PËRMBLEDHJE E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Co-Atoris® 10 mg/10 mg film-tableta të mbështjellura
Co-Atoris® 10 mg/20 mg film-tableta të mbështjellura
Co-Atoris® 10 mg/40 mg film-tableta të mbështjellura
Co-Atoris® 10 mg/80 mg film-tableta të mbështjellura

2. PËRBËRJA KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE

10 mg/10 mg: Çdo film-tabletë e mbështjellur përmban 10 mg ezetimib dhe atorvastatinë kalcium trihidrat, ekuivalent me 10 mg atorvastatinë.
10 mg/20 mg: Çdo film-tabletë e mbështjellur përmban 10 mg ezetimib dhe atorvastatinë kalcium trihidrat, ekuivalent me 20 mg atorvastatinë.
10 mg/40 mg: Çdo film-tabletë e mbështjellur përmban 10 mg ezetimib dhe atorvastatinë kalcium trihidrat, ekuivalent me 40 mg atorvastatinë.
10 mg/80 mg: Çdo film-tabletë e mbështjellur përmban 10 mg ezetimib dhe atorvastatinë kalcium trihidrat, ekuivalent me 80 mg atorvastatinë.

Ekscipienti me efekt të njohur
Çdo 10 mg/10 mg film-tabletë e mbështjellur përmban 25 mg laktozë (si monohidrat).
Çdo 10 mg/20 mg film-tabletë e mbështjellur përmban 51 mg laktozë (si monohidrat).
Çdo 10 mg/40 mg film-tabletë e mbështjellur përmban 102 mg laktozë (si monohidrat).
Çdo 10 mg/80 mg film-tabletë e mbështjellur përmban 203 mg laktozë (si monohidrat).

Për listën e plotë të ekscipientëve, shih seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Film-tableta të mbështjellura.

10 mg/10 mg: Film-tableta të mbështjellura me ngjyrë të verdhë të çelët, ovale, bikonvekse, e shënuar me shkronjën A1 në njërën anë të tabletës. Dimensioni i tabletës: rreth 13 mm x 6 mm.

10 mg/20 mg: Film-tableta të mbështjellura me ngjyrë portokalli të çelët, bikonvekse, me formë të kapsulës, e shënuar me shkronjën A2 në njërën anë të tabletës. Dimensioni i tabletës: rreth 14 mm x 6 mm.

10 mg/40 mg: Film-tableta të mbështjellura me ngjyrë roze të çelët, ovale, bikonvekse, e shënuar me shkronjën A4 në njërën anë të tabletës. Dimensioni i tabletës: rreth 17 mm x 8 mm.

10 mg/80 mg: Film-tableta të mbështjellura me ngjyrë vjollce të çelët, ovale, bikonvekse, e shënuar me shkronjën A8 në njërën anë të tabletës. Dimensioni i tabletës: rreth 19 mm x 9 mm.

4. VETITË KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Parandalimi i ngjarjeve kardiovaskulare

Co-Atoris indikohet për reduktimin e rrezikut të ngjarjeve kardiovaskulare (shih seksionin 5.1) në pacientët me sëmundje koronare të zemrës (CHD) dhe me histori të sindromës koronare akute (ACS), qoftë të trajtuar më parë me statinë apo jo.

Hiperkolesterolemia
Co-Atoris indikohet si terapi shtesë krahas dietës, për përdorim në të rriturit me hiperkolesterolemi primare (heterozigote familjare dhe jo-familjare) ose hiperlipidemi të përzier, ku përdorimi i një produkti të kombinuar është i përshtatshëm.

- pacientët që nuk kontrollohen në mënyrë të përshtatshme vetëm me statina
- pacientët që veçse janë trajtuar me statina dhe ezetimib

Hiperkolesterolemia Familjare Homozigote (HoFH)
Co-Atoris indikohet si terapi shtesë ndaj dietës për përdorim në të rriturit me HoFH. Pacientët mund të marrin edhe trajtime shtesë (p.sh. aferezë të lipoproteinës me dendësi të ulët [LDL]).

4.2 Dozimi dhe mënyra e administrimit

Dozimi

Hiperkolesterolemia dhe/ose Sëmundja Koronare e Zemrës (me Histori të ACS)
Pacienti duhet të jetë në dietë adekuate për zvogëlim të lipideve dhe duhet ta vazhdojë dieten gjatë trajtimit me Co-Atoris.

Rangu i dozës së Co-Atoris është nga 10 mg/10 mg/ditë deri në 10 mg/80 mg/ditë. Doza e rëndomtë është 10 mg/10 mg një herë në ditë. Niveli i kolesterolit me lipoproteinë me dendësi të ulët (LDL-C) të pacientit, statusi i rrezikut të sëmundjes koronare të zemrës dhe reagimi ndaj terapisë aktuale për reduktimin e kolesterolit, duhet të merren merren parasysh gjatë nisjes së terapisë ose gjatë prështatjes së dozës.

Doza e Co-Atoris duhet të individualizohet bazuar në efikasitetin e njohur të dozave të ndryshme të Co-Atoris (shih seksionin 5.1, Tabelën 4) dhe reagimin ndaj terapisë aktuale për uljen e kolesterolit. Përshtatja e dozës duhet të bëhet në intervale 4 javore apo edhe më shumë.

Hiperkolesterolemia familjare homozigote
Doza e Co-Atoris te pacientët me hipoglicemi homozigote është 10 mg/10 mg deri në 10 mg/80 mg në ditë. Në këta pacientë, Co-Atoris mund të përdoret krahas trajtimeve tjera (p.sh. LDL afereza) apo nëse trajtimet e tilla nuk janë në dispozicion.

Bashkadministrimi me barnat tjera
Dozimi i Co-Atoris duhet të bëhet ose ≥ 2 orë para ose ≥ 4 orë pas administrimit të një sekuestranti të acidit biliar.
Në pacientët që marrin agjentë antiviralë të hepatitit C, elbasvir/grazoprevir, njëkohësisht me Co-Atoris, doza e Co-Atoris nuk duhet të jeë më e madhe se 10 mg/20 mg/ditë (shih seksionet 4.4 dhe 4.5).

