
80 mg OD tijekom 15 dana	* Fenazon, 600 mg SD	1,03	Nema posebnih preporuka.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dana	1,08	Nema posebnih preporuka.
10 mg, OD tijekom 4 dana	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dana	0,73	Nema posebnih preporuka.

10 mg OD tijekom 4 dana	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dana	0,99	Nema posebnih preporuka.
----------------------------	--------------------------------------------------------------	------	--------------------------

& Predstavlja omjer liječenja (istodobna primjena lijeka uz atorvastatin u odnosu na samo atorvastatin).

* Pokazalo se da istodobna primjena višestrukih doza atorvastatina i fenazona nema gotovo nikakvog ili nema mjerljivog učinka na klirens fenazona.

OD = jedanput na dan; SD = jednokratna doza; BID = dvaput na dan.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti odgovarajuće kontracepcijske mjere tijekom liječenja (vidjeti dio 4.3).

Trudnoća

Co-Atorvox je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni lijeka Co-Atorvox tijekom trudnoće.

Atorvastatin

Sigurnost u trudnica nije ustanovljena. Nisu provedena kontrolirana klinička ispitivanja atorvastatina u trudnica. Zaprimiteljne su rijetke prijave kongenitalnih anomalija nakon intrauterine izloženosti inhibitorima reduktaze HMG-CoA. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Liječenje atorvastatinom u trudnoći može u fetusa smanjiti razinu mevalonata, koji je prekursor u biosintezi kolesterola. Ateroskleroza je kronični proces te uobičajeni prekid terapije lijekovima koji smanjuju količinu lipida tijekom trudnoće ima vrlo mali učinak na dugoročni rizik koji se povezuje s primarnom hiperkolesterolemijom.

Ezetimib

Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni ezetimiba tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama o primjeni ezetimiba kao monoterapije nisu ukazale na dokaze o izravnim ili neizravnim štetnim učincima na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postporođajni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Co-Atorvox je kontraindiciran tijekom dojenja.

Atorvastatin

Nije poznato izlučuju li se atorvastatin ili njegovi metaboliti u ljudskom mlijeku. U štakora su koncentracije atorvastatina i njegovih djelatnih metabolita u plazmi slične onima u mlijeku. (vidjeti dio 5.3).

Ezetimib

Ispitivanja na štakorima pokazala su da se ezetimib izlučuje u majčino mlijeko. Nije poznato izlučuje li se ezetimib u majčino mlijeko u ljudi.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja utjecaja lijeka Co-Atorvox na plodnost.

U ispitivanjima na životinjama, atorvastatin ili ezetimib nije imao učinak na plodnost ni kod ženki ni kod mužjaka (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Co-Atorvox zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, kod upravljanja vozilima i rada sa strojevima treba uzeti u obzir da je prijavljena omaglica.

4.8 Nuspojave

Tablični popis nuspojava

Učestalosti se definiraju kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100, < 1/10$); manje često ($\geq 1/1,000, < 1/100$); rijetko ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$); vrlo rijetko ($< 1/10,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost		
		Atorvastatin	Ezetimib	Ezetimib + Statin
Infekcije i infestacije	nazofaringitis	Često	-	-
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija	Rijetko	Nepoznato*	-
Poremećaji imunološkog sustava	alergijske reakcije	Često	-	-
	anafilaktička reakcija	Vrlo rijetko	-	-
	preosjetljivost, uključujući osip, urtikariju, anafilaksiju i angioedem	-	Nepoznato*	-
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperglikemija	Često	-	-
	hipoglikemija, porast težine, anoreksija	Manje često	-	-
	smanjen apetit	-	Manje često	-
Psihijatrijski poremećaji	noćne more, nesanica	Manje često	-	-
	depresija	-	Nepoznato*	-
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	Često	-	Često
	omaglica	Manje često	Nepoznato*	-
	hipoestezijska, disgeuzijska, amnezija	Manje često	-	-
	parestezija	Manje često	Nepoznato*	Manje često
	periferna neuropatija	Rijetko	-	-
	miastenija gravis	Nepoznato	-	-
Poremećaji oka	zamagljen vid	Manje često	-	-
	poremećaj vida	Rijetko	-	-
	okularna miastenija	Nepoznato	-	-
Poremećaji uha i labirinta	tinitus	Manje često	-	-
	gubitak sluha	Vrlo rijetko	-	-
Krvožilni poremećaji	navale vrućine, hipertenzija	-	Manje često	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	faringolaringealna bol, epistaksa	Često	-	-
	kašalj	-	Manje često	-
	dispneja	-	Nepoznato*	-
Poremećaji probavnog sustava	flatulencija, proljev	Često	Često	-
	konstipacija	Često	Nepoznato*	-