Të moshuarit
Nuk kërkohet përshtatja e dozës në pacientët e moshuar (shih seksionin 5.2).

Popullata pediatrike
Nuk është vërtetuar siguria dhe efikasiteti i Co-Atoris në fëmijët (shih seksionin 5.2). Nuk ka të dhëna në dispozicion.

Dëmtimi hepatik

Co-Atoris duhet të përdoret me kujdes në pacientët me insuficiencë hepatike (shih seksionin 4.4 dhe 5.2).
Co-Atoris kundërindikohet në pacientët me sëmundje aktive të mëlçisë (shih seksionin 4.3).

Dëmtimi renal
Nuk kërkohet përshtatja e dozës në pacientët me dëmtim renal (shih seksionin 5.2).

Mënyra e administrimit

Co-Atoris është për administrim oral. Co-Atoris mund të administrohet si një dozë e vetme në çdo kohë të ditës, me ose pa ushqim. Meqenëse tableta nuk ka vijë ndarëse, ajo duhet të gëlltitet e plotë dhe jo e ndarë.

4.3 Kundërindikacionet

Tejndjeshmëri ndaj substancave aktive apo cilitdo nga ekscipientët e listuar në seksionin 6.1.

Terapia me Co-Atoris, kundërindikohet gjatë shtatzënisë dhe gjatë gjidhënies dhe te gratë e moshës riprodhuese të cilat nuk përdorin metoda kontraceptive adekuate (shih seksionin 4.6)

Co-Atoris kundërindikoeht në pacientët me sëmundje aktive të mëlçisë apo me ngritjen të vazhdueshme të pasqaruar të nivelit të transaminazave në serum që e tejkalojnë 3 herë kufirin e sipërm të normales (ULN)

Co-Atoris kundërindikohet në pacientët e trajtuar me antiviralët e hepatitit C, glecaprevir/pibrentasvir.

4.4 Paralajmërime të veçanta dhe masat paraprake për përdorim

Miopatia/Rabdomioliza
Në përvojën post-marketing me ezetimib, janë raportuar raste të miopatisë dhe rabdomiolizës. Shumica e pacientëve në të cilët është zhvilluar rabdomioliza, kanë qenë duke marrë statina njëkohësisht me ezetimibe. Por, rabdomioliza është raportuar shumë rrallë me terapinë me ezetimib dhe shumë rrallë me shtimin e ezetimibit në agjentët tjerë të njohur të shoqëruar me shtimin e rrezikut të rabdomiolizës.

Co-Atoris përmban atorvastatinë. Atorvastatina ashtu si edhe inhibitorët e tjerë tHMG-CoA reduktazës, në raste të rralla mund të ndikojnë në muskujt skeletor dhe mund të shkaktojnë mialgji, miozit dhe miopati që mund të përparojnë deri në rabdomiolizë, e cila është një gjendje me rrezik për jetë që karakterizohet nga ngritja e dukshme e nivelit të kreatinë fosfokinazës (CPK) (> 10 herë se ULN), mioglonbinemia dhe mioglobinuria që mund të shkaktojnë insuficiencë renale.

Para trajtimit
Co-Atoris duhet të përshkruhet me kujdes në pacientët të cilët kanë faktorë predispozues për rabdomiolizë. Në situatat në vijim, para nisjes së trajtimit me statina duhet të matet niveli i CPK:
- insuficienca renale,
- hipotiroidizmi,
- anamneza personale apo familjare me çrregullime muskulare të trashëguara,
- anamnezë e mëparshme me toksicitetit muskular me statina apo me fibrate,
- anamnezë e mëparshme me sëmundje të mëlçisë dhe/ose nëse merren sasi substanciale të alkoolit,
- në të moshuarit (> 70 vjeç) duhet të sqarohet nevoja e matjeve të tilla në përputhje me praninë e faktorëve predispozues tjerë me rabdomiolizë,
- situatat gjatë të cilave mund të vjen deri te rritja e nivelit në plazmë siç janë ndërveprimet (shih seksionin 4.5) dhe popullatat e veçanta përfshirë edhe nënpopullatat gjenetike (shih seksionin

5.2).

Në situata të tilla duhet të shqyrtohet rreziku i trajtimit në raport me përfitimin e mundshëm si dhe rekomandohet të bëhet monitorimi klinik.
Nëse vlerat e CPK janë të ngritura në mënyrë signifikante (>5 herë mbi ULN), trajtimi nuk duhet të fillojë.

Matja e kreatinë fosfokinazës
Kreatinë fosfokinaza (CPK) nuk duhet të matet pas ushtrimeve të mëdha apo në prani të ndonjë shkaktari alternativ tjetër të rritjes së CPK pasi që mund të vështirësojë interpretimin e rezultatit. Nëse nivelet e CPK janë të ngritura në mënyrë signifikante mbi vlerën kufitare (> 5 herë mbi ULN), niveli duhet të matet sërish pas 5 deri 7 ditëve për të konfirmuar rezultatet.

Gjatë trajtimit
- Nga pacientët duhet të kërkohet që të raportojnë menjëherë dhimbjet e muskujve, ngërçet apo dobësinë muskulare, posaçërisht nëse kanë edhe plogështi dhe ethe ose nëse shenjat dhe simptomat muskulare vazdojnë pas ndërprerjes së Co-Atoris.
- Nëse këto simptoma shfaqen përderisa pacienti është duke marrë Co-Atoris, duhet të matet niveli i CK së tyre. Nëse vërtetohet që këto vlera janë të ngritura në mënyrë signifikante (>5 herë mbi ULN), trajtimi duhet të ndërpritet.
- Nëse simptomat muskulare janë të rënda dhe shkaktojnë parehati të përditshme, madje edhe nëse niveli i CK është ngritur për ≤ 5 herë ULN, duhet të shqyrtohet ndërprerja e trajtimit.
- Nëse simptomat largohen dhe nëse niveli i CK kthehet në normale, atëherë duhet të shqyrtohet rinisja e trajtimit me Co-Atoris apo me ndonjë produkt tjetër që përmban statina, me dozën më të vogël me monitorim nga afër.
- Co-Atoris duhet të ndërpritet nëse ndodhë rritja klinikisht signifikante e nivelit të CK (> 10 herë ULN), apo nëse dyshohet apo diagnostikohet rabdomioliza.
- Ekzistojnë raporte shumë të rralla të miopatisë nekrotizuese imuno-mediere (IMNM) gjatë apo pas trajtimit me disa statina. IMNM klinikisht karakterizohet me dobësi të vazhdueshme të muskujve proksimal dhe ngritje të kreatinë kinazës në serum, e cila vazhdon pavarësisht ndërprerjes së trajtimit me statina.

Për shkak të përmbajtjes së atorvastatinës në Co-Atoris, rreziku i rabdomiolizës rritet atëherë kur atorvastatina administrohet njëkohësisht me disa produkte medicinale që mund të rrisin përqendrimin e atorvastatinës në plazmë siç janë inhibitorët e fuqishëm të CYP3A4 apo të transportit të proteinave (p.sh. ciklosporina, telitromicina, klaritromicina, delavirdina, stiripentoli, ketokonazoli, vorikonazoli, itrakonazoli, posakonazoli, letermoviri dhe inhibitorët e HIV proteazës përfshirë edhe ritonavirin, lopinavirin, atazanavirin, indinavirin, darunavirin etj.). Rreziku i miopatisë poashtu mund të rritet gjatë përdorimit të njëkohshëm me gemfibrozil dhe derivate tjera të acidit fibrik, antiviral për trajtimin e hepatitit C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), eritromicinë ose niacinë. Nëse është e mundshme, duhet të shqyrtohet mundësia e terapive alternative (jo ndërvepruese) në vend të këtyre produkteve medicinale (shih seksionin 4.8).

Në rastet në të cilat administrimi i këtyre produkteve medicinale me Co-Atoris është i pashmangshëm, duhet të shqyrtohet me kujdes përfitimi dhe rreziku i trajtimit të njëkohshëm. Atëherë kur pacientët janë duke marrë produkte medicinale që e rrisin përqendrimin e atorvastatinës në plazmë, rekomandohet dozë maksimale më e vogël e Co-Atoris. Përveç kësaj, në rast të inhibitorëve të fuqishëm të CYP3A4, duhet të shqyrtohet dozë fillestare më e vogël e Co-Atoris dhe rekomandohet të bëhet monitorimi i duhur klinike i këtyre pacientëve (shih seksionin 4.5).

Atorvastatina nuk duhet të bashkadministrohet me formulimet sistemike me acid fusidik ose brenda 7 ditëve të ndërprerjes së trajtimit me acid fusidik. Te pacientët kur përdorimi i acidit fusidik konsiderohet thelbësor, trajtimi me statina duhet të ndërpritet përgjatë kohëzgjatjes së trajtimit me acid fusidik.

Ekzistojnë raporte të rabdomiolizës (përfshirë disa fatalitete) në pacientët që kanë marrë acid fusidik dhe statina në kombinim (shih seksionin 4.5). Pacientët duhet të këshillohen që të kërkojnë menjëherë këshillë mjekësore nëse ata përjetojnë ndonjë simptomë të dobësisë muskulare, dhimbje ose rëndesë.

Terapia me statina duhet të rifillojë shtatë ditë pas dozës së fundit të acidit fusidik.

Në rrethana të jashtëzakonshme, kur është i nevojshëm përdorimi i zgjatur i acidit fusidik, p.sh. për trajtimin e infeksioneve të rënda, nevoja për bashkadministrimin e Co-Atoris dhe acidit fusidik duhet të konsiderohet vetëm për secilin rast në veçanti dhe nën mbikëqyrje mjekësore nga afër.

Daptomicina
Raste tëe miopatisë dhe/ose rabdomiolizës janë raportuar me inhibitorët e HMG-CoA reduktazës (p.sh. atorvastatina dhe ezetimibi/atorvastatina) të bashkadministruara me daptomicinën. Duhet pasur kujdes gjatë përshkrimit të inhibitorëve të HMG-CoA reduktazës me daptomicinë, pasi që të dy agjentët mund të shkaktojnë miopati dhe/ose rabdomiolizë kur jepen vetëm. Duhet të merret parasysh ndërprerja e përkohshme e Co-Atoris tek pacientët që marrin daptomicinë, përveç nëse përfitimet e administrimit të njëkohshëm tejkalojnë rrezikun. Konsultohuni me informacionin e përshkrimit të daptomicinës për të marrë më shumë informacion rreth këtij ndërveprimi të mundshëm me inhibitorët e HMG-CoA reduktazës (p.sh. atorvastatinë dhe ezetimib/atorvastatinë) dhe për udhëzime të mëtejshme në lidhje me monitorimin (Shih seksionin 4.5).

Myasthenia gravis ose miastenia e syrit
Në disa raste, është raportuar që statinat shkaktojnë de novo ose përkeqësojnë myasthenia gravis ose miasteninë okulare ekzistuese (shih seksionin 4.8). Co-Atoris duhet të ndërpritet në rast të përkeqësimit të simptomave. Janë raportuar përsëritje kur është (ri-)administruar e njëjta statinë ose ndonjë statinë tjetër.

Enzimat e mëlçisë
Në hulumtimet e kontrolluara të bashkadministrimit te pacientët të cilët kanë marrë ezetimib me atorvastatin, janë vërejtur ngritjet pasuese të transaminazave (≥ 3 herë herë mbi kufirin e sipërm të normales (ULN)) (shih seksionin 4.8).

Para nisjes së trajtimit dhe më tej në bazë periodike duhet të bëhen analizat e funksionit të mëlçisë. Pacientëve të cilëve ju shfaqen çfarëdolloj shenja apo simptoma sugjestive për dëmtim të mëlçisë, duhet të ju bëhen analizat e funksionit të mëlçisë. Pacientëve të cilëve ju rritet niveli i transaminazave, duhet të monitorohen deri në largim të abnormalitetit(eve). Nëse rritja e nivelit të transaminazave për 3 herë mbi kufirin e sipërm të normales (ULN) vazhdon, rekomandohet reduktimi i dozës apo ndërprerja e Co-Atoris (shih seksionin 4.8).