	mučnina, dispepsija	Često	Manje često	-
	povraćanje, podrigivanje	Manje često	-	-
	pankreatitis	Manje često	Nepoznato*	-
	bol u abdomenu	Manje često	Često	-
	gastroezofagealna refluksna bolest	-	Manje često	-
	suha usta, gastritis	-	-	Manje često
Poremećaji jetre i žuči	hepatitis	Manje često	Nepoznato*	-
	kolestaza	Rijetko	-	-
	zatajenje jetre	Vrlo rijetko	-	-
	kolelitijaza;olecistitis	-	Nepoznato*	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	urtikarija, osip, pruritus	Manje često	-	Manje često
	alopecija	Manje često	-	-
	angioneurotski edem; bulozni dermatitis uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza	Rijetko	-	-
	multiformni eritem	Rijetko	Nepoznato*	-
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija, grčevi mišića	Često	Manje često	-
	oticanje zglobova	Često	-	-
	bol u ekstremitetima, bol u leđima	Često	-	Manje često
	umor mišića	Manje često	-	-
	slabost mišića	Manje često	-	Manje često
	bol u vratu	Manje često	Manje često	-
	mialgija	Često	Nepoznato*	Često
	miozitis, tendinopatija, (ponekad komplicirana rupturom)	Rijetko	-	-
	imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija	Nepoznato	-	-
	miopatija / rabdomioliza / ruptura mišića	Rijetko	Nepoznato*	-
sindrom nalik lupusu	Vrlo rijetko	-	-	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	ginekomastija	Vrlo rijetko	-	-
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	periferni edem	Manje često	-	Manje često
	astenija	Manje često	Nepoznato*	Manje često
	bol u prsnoj koži	Manje često	Manje često	-
	umor	Manje često	Često	-
	malaksalost, pireksija	Manje često	-	-
	bol	-	Manje često	-
Pretrage	abnormalni nalazi pretraga funkcije jetre, povišena kreatin fosfokinaza (CPK) u krvi	Često	-	-
	pozitivan nalaz bijelih krvnih stanica u mokraći	Manje često	-	-
	povišeni ALT i/ili AST	-	Manje često	Često
	povišena kreatin fosfokinaza (CPK) u krvi,	-	Manje često	-

	povišena gamaglutamil-transferaza, abnormalni nalazi pretraga funkcije jetre			
--	------------------------------------------------------------------------------	--	--	--

* Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet (s ili bez statina)

Sljedeći štetni događaji prijavljeni su uz neke statine:

- poremećaj seksualne funkcije
- depresija
- iznimni slučajevi intersticijske bolesti pluća, osobito kod dugotrajne terapije (vidjeti dio 4.4)
- šećerna bolest: učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti čimbenika rizika (glukoza u krvi natašte $\geq 5,6$ mmol/l, indeks tjelesne mase > 30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi)

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja treba primjeniti simptomatske i potporne mjere. Potrebno je napraviti pretrage funkcije jetre i nadzirati razine CPK u serumu.

Ezetimib

U kliničkim ispitivanjima, primjena ezetimiba u dozi od 50 mg na dan u 15 zdravih ispitanika do najviše 14 dana ili 40 mg na dan u 18 bolesnika s primarnom hiperlipidemijom do najviše 56 dana općenito se dobro podnosila. Prijavljeno je nekoliko slučajeva predoziranja; većina nije bila povezana sa štetnim događajima. Prijavljene nuspojave nisu bile ozbiljne. U životinja nije bila opažena toksičnost nakon jednokratne peroralne doze od 5000 mg/kg ezetimiba u štakora i miševa te 3000 mg/kg u pasa.