Co-Atoris duhet të përdoret me kujdes në pacientët të cilët marrin sasi të tepërta të alkoolit dhe/ose kanë anamnezë me sëmundje të mëlçisë.

Insuficienca hepatike
Për shkak të efekteve të panjohura të rritjes së ekspozimit në ezetimib te pacientët me insuficiencë hepatike mesatare ose të rëndë, Co-Atoris nuk rekomandohet (shih seksionin 5.2).

Fibratet
Siguria dhe efikasiteti i ezetimibit i administruar me fibrate nuk është vërtetuar; prandaj, administrimi i njëkohshëm i Co-Atoris dhe fibrateve nuk rekomandohet (shih seksionin 4.5).

Ciklosporina
Duhet pasur kujdes kur fillohet terapia me Co-Atoris në sfondin e ciklosporinës. Përqendrimet e ciklosporinës duhe të monitorohen në pacientët që marrin Co-Atoris dhe ciklosporinë (shih seksionin

4.5).

Antikoagulantët
Nëse Co-Atoris shtohet ndaj varfarinës, ndonjë antikoagulanti tjetër ose fluinidonit, International Normalised Ratio (INR) duhet të monitorohet në mënyrë të përshtatshme (shih seksionin 4.5).

Parandalimi i sulmit në tru përmes reduktimit agresiv të niveleve të kolesterolit (SPARCL)
Në analizënpost-hoc të nënllojeve të sulmit në tru në pacientët pa sëmundje koronare të zemrës (CHD) të cilës rishtazi kanë pasur sulm në tru apo sulm iskemik kalimtar (TIA), incidenca e sulmit në tru hemorragjik ka qenë më e lartë në pacientët në atorvastatinë 80 mg në krahasim me placebo. Rritja e rrezikut është vërejtur posaçërisht në pacientët që kanë pasur sulm hemorragjik në tru apo infarkt lakunar në fillim të studimit. Për pacientët të cilët më parë kanë pasur sulm hemorragjik në tru apo infarkt lakunar, ekuilibri i rreziqeve dhe përfitimeve nga atorvastatina 80 mg është i paqartë si dhe rreziku potencial i sulmit hemorragjik në tru duhet të shqyrtohet para nisjes së trajtimit (shih seksionin 5.1)

Sëmundja intersticiale e mushkërive
Janë raportuar raste të jashtëzakonshme të sëmundjes intersticiale të mushkërive, posaçërisht gjatë terapisë afatgjatë (shih seksionin 4.8). Vetitë me të cilat paraqitet mund të jenë dispnea, kolla jo produktive dhe përkeqësimi i përgjithshëm i shëndetit (lodhja, humbja e peshës dhe ethet). Nëse dyshohet që pacienti ka sëmundje intersticiale të mushkërive, duhet të ndërpritet terapia me statina.

Diabeti mellitus
Disa të dhëna sugjerojnë që në disa pacientët statinat si klasë, shkaktojnë rritje të glukozës në gjak, janë me rrezik të shtuar nga diabeti në të ardhmen, mund të shkaktojnë hiperglikemi gjatë të cilës është i nevojshëm kujdesi standard për diabet. Sidoqoftë rreziku matet përmes zvogëlimit të rrezikut vaskular me statina, prandaj nuk duhet të jetë arsye për ndërprerjen e trajtimit me statina. Pacientët e rrezikuar (glukoza në esëll 5,6 deri 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m^2, trigliceride të rritura, hipertension(duhet të monitorohen si klinikisht apo edhe për nga pikëpamja biokimike në përputhje me udhëzuesit kombëtar.

Ekscipientët
Co-Atoris përmban laktozë. Pacientët me çrregullim të rrallë të trashëguar të intolerancës ndaj galaktozës, deficiencë totale të laktazës apo malabsorbim të glukozë-galaktozës, nuk duhet të marrin këtë produkt medicinal.
Ky produkt medicinal përmban më pak se 1 mmol natrium (23 mg) për dozë, që do të thotë se është "pa natrium".

4.5 Ndërveprimi me produktet medicinale tjera dhe format tjera të ndërveprimit

Mekanizma të shumtë mund të kontribuojnë në ndërveprimet e mundshme me inhibitorët e HMG CoA reduktazës. Barnat ose produktet bimore që i inhibojnë disa enzima të caktuara (p.sh. CYP3A4) dhe/ose rrugë transportuese (p.sh. OATP1B), mund të rrisin përqendrimet plazmatike të atorvastatinës dhe mund të çojnë në një rrezik në rritje të miopatisë/rabdomiolizës.

Konsultohuni me informacionin e përshkrimit të të gjitha barnave të përdorura njëkohësisht për të marrë informacion të mëtejshëm rreth ndërveprimeve të tyre të mundshme me atorvastatinën dhe/ose potencialit për ndryshime të enzimave ose transportuesve dhe përshtatjes së mundshme të dozës dhe regjimeve.

Ndërveprimet farmakodinamike:
Atorvastatina metabolizohet përmes citokromit P450 3A4 (CYP3A4) dhe është substrat i transportuesve hepatike, transportuesve organik anionik, polipeptidit 1B1 (OATP1B1) dhe 1B3 (OATP1B3). Metabolitët e atorvastatinës janë substrate të OATP1B1. Atorvastatina identifikohet edhe si substrat i proteinës 1 rezistente në shumë barna (MDR1) dhe proteinës rezistente në kancerin e gjirit (BCRP), që

mund të kufizojë absorbimin intestinal dhe klirensin biliar të atorvastatinës (shih seksionin 5.2). Administrimi i njëkohshëm i produkteve medicinal të cilat janë inhibitorë të CYP3A4 po të proteinave transportuese mund të shkaktojë rritje të përqendrimit të atorvastatinës në plazmë dhe rritje të rrezikut nga miopatia. Rreziku poashtu mund të shtohet gjatë administrimit të njëkohshëm të Co-Atoris me produkte medicinal tjera të cilat kanë potencial në induktimin e miopatisë, siç janë derivatet e acidit fibrik dhe ezetimibi (shih seksionin 4.4).

Ndërveprimet farmakokinetike
Co-Atoris
Nuk është vërejtur asnjë ndërveprim farmakokinetik klinikisht i rëndësishëm kur ezetimibi është administruar së bashku me atorvastatinën.

Efektet e produkteve medicinale tjera në Co-Atoris

Ezetimibi

Antiacidët: Administrimi i njëkohshëm i antiacideve ka zvogëluar shkallën e absorbimit të ezetimibit por nuk ka pasur efekt në biodisponibilitetin e ezetimibit. Shkalla e zvogëlimit të absorbimit nuk është konsideruar klinikisht signifikante.

Kolestiramina: Administrimi i njëkohshëm i kolestiraminës ka zvogëluar sipërfaqen nën lakore (SNL) mesatare të ezetimibit total (ezetimib + ezetimib glukuronidit) afërsisht për 55%. Reduktimi inkremental i kolesterolit me lipoproteinë me densitet të ulët (LDL-C) për shkak të shtimit të ezetimibit në kolestiraminë, mund të pakësohet përmes këtij ndërveprimi (shih seksionin 4.2).

Ciklosporina: Në një studim me tetë pacientë pas trnsplantimit renal, me klirens të kreatininës prej > 50 ml/min në dozë stabile të ciklosporinës, një dozë e vetme 10 mg ezetimib ka rezultuar në rritje prej 3,5 herë (rangu 2.3 deri 7.9 herë) të SNL mesatare për ezetimibin total në krahasim me popullatën e shëndoshë të kontrollit, të cilët kanë marrë vetëm ezetimib, nga një studim tjetër (n = 17). Në një studim tjetër, pacientët me transplantim renal me insuficiencë renale të rëndë të cilët kanë marrë ciklosporinë dhe produkte medicinale të shumta, kanë demonstruar ekspozim 12 herë më të lartë në ezetimibin total në krahasim me kontrollet e njëkohshme të cilët kanë marrë vetëm ezetimib. Në një studim të kryqëzuar me dy perioda në dymbëdhjetë subjekte të shëndosha, administrimi ditor i 20 mg ezetimib për 8 ditë me një dozë të vetme 100 mg ciklosporin në Ditën 7, ka rezultuar me rritje mesatare prej 15% të SNL të ciklosporinës (rangu 10% zvogëlim deri në 51% rritje) në krahasim me me dozën e vetme 100-mg vetëm ciklosporinë. Nuk është kryer ndonjë studim i kontrolluar rreth efektit të ezetimibit të bashkadministruar në ekspozimin në ciklosporinë te pacientët me transplantim renal. Duhet pasur kujdes kur fillohet terapia me Co-Atoris në sfondin e ciklosporinës. Përqendrimet e ciklosporinës duhe të monitorohen në pacientët që marrin Co-Atoris dhe ciklosporinë (shih seksionin 4.4).

Fibratet: Administrimi i njëkohshëm i fenofibratit ose gemfibrozil, e rritë përqendrimin total të ezetimibit (rreth 1.5-, përkatësisht 1.7-herë). Edhe pse këto rritje nuk konsiderohen klinikisht signifikante, bashkadministrimi i Co-Atoris me fibrate nuk rekomandohet (shih seksionin 4.4).

Atorvastatina

Inhibitorët e CYP3A4: Është dëshmuar që inhibitorët e fuqishëm të CYP3A4 shkaktojnë rritje të dukshme të përqendrimit të atorvastatinës (shih Tabelën 1 dhe informatat specifike më poshtë). Sipas mundësive duhet të shmanget bashkadministrimi i inhibitorëve të fuqishëm të CYP3A4 (p.sh. ciklosporinës, telitromicinës, klaritromicinës, delavirdinës, stiripentolit, ketokonazolit, vorikonazolit, itrakonazolit, posakonazolit, disa antiviralëve të përdorur në trajtimin e HCV (p.sh. elbasviri/grazopreviri), dhe inhibitorët e HIV proteazës përfshirë ritonavirin, lopinavirin, atazanavirin, indinavirin, darunavirin, etj.). Në rastet në të cilat administrimi i këtyre produkteve medicinale me Co-

Atoris është i pashmangshëm, duhet të shqyrtohet dhënia e dozës fillestare dhe maksimale më të vogël të Co-Atoris si dhe rekomandohet të bëhet monitorimi i duhur klinike i pacientit (shih Tabelën 1).

Inhibitorët mesatar të CYP3A4 (p.sh. eritromicina, diltiazemi, verapamili dhe flukonazoli) mund të rrisin përqendrimin e atorvastatinës në plazmë (shih Tabelën 1). Është vërejtur rritje e rrezikut të miopatisë gjatë përdorimit të eritromicinës të kombinuar me statina. Nuk janë kryer studime për vlerësimin e efekteve të amiodaronit apo verapamilit në atorvastatinë. Edhe amiodaroni edhe verapamili njihet që inhibojnë aktivitetin e CYP3A4 dhe bashkadministrimi me Co-Atoris mund të rezultojë me rritje të ekspozimit në atorvastatinë. Prandaj, duhet të shqyrtohet dozë maksimale më e vogël e Co-Atoris si dhe rekomandohet të bëhet monitorimi i duhur klinike i këtyre pacientëve gjatë përdorimit të njëkohshëm të inhibitorëve mesatar të CYP3A4. Rekomandohet të bëhet monitorimi i duhur klinik pas fillimit të marrjes apo pas përshtatjes së dozës së këtij inhibitori.

Inhibitorët e Proteinës Rezistente të Kancerit të Gjirit (BCRP - nga angl. Breast Cancer Resistance Protein) Administrimi i njëkohshëm i produkteve që janë inhibitorë të BCRP (p.sh. elbasviri dhe grazopreviri), mund të çojë në rritje të përqendrimeve plazmatike të atorvastatinës dhe në shtim të rrezikut të miopatisë; prandaj, duhet të merret parasysh përshattja e dozës së atorvastatinës në varësi të dozës së përshkruar. Administrimi i njëkohshëm i elbasvirit dhe grazoprevirit me atorvastatinë, i rritë përqendrimet plazmatike të atorvastatinës 1,9 herë (shih Tabelën 1); prandaj, doza e Co-Atoris nuk duhet të kalojë 10 mg/20 mg në ditë tek pacientët që njëkohëssisht marrin barna me produkte që përmbajnë elbasvir ose grazoprevir (shih seksionet 4.2 dhe 4.4).