Atorvastatin

Zbog opsežnog vezanja atorvastatina za proteine plazme, ne očekuje se da će hemodijaliza značajno pojačati klirens atorvastatina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji modificiraju lipide, kombinacije, ATK oznaka: C10BA05

Mehanizam djelovanja

Visoke razine kolesterola u plazmi posljedica su apsorpcije u crijevima i endogene biosinteze. Co-Atorvox sadrži ezetimib i atorvastatin, dva hipolipemika s komplementarnim mehanizmom djelovanja.

Ezetimib

Ezetimib pripada novoj skupini lijekova koji snižavaju vrijednosti lipida tako što selektivno inhibiraju apsorpciju kolesterola i srodnih biljnih sterola u crijevima. Ezetimib je peroralni lijek i ima mehanizam djelovanja po kojem se razlikuje od skupina lijekova za snižavanje kolesterola (npr. statina, sekvestranata žučnih kiselina [smola], derivata fibrinske kiseline i biljnih stanola).

Ciljna molekula ezetimiba je prijenosnik sterola, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), koji je odgovoran za unos kolesterola i fitosterola iz crijeva.

Ezetimib se veže na resice tankog crijeva i inhibira apsorpciju kolesterola, što dovodi do smanjene dopreme kolesterola iz crijeva do jetre; statini smanjuju sintezu kolesterola u jetri tako da ta dva različita mehanizma djelovanja zajedno ostvaruju komplementarni učinak na sniženje kolesterola. U dvotjednom kliničkom ispitivanju u 18 bolesnika s hiperkolesterolemijom, ezetimib je inhibirao apsorpciju kolesterola u crijevima za 54% u usporedbi s placebom.

Proveden je niz nekliničkih ispitivanja kako bi se utvrdila selektivnost ezetimiba za inhibiciju apsorpcije kolesterola. Ezetimib je inhibirao apsorpciju [¹⁴C]- kolesterola, a da pritom nije imao učinak na apsorpciju triglicerida, masnih kiselina, žučnih kiselina, progesterona, etinilestradiola i vitamina A i D topljivih u mastima.

Atorvastatin

S druge strane, atorvastatin je selektivni, kompetitivni inhibitor biosinteze kolesterola u jetri. Inhibira HMG-CoA reduktazu, enzim koji ograničava brzinu pretvorbe 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzima A u mevalonat, prekursor sterola, uključujući kolesterol. Trigliceridi i kolesterol se u jetri ugrađuju u lipoproteine vrlo male gustoće (VLDL), takozvane transportne proteine. Ti se transportni proteini otpuštaju u plazmu i prenose kolesterol u periferna tkiva. Lipoproteini male gustoće (LDL) nastaju iz VLDL-a i prvenstveno se kataboliziraju putem receptora s visokim afinitetom za LDL.

Atorvastatin snižava razine kolesterola u plazmi i koncentracije lipoproteina u serumu inhibicijom biosinteze kolesterola u jetri, te povećava broj jetrenih LDL receptora na staničnoj površini za pojačan unos i katabolizam LDL.

Atorvastatin smanjuje stvaranje LDL i broj LDL čestica. Atorvastatin dovodi do jakog i trajnog povećanja aktivnosti LDL receptora zajedno s korisnom promjenom kvalitete cirkulirajućih LDL čestica. Atorvastatin je učinkovit u snižavanju LDL-kolesterola u bolesnika s homozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, populacije koja obično nije odgovarala na hipolipemike.

U jednom ispitivanju odgovora na dozu pokazalo se da je atorvastatin smanjio koncentracije ukupnog kolesterola (30% - 46%), LDL-kolesterola (41% - 61%), apolipoproteina B (34% - 50%) i triglicerida (14% - 33%) dok je istodobno proizveo različita povećanja HDL-kolesterola i apolipoproteina A1. Ti su rezultati sukladni u bolesnika s heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom, poligenskim oblicima hiperkolesterolemije, te mješovitom hiperlipidemijom, uključujući bolesnike sa šećernom bolešću neovisnom o inzulinu.