Induktuesit e citokromit P450 3A4: Administrimi i njëkohshëm i atorvastatinë me induktues të citokromi P450 3A (p.sh. efavirenzi, rifampicina, bari i Lule Basamit) mund të shkaktoj reduktim të ndryshueshëm të përqendrimit të atorvastatinës në plazmë. Për shkak të mekanizmit të dyfishtë të ndërveprimit të rifampicinës (induktimi i citokromit P450 3A dhe inhibimi i rikapjes së transporterit OATP1B1 të hepatociteve), rekomandohet administrimi i njëkohshëm i Co-Atoris me rifampicinë, pasi që administrimi i vonuar i atorvastatinës pas administrimit të rifampicinës shoqërohet me reduktim signifikant të përqendrimit të atorvastatinës në plazmë. Sidoqoftë, efekti i rifampicinës në përqendrimin e atorvastatinës në hepatocite është i panjohur dhe nëse administrimi i njëkohësisht nuk mund të shmanget, pacientët duhet të monitorohen me kujdes për efikasitet.

Inhibitorët e transportit: Inhibitorët e proteinave transportuese (p.sh. ciklosporina) mund të rrisin ekspozimin sistemik të atorvastatinës (shih Tabelën 1). Efekti i inhibimit të rikapjes hepatike të transportuesve në përqendrimin e atorvastatinës në hepatocite është i panjohur. Nëse administrimi i njëkohshëm nuk mund të shmanget, rekomandohet reduktimi i dozës së Co-Atoris dhe monitorimi klinik i efikasitetit (shih tabelën 1).

Gemfibrozili/derivatet e acidit fibrik: Përdorimi i fibrateve si të vetme ndonjëherë shoqërohet me ngjarje të lidhura me muskujt, përfshirë edhe rabdomiolizën. Rreziku i këtyre ngjarjeve mund të rritet gjatë përdorimit të njëkohshëm të derivateve të acidit fibrik me atorvastatinë.

Ezetimibi: Përdorimi i ezetimibit si të vetëm ndonjëherë shoqërohet me ngjarje të lidhura me muskujt, përfshirë edhe rabdomiolizën. Prandaj, rreziku i këtyre ngjarjeve mund të rritet nga përdorimi i njëkohshëm i ezetimibit me atorvastatinë. Rekomandohet të bëhet monitorimi i duhur klinik i këtyre pacientëve.

Kolestipoli: Përqendrimi i atorvastatinës dhe metabolitëve aktiv të saj në plazmë ka qenë më i vogël (për rreth 25%) atëherë kur kolestipoli është bashkadministruar me atorvastatinë. Mirëpo, efektet lipidike kanë qenë më të larta atëherë kur atorvastatina dhe kolestipoli janë bashkadministruar sesa kur cilido nga produktet medicinal është administruar si i vetëm.

Acidi fusidik: Rreziku nga miopatia, përfshirë rabdomiolizën, mund të rritet nga administrimi i

njëkohshëm i acidit fusidik sistemik me statinat. Mekanizmi i këtij ndërveprimi (qoftë nëse është farmakodinamik ose farmakokinetik apo të dyja bashkë), është ende i panjohur. Ekzistojnë raporte të rabdomiolizës (përfshirë disa fatalitete) në pacientët që e kanë marrë këtë kombinim.
Nëse trajtimi me acid fusidik është i nevojshëm, trajtimi me atorvastatinë duhet të ndërpritet përgjatë kohëzgjatjes së trajtimit me acid fusidik. Shih edhe seksionin 4.4.

Kolhicina: Edhe pse nuk janë kryer studimet e ndërveprimit me atorvastatinë dhe kolhicinë, janë raportuar raste të miopatisë kur atorvastatina është bashkadministruar me kolhicinë dhe duhet pasur kujdes gjatë përshkrimit të atorvastatinës me kolhicinë.

Daptomicina: Rreziku i miopatisë dhe/ose rabdomiolizës mund të shtohet nga administrimi i njëkohshëm i inhibitorëve të HMG-CoA reduktazës dhe daptomicinës. Duhet të merret parasysh ndërprerja e përkohshme e Co-Atoris tek pacientët që marrin daptomicinë, përveç nëse përfitimet e administrimit të njëkohshëm tejkalojnë rrezikun (shih seksionin 4.4).

Bocepreviri: Ekspozimi ndaj atorvastatinës është rritur kur është administruar me boceprevir. Kur nevojitet bashkëadministrimi me Co-Atoris, duhet të merret parasysh fillimi me dozën më të ulët të mundshme të Co-Atoris me titrim deri në efektin klinik të dëshiruar, duke monitoruar sigurinë, pa tejkaluar dozën ditore prej 10 mg/20 mg. Për pacientët të cilët aktualisht janë duke marrë Co-Atoris, doza e Co-Atoris nuk duhet të tejkalojë dozën ditore prej 10 mg/20 mg gjatë bashkadministrimit me boceprevir.

Efektet e Co-Atoris në farmakokinetikën e produkteve medicinale tjera

Ezetimibi

Në studimet paraklinike, është dëshmuar që ezetimibi nuk i indukton enzimat metabolizuese të citokromit P450. Nuk janë vërejtur ndërveprime farmakokinetike klinikisht signifikante ndërmjet ezetimibit dhe barnave të njohura për metabolizëm përmes citokromeve P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, dhe 3A4 ose përmes N-acetiltransferazës.

Antikoagulantët: Administrimi i njëkohshëm i ezetimibit (10 mg një herë në ditë) nuk ka pasur efekt signifikant në biodisponibilitetin e varfarinës dhe kohës së protrombinës në një studim në dymbëdhjetë meshkuj adult të shëndoshë. Por, ekzistojnë raporte post-marketing të rritjes së International Normalised Ratio (INR) te pacientët të cilët kanë marrë ezetimib krahas varfarinës ose fluinidonit. Nëse Co-Atoris shtohet ndaj varfarinës, ndonjë antikoagulanti tjetër ose fluinidonit, INR duhet të monitorohet në mënyrë të përshtatshme (shih seksionin 4.5).