Kombinacija lijekova stoga snižava povišene razine ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola, apolipoproteina B (Apo B), triglicerida i ne-HDL kolesterola te podiže razinu HDL kolesterola putem dvostruke inhibicije apsorpcije i sinteze kolesterola.

Klinička djelotvornost

Primarna hiperkolesterolemija

U multicentričnom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju ukupno 148 muškaraca i žena s primarnom hiperkolesterolemijom i koronarnom bolesti srca (KBS) randomizirano je u skupine koje su 6 tjedana primale ili 10 mg ezetimiba (EZE) i 10 mg atorvastatina (ATV) (EZE + ATV; n=72) ili placebo/10 mg atorvastatina (ATV; n = 76). Varijabla primarne djelotvornosti bio je postotak srednje vrijednosti promjene LDL-kolesterola od početnih vrijednosti do krajnje točke ispitivanja. Nakon 6 tjedana, kombinacija ezetimiba i atorvastatina rezultirala je značajno većom prilagođenom srednjom vrijednosti promjene u odnosu na početne vrijednosti LDL-kolesterola u usporedbi s atorvastatinom kao monoterapijom (-50,5% u odnosu na -36,5%; p < 0,0001), jednako dodatnom sniženju od 14,1% (interval pouzdanosti 95% -17,90, -10,19) razine LDL-kolesterola. Značajno veći postotak bolesnika koji su uzimali kombinaciju ezetimiba i atorvastatina postigli su novu ciljnu razinu LDL-kolesterola

prema smjernicama *Joint British Societies* (JBS 2) od $< 2\text{mmol/L}$ (62% u odnosu na 12% samo uz atorvastatin; $p < 0,0001$) i minimalni terapijski standard prema JBS 2 od $< 3\text{ mmol/L}$ (93 % u odnosu na 79 % samo uz atorvastatin). Bolesnici koji su primali kombinaciju ezetimiba i atorvastatina imali su 12 puta veću vjerojatnost da će postići ciljne razine LDL-kolesterola (omjer vjerojatnosti 12,1; interval pouzdanosti 95% 5,8, 25,1; $p < 0,0001$) u usporedbi s bolesnicima koji su primali atorvastatin kao monoterapiju.

U meta-analizi liječenja kombinacijskom terapijom ezetimiba i atorvastatina i atorvastatina kao monoterapijom analizirano je 17 randomiziranih ispitivanja paralelnih skupina (11 objavljenih) u kojima je sudjelovalo 5206 ispitanika. Sva randomizirana kontrolirana ispitivanja trajala su dulje od 4 tjedna. Sva su ispitivanja bila randomizirana, s paralelnim skupinama, dok ih je 9 bilo dvostruko slijepo. U ispitivanjima su sudjelovali bolesnici s razinom LDL-kolesterola $> 70\text{ mg/dL}$ (s visokim rizikom od koronarne bolesti srca) ili s hiperkolesterolemijom. U 17 ispitivanja ispitivana je promjena razine LDL-kolesterola, HDL-kolesterola i ukupnog kolesterola, dok je u 15 ispitivanja bilježene promjene razine triglicerida. Obuhvaćene su i četiri doze usporedbe: kombinacijska terapija ezetimibom (10 mg) i atorvastatinom (10 mg) (E10 + A10) u usporedbi s atorvastatinom (20 mg) kao monoterapijom (A20); E10 + A10 u usporedbi s A10; E10 + A20 u usporedbi s A40; E10 + A40 u usporedbi s A80. U odnosu na atorvastatin u monoterapiji, ukupna djelotvornost kombinacije ezetimiba i atorvastatina u pogledu snižavanja razine LDL-kolesterola (MD = $-15,38$, interval pouzdanosti 95%: $-16,17$ do $-14,60$; I2 = 26,2%, $n = 17$ ispitivanja), ukupnog kolesterola (MD = $-9,51$, interval pouzdanosti 95%: $-10,28$ do $-8,74$; I2 = 33,7%, $n = 17$ ispitivanja) i triglicerida (MD = $-6,42$, 95% CI: $-7,78$ to $-5,06$; I2 = 0%, $n = 15$ ispitivanja) te povišenja HDL-kolesterola (MD = 0,95, interval pouzdanosti 95%: 0,34 do 1,57; I2 = 0%, $n = 17$ ispitivanja) bila je značajna. Djelotvornost usporedbe na razinu HDL-kolesterola bila je uglavnom značajna za različite doze. Ukupna djelotvornost kombinacije ezetimiba i atorvastatina na snižavanje razine LDL-kolesterola, ukupnog kolesterola i triglicerida bila je značajno bolja u usporedbi s atorvastatinom kao monoterapijom. Ukupna djelotvornost kombinacijske terapije i skupine E10 + A10/A20 na povišenje razine HDL-kolesterola bila je značajna.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja s lijekom Co-Atorvox u svim podskupinama pedijatrijske populacije.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Pokazalo se da je kombinacijski lijek bioekvivalentan istodobnoj primjeni tableta atorvastatina i ezetimiba u odgovarajućim dozama.

Apsorpcija

Ezetimib

Nakon peroralne primjene, ezetimib se brzo apsorbira i u velikoj mjeri konjugira u farmakološki djelatan fenolni glukuronid (ezetimib-glukuronid). Srednja vrijednost najviše koncentracije ezetimibglukuronida u plazmi (C_{max}) postiže se unutar 1 do 2 sata, a ezetimiba za 4 do 12 sati. Apsolutnu bioraspoloživost ezetimiba nije moguće odrediti, jer se spoj gotovo i ne otapa u vodenim medijima pogodnima za injekciju.

Istodobna primjena hrane (obroci bogati mastima ili nemasni obroci) nisu imali učinak na bioraspoloživost ezetimiba nakon peroralne primjene tableta od 10 mg.

Atorvastatin

Atorvastatin se brzo apsorbira nakon peroralne primjene; najviše koncentracije u plazmi (C_{max}) postižu se unutar 1 do 2 sata. Učinak apsorpcije povećava se proporcionalno dozi atorvastatina. Nakon peroralne primjene, bioraspoloživost filmom obloženih tableta atorvastatina iznosi 95% do 99% u usporedbi s peroralnom otopinom. Apsolutna bioraspoloživost atorvastatina iznosi približno 12%, a sistemska raspoloživost inhibitornog djelovanja na HMG-CoA reduktazu

približno 30%. Mala sistemska raspoloživost pripisuje se predsystemsom klirensu u gastrointestinalnoj sluznici i/ili metabolizmu prvog prolaska kroz jetru.

Distribucija

Ezetimib

Ezetimib je vezan 99,7%, a ezetimib-glukuronid 88 do 92% za proteine plazme u ljudi.

Atorvastatin

Srednja vrijednost volumena distribucije atorvastatina iznosi približno 381 l. Atorvastatin je \geq 98% vezan za proteine plazme.

Biotransformacija

Ezetimib

Ezetimib se metabolizira primarno u tankom crijevu i jetri putem konjugacije s glukuronidom (reakcija faze II) nakon čega se izlučuje putem žuči. Minimalni oksidativni metabolizam (reakcija faze I) opažen je u svih ispitanih vrsta. Ezetimib i ezetimib-glukuronid glavni su spojevi nastali iz lijeka koji su otkriveni u plazmi pri čemu ezetimib čini približno 10% do 20%, a ezetimib-glukuronid 80% do 90% ukupnog lijeka u plazmi. I ezetimib i ezetimib-glukuronid sporo se uklanjaju iz plazme, a dokazano je i njihovo značajno enterohepatičko recikliranje. Poluvijek ezetimiba i ezetimibglukuronida je približno 22 sata.

Atorvastatin

Atorvastatin metabolizira citokrom P450 3A4 do orto- i parahidroksiliranih derivata i različitih produkata beta-oksidacije. Osim drugim putevima, ovi se spojevi dalje metaboliziraju putem glukuronidacije. In vitro, inhibicija HMG-CoA reduktaze orto- i parahidroksiliranim metabolitima jednaka je onoj izazvanoj atorvastatinom. Približno 70% cirkulirajuće inhibitorne aktivnosti na HMG-CoA reduktazu pripisuje se djelatnim metabolitima.