Atorvastatina

Digoksina: Gjatë bashkadministrimit të dozave të shumëfishta të digoksinës me 10 mg atorvastatinë, është rritur përqendrimi i qëndrueshëm i digoksinës në plazmë. Pacientët që marrin digoksinë duhet të monitorohen në mënyrë adekuate.

Kontraceptivët oral: Bashkadministrimi i atorvastatinës me kontraceptiv oral ka dhënë rritje të përqendrimit në plazmë të noretindronit dhe etinil estradiolit.

Varfarina: Në një studim klinike në pacientët që kanë marrë terapi kronike me varfarinë, bashkadministrimi i 80 mg atorvastatinë në ditë me varfarinë ka shkaktuar rënie të vogël për rreth 1.7 sekonda të kohës së protrombinës gjatë ditëve të para të dozimit e cila është rikthyer në normale brenda 15 ditëve të trajtimit me atorvastatinë. Edhe pse janë raportuar vetëm raste shumë të rralla të ndërveprimeve antikoagulante klinikisht signifikante, koha e protrombinës duhet të matet para nisjes së Co-Atoris në pacientët që marrin antikoagulantë kumarinik dhe shpesh në fillim të terapisë për tu

siguruar që të mos shfaqen ndryshime signifikante të kohës së protrombinës. pas vërtetimit të kohës së protrombinës të qëndrueshme, koha e protrombinës mund të monitorohet në intervale që rëndom rekomandohen për pacientët që janë në terapi me antikoagulantë kumarinik. Nëse doza e Co-Atoris ndryshohet apo ndërpritet, duhet të përsëritet e njëjta procedurë. Terapia me atorvastatinë nuk është shoqëruar me gjakderdhje apo ndryshime të kohës së protrombinës në pacientët të cilët nuk kanë marrë antikoagulantë.

Tabela 1. Efektet e produkteve medicinale të bashkadministruara në farmakokinetikën e atorvastatinës

Produktet medicinale të bashkadministruara dhe regjimi dozues	**Atorvastatina**		**Co-Atoris**
	Doza (mg)	**Ndryshimi i SNL[&]**	**Klinik Rekomandimi[#]**
Tipranavir 500 mg BID/ Ritonavir 200 mg BID, 8 ditë (Ditët 14 deri 21)	40 mg në Ditën 1, 10 mg në Ditën 20	↑ 9,4-herë	Në rastet kur është i nevojshëm bashkadministrimi me Co-Atoris, të mos tejkalohen 10 mg/10 mg Co-Atoris në ditë. Rekomandohet të bëhet monitorimi klinik i këtyre pacientëve.
Ciklosporinë 5,2 mg/kg/ditë, dozë e qëndrueshme	10 mg OD për 28 ditë	↑ 8,7-herë	
Lopinavir 400 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 ditë	20 mg OD për 4 ditë	↑ 5,9-herë	Në rastet ku bashkadministrimi me Co-Atoris është i nevojshëm, rekomandohet dozë mbajtëse më e vogël e Co-Atoris. Në rastin e dozave të Co-Atoris më të mëdha se 10 mg/20 mg, rekomandohet të bëhet monitorimi klinik i këtyre pacientëve.
Klaritromicinë 500 mg BID, 9 ditë	80 mg OD për 8 ditë	↑ 4,4-herë	
Sakinavir 400 mg BID/Ritonavir (300 mg BID nga ditët 5-7, e rritur në 400 mg BID në ditën 8), ditët 5-18, 30 min pas dozimit të atorvastatinës	40 mg OD për 4 ditë	↑ 3,9-herë	Në rastet ku bashkadministrimi me Co-Atoris është i nevojshëm, rekomandohet dozë mbajtëse më e vogël e Co-Atoris. Në rastin e dozave të Co-Atoris më të mëdha se 10 mg/40 mg, rekomandohet të bëhet monitorimi klinik i këtyre pacientëve.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 ditë	10 mg OD për 4 ditë	↑ 3,3-herë	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 ditë	40 mg SD	↑ 3,3-herë	

Produktet medicinale të bashkadministruara dhe regjimi dozues	**Atorvastatina**		**Co-Atoris**
	Doza (mg)	**Ndryshimi i SNL[&]**	**Klinik Rekomandimi[#]**
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 ditë	10 mg OD për 4 ditë	↑ 2,5-herë	
Fosamprenavir 1 400 mg BID, 14 ditë	10 mg OD për 4 ditë	↑ 2,3-herë	
Nelfinavir 1 250 mg BID, 14 ditë	10 mg OD për 28 ditë	↑ 1,7-herë^	Nuk ka rekomandime të veçanta.
Lëng grejpfruti, 240 mL OD*	40 mg SD	↑ 37%	Nuk rekomandohet marrja e njëkohshme e sasive të mëdha të lëngut të grejpfrutit me Co-Atoris.
Diltiazem 240 mg OD, 28 ditë	40 mg SD	↑ 51%	Te këta pacientë rekomandohet të bëhet monitorimi i duhur klinik pas fillimit të marrjes apo pas përshtatjes së dozës së diltiazemit.
Eritromicinë 500 mg QID, 7 ditë	10 mg SD	↑ 33%^	Rekomandohet dozë maksimale më e vogël dhe monitorimi klinik i këtyre pacientëve.
Amlodipinë 10 mg, një dozë e vetme	80 mg SD	↑ 18%	Nuk ka rekomandime të veçanta.
Cimetidinë 300 mg QID, 2 javë	10 mg OD për 4 javë	↓ më pak se 1%^	Nuk ka rekomandime të veçanta.
Antacid suspensioni me magnez dhe alumin hidroksid, 30 mL QID, 2 javë	10 mg OD për 4 javë	↓ 35%^	Nuk ka rekomandime të veçanta.
Efavirenz 600 mg OD, 14 ditë	10 mg për 3 ditë	↓ 41%	Nuk ka rekomandime të veçanta.
Rifampicinë 600 mg OD, 7 ditë (i bashkadministruar)	40 mg SD	↑ 30%	Nëse bashkadministrimi nuk mund të shmanget, rekomandohet bashkadministrimi simultant i Co-Atoris me rifampicinë, i përcjellë me monitorim klinike.
Rifampicinë 600 mg OD, 5 ditë (dozat e ndara)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 ditë	40 mg SD	↑ 35%	Nuk rekomandohet.

Produktet medicinale të bashkadministruara dhe regjimi dozues	**Atorvastatina**		**Co-Atoris**
	Doza (mg)	**Ndryshimi i SNL[&]**	**Klinik Rekomandimi[#]**
Fenofibrat 160 mg OD, 7 ditë	40 mg SD	↑ 3%	Nuk rekomandohet.
Boceprevir 800 mg TID, 7 ditë	40 mg SD	↑ 2,3-herë	Rekomandohet dozë fillestare më e vogël dhe monitorimi klinik i këtyre pacientëve. Doza e Co-Atoris nuk duhet të tejkalojë dozën ditore prej 10 mg/20 mg gjatë bashkadministrimit me boceprevir.
Elbasvir 50 mg OD/ Grazoprevir 200 mg OD, 13 ditë	10 mg SD	↑ 1,94-herë	Doza e Co-Atoris nuk duhet të tejkalojë dozën ditore prej 10 mg/20 mg gjatë bashadministrimit me produktet që përmbajnë elbasvir ose grazoprevir.
Glecaprevir 400 mg OD/pibrentasvir 120 mg OD, 7 ditë	10 mg OD për 7 ditë	↑ 8,3-herë	Kundërindikohet bashkadministrimi me produktet që përmbajnë glecaprevir ose pibrentasvir (shih seksionin 4.3).

[&] Të dhënat e shprehura si x-herë paraqesin raportin e thjeshtë ndërmjet bashkadministrimit dhe administrimit vetëm të atorvastatinës (d.m.th. 1 herë = nuk ka ndryshim). Të dhënat e shprehura si ndryshim i % paraqesin dallimin e % në krahasim vetëm me administrimin e atorvastatinës (d.m.th. 0% = nuk ka ndryshim)

[#] Shih seksionet 4.4 dhe 4.5 për signifikancën klinike

***** Përmban një apo më shumë komponente që inhibojnë CYP3A4 dhe mund të rritë përqendrimin e produkteve medicinale në plazmë të cilat metabolizohen përmes CYP3A4. Marrja e një gote 240 ml lëng grejpfruti poashtu ka rezultuar me rritje të SNL për 20,4% për metabolitin aktiv ortohidroksi. Sasitë e mëdha të lëngut të grejpfrutit (mbi 1,2 l në ditë) kanë rritur SNL të atorvastatinës për 2,5 herë dhe SNL e (atorvastatinës dhe metabolitëve) aktiv.

^ Aktiviteti ekuivalent atorvastatinës totale

Rritja indikohet si "↑", zvogëlimi si "↓".

OD = një herë në ditë; SD = një dozë e vetme; BID = dy herë në ditë; TID = tri herë në ditë; QID = katër herë në ditë

Tabela 2. Efekti i atorvastatinës në farmakokinetikën e produkteve medicinale të bashkadministruara

Atorvastatina dhe regjimi dozues	Produktet medicinale të bashkadministruara		Co-Atoris
	Produkti Medicinal (mg)	Ndryshimi i Dozës në SNL[&]	Klinik Rekomandimi

80 mg OD për 10 ditë	Digoksinë 0,25 mg OD, 20 ditë	↑ 15%	Pacientët që marrin digoksinë duhet të monitorohen në mënyrë adekuate.
40 mg OD për 22 ditë	Kontraceptivët oral OD, 2 muaj -noretisteron 1 mg -etinil estradiol 35 mikrogram	 ↑ 28% ↑ 19%	Nuk ka rekomandime të veçanta.
80 mg OD për 15 ditë	* Fenazon, 600 mg SD	↑ 3%	Nuk ka rekomandime të veçanta.
10 mg OD për 4 ditë	Fosamprenavir 1 400 mg BID, 14 ditë	↓ 27%	Nuk ka rekomandime të veçanta.

[&] Të dhënat e shprehura si ndryshim i % paraqesin dallimin e % në krahasim vetëm me administrimin e atorvastatinës (d.m.th. 0% = nuk ka ndryshim)

* Bashkadministrimi i dozave të shumëfishta të atorvastatinës me fenazon ka dhënë efekt të vogël apo të padetektueshëm në klirensin e fenazonit.

Rritja indikohet si "↑", zvogëlimi si "↓".

OD = një herë në ditë; SD = një dozë e vetme; BID = dy herë në ditë

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe gjidhënia

Gratë me potencial riprodhues

Gratë e moshës riprodhuese gjatë trajtimit duhet të përdorin metoda kontraceptive të duhura (shih seksionin 4.3).

Shtatzënia

Ateroskleroza është proces kronik dhe zakonisht ndërprerja gjatë shtatzënisë e barnave që zvogëlojnë nivelin e lipideve duhet të ketë ndikim të vogël në rrezikun afatgjatë që e shoqëron hiperkolesteroleminë primare.

Co-Atoris

Co-Atoris kundërindikohet gjatë shtatzënisë (shih seksionin 4.3). Nuk ka të dhëna klinike në dispozicion rreth përdorimit të Co-Atoris gjatë shtatzënisë. Co-Atoris nuk duhet të përdoret në gratë shtatzëna, ato të cilat planifikojnë të mbesin shtatzënë apo që dyshojnë që mund të jenë shtatzënë. Trajtimi me Co-Atoris duhet të ndërpritet gjatë shtatzënisë apo deri sa të vërtetohet që gruaja nuk është shtatzënë (shih seksionin 4.3).

Bashkëadministrimi i ezetimibit dhe atorvastatinës te minjtë e gjirizit shtatzënë, ka indikuar që kishte një rritje të variacionit skeletor të lidhur me artikullin e testimit "ulje të kockëzimit të sternebrës" në grupin me dozë të lartë ezetimib/atorvastatinë. Kjo mund të jetë e lidhur me rënien e vërejtur të peshës trupore të fetusit. Tek lepujt