Eliminacija

Ezetimib

Nakon peroralne primjene ^{14}C -ezetimiba (20 mg) u ispitanika, ukupni ezetimib činio je približno 93% ukupne radioaktivnosti u plazmi. Približno se 78% primijenjene radioaktivnosti otkrilo u stolici, a 11% u mokraći tijekom desetodnevnog razdoblja prikupljanja. Nakon 48 sati, nije bilo mjerljivih razina radioaktivnosti u plazmi.

Atorvastatin

Atorvastatin je supstrat jetrenih transportera, polipeptida za prijenos organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina supstrati su OATP1B1. Atorvastatin je također prepoznat kao supstrat efluksnih transportnih P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (BCRP), što može ograničiti crijevnu apsorpciju i klirens atorvastatina putem žuči. Atorvastatin se primarno eliminira putem žuči nakon metabolizma u jetri i/ili izvan nje. Međutim, čini se da atorvastatin ne prolazi značajnu enterohepatičku cirkulaciju. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije atorvastatina iz plazme u ljudi iznosi približno 14 sati. Poluvrijeme inhibicijskog djelovanja na HMG-CoA reduktazu je približno 20 do 30 sati zbog doprinosa djelatnih metabolita.

Pedijatrijska populacija

Ezetimib

Farmakokinetika ezetimiba u djece u dobi od \geq 6 godina slična je onoj u odraslih. Farmakokinetički podaci za pedijatrijsku populaciju u dobi od $<$ 6 godina nisu dostupni. Kliničko iskustvo kod pedijatrijskih i adolescentnih bolesnika uključuje bolesnike s HoFH, HeFH ili sitosterolemijom.

Atorvastatin

U otvorenom ispitivanju u trajanju od 8 tjedana, pedijatrijski bolesnici sa stadijem 1 (n = 15) i stadijem 2 (n = 24) po Tanneru (u dobi od 6 do 17 godina) i heterozigotnom obiteljskom hiperkolesterolemijom te početnom vrijednošću LDL-kolesterola ≥ 4 mmol/l bili su liječeni atorvastatinom od 5 ili 10 mg u obliku tableta za žvakanje ili 10 ili 20 mg u obliku filmom obloženih tableta jedanput na dan. Tjelesna težina bila je jedini značajni prediktor u modelu populacijske farmakokinetike atorvastatina.

Prividni klirens peroralno primijenjenog atorvastatina u pedijatrijskih bolesnika činio se sličan onome u odraslih kad se alometrijski procjenjivao prema tjelesnoj težini. Opažena su sukladna sniženja LDL-kolesterola i triglicerida u rasponu izloženosti atorvastatinu i o-hidroksiatorvastatinu.

Starije osobe

Ezetimib

Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi oko dva su puta više u starijih osoba (u dobi od ≥ 65 godina) nego u mladih (u dobi od 18 do 45 godina). Sniženje LDL-kolesterola i sigurnosni profil u starijih usporedivi su s onima u mlađih ispitanika liječenih ezetimibom.

Atorvastatin

Koncentracije atorvastatina i njegovih djelatnih metabolita u plazmi veće su u zdravih starijih ispitanika nego u mladih odraslih osoba, dok su učinci na lipide usporedivi s onima opaženima u mlađih populacija bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Ezetimib

Nakon jednokratne doze ezetimiba od 10 mg, srednja vrijednost AUC ukupnog ezetimiba bila je povećana približno 1,7 puta u bolesnika s blagom insuficijencijom jetre (Child-Pugh rezultat 5 ili 6) u usporedbi sa zdravim ispitanicima. U ispitivanju višekratnih doza (10 mg na dan) u trajanju od 14 dana u bolesnika s umjerenom insuficijencijom jetre (Child-Pugh rezultat 7 do 9), srednja vrijednost AUC ukupnog ezetimiba bila je povišena približno 4 puta 1. dana i 14. dana u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagom insuficijencijom jetre. Zbog nepoznatih učinaka povećane izloženosti ezetimibu u bolesnika s umjerenom ili teškom insuficijencijom jetre (Child-Pugh rezultat > 9), ezetimib se ne preporučuje u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Atorvastatin

Koncentracije atorvastatina i njegovih djelatnih metabolita u plazmi izrazito su povećane (C_{\max} približno 16 puta, a AUC približno 11 puta) u bolesnika s kroničnom alkoholnom bolešću jetre (Child-Pugh B).

Oštećenje funkcije bubrega

Ezetimib

Nakon jednokratne doze ezetimiba od 10 mg u bolesnika s teškom bolešću bubrega (n=8; srednja vrijednost klirensa kreatinina ≤ 30 ml/min/1,73 m²), srednja vrijednost AUC ukupnog ezetimiba bila je povećana približno 1,5 puta u usporedbi sa zdravim ispitanicima (n=9).

Jedan dodatni bolesnik u ovom ispitivanju (nakon transplantacije bubrega, koji je primao veći broj lijekova, uključujući ciklosporin) imao je 12 puta veću izloženost ukupnom ezetimibu.

Atorvastatin

Bolest bubrega ne utječe na koncentracije atorvastatina i njegovih djelatnih metabolita u plazmi niti na njihove učinke na lipide.

Spol

Ezetimib

Koncentracije ukupnog ezetimiba u plazmi malo su veće (približno 20%) u žena nego u muškaraca. Smanjenje LDL-kolesterola i sigurnosni profil ezetimiba usporedivi su u muškarca i žena liječenih ezetimibom.

Atorvastatin

Koncentracije atorvastatina i njegovih djelatnih metabolita u žena razlikuju se od onih u muškaraca (žene: približno 20% više za C_{max} i približno 10% niže za AUC). Ove razlike nisu imale kliničku značajnost i nisu dovele do klinički značajnih razlika u učincima na lipide između muškaraca i žena.

SLCO1B1 polimorfizam

Atorvastatin

Pri unosu svih inhibitora HMG-CoA reduktaze u jetri, uključujući atorvastatin, sudjeluje OATP1B1 prijenosnik. U bolesnika s SLCO1B1 polimorfizmom postoji rizik od povećane izloženosti atorvastatinu, što može dovesti do povećanog rizika od rabdomiolize (vidjeti dio 4.4). Polimorfizam gena koji kodira OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) povezan je s 2,4 puta većom izloženosti atorvastatinu (AUC) nego u pojedinaca bez te genotipske varijante (c.521TT). U ovih je bolesnika također moguće genetski oštećeno preuzimanje atorvastatina u jetri. Moguće posljedice na djelotvornost nisu poznate.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ezetimib

Ispitivanja kronične toksičnosti ezetimiba na životinjama pokazala su da ne postoje ciljni organi toksičnih učinaka. U pasa liječenih ezetimibom ($\geq 0,03$ mg/kg na dan) tijekom četiri tjedna, koncentracija kolesterola u žuči u žučnom mjehuru bila je povećana 2,5 do 3,5 puta. Međutim, u jednogodišnjem ispitivanju na psima koji su primali doze do 300 mg/kg na dan incidencija kolelitijaze nije bila povećana i nisu bili opaženi drugi hepatobilijarni učinci. Značajnost ovih podataka za ljude nije poznata. Litogeni rizik povezan s terapijskom primjenom ezetimiba ne može se isključiti. Dugotrajna ispitivanja kancerogenosti ezetimiba bila su negativna. Ezetimib nije imao učinka na plodnost mužjaka i ženki štakora i nije se pronašlo da je teratogen u štakora ili kunića, a nije utjecao niti na prenatalni ili postnatalni razvoj. Ezetimib je prelazio placentarnu barijeru u skotnih ženki štakora i kunića koje su dobivale višekratne doze od 1000 mg/kg na dan.

Atorvastatin

Atorvastatin nije bio mutagen niti klastogen u bateriji od 4 *in vitro* testa i 1 *in vivo* testu. Nije se pronašlo da je atorvastatin kancerogen u štakora, ali su se pokazali hepatocelularni adenomi kod mužjaka miša i hepatocelularni karcinom kod ženki miša pri visokim dozama (koje su 6-11 puta povećale AUC_{0-24h} koji se postigne u ljudi pri najvišoj preporučenoj dozi). Dokazi iz eksperimentalnih ispitivanja na životinjama pokazuju da inhibitori HMG-CoA reduktaze mogu utjecati na razvoj embrija i fetusa. U štakora, kunića i pasa, atorvastatin nije imao učinka na plodnost i nije bio teratogen; međutim, fetalna toksičnost bila je opažena kod dozi toksičnih za majku u štakora i kunića. Razvoj mladunčadi štakora bio je usporen, a postnatalno preživljenje smanjeno tijekom izloženosti skotnih ženki visokim dozama atorvastatina. Kod štakora je dokazan placentarni prijenos. Koncentracije atorvastatina u plazmi štakora slične su onima u mlijeku. Nije poznato izlučuju li se atorvastatin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko kod ljudi.

Istodobna primjena ezetimiba i statina

U ispitivanjima istodobne primjene ezetimiba i statina, opaženi toksični učinci bili su u biti oni koji se tipično povezuju sa statinima. Neki od toksičnih učinaka bili su izraženiji od onih opaženih tijekom liječenja samo statinima. To se pripisuje farmakokinetičkim i/ili farmakodinamičkim interakcijama nakon istodobne primjene terapije. U kliničkim ispitivanjima nisu uočene ovakve interakcije. Kod štakora je miopatija uočena tek nakon njihova izlaganja dozama koje su bile nekoliko puta više od terapijske doze za ljude (približno 20 puta više od razine AUC za statine i 500 do 2000 puta više od razine AUC za aktivne metabolite). U nizu *in vivo* i *in vitro* ispitivanja, ezetimib primijenjen istodobno s nekim od statina nije pokazao

genotoksični potencijal. Istodobna primjena ezetimiba i statina nije bila teratogena kod štakora. Kod skotnih zečica opažen je manji broj skeletnih deformiteta (spojeni torakalni i kaudalni kralješci, smanjeni broj kaudalnih kralježaka). Primjena ezetimiba istodobno s lovastatinom dovela je do smrtonosnih učinaka za embrij.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična 101 (E460)
manitol (E 421)
kalcijev karbonat (E170)
karmeloza natrij, umrežena (E468)
hidroksipropilceluloza (E463)
polisorbat 80 (E433)
željezov oksid, žuti (E172)
magnezijev stearat
povidon K29/32 (E1201)
natrijev laurilsulfat (E487)

Ovojnica tablete

Co-Atorvox 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg:

laktoza hidrat
hipromeloza 2910 (E464)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 4000 (E1521)

Co-Atorvox 10 mg/80 mg:

hipromeloza 2910 (E464)
titanijev dioksid (E171)
talk (E553b)
makrogol 400 (E1521)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/Al/PVC//Al blisteri i perforirani blisteri s jediničnom dozom, pakirani u kartonske kutije.

Co-Atorvox 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg filmom obložene tablete:

Veličine pakiranja od 10, 10 x 1, 14, 14 x 1, 15, 15 x 1, 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 56, 56 x 1, 60, 60 x 1, 84, 84 x 1, 90, 90 x 1, 100 i 100 x 1 filmom obloženih tableta.

Co-Atorvox 10 mg/ 80 mg filmom obložene tablete:

Veličine pakiranja od 10, 10 x 1, 14, 14 x 1, 15, 15 x 1, 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 56, 56 x 1, 60, 60 x 1, 84, 84 x 1, 90, 90 x 1, 100 i 100 x 1 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 90 (2 pakiranja od 45), 90 x 1 (2 pakiranja od 45 x 1), 100 (2 pakiranja od 50), 100 x 1 (2 pakiranja od 50 x 1) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Co-Atorvox 10 mg/10 mg filmom obložene tablete: HR-H-203756274
Co-Atorvox 10 mg/20 mg filmom obložene tablete: HR-H-322346306
Co-Atorvox 10 mg/40 mg filmom obložene tablete: HR-H-632506677
Co-Atorvox 10 mg/80 mg filmom obložene tablete: HR-H-022134412

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

09. lipnja 2021. /-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

14.03.2023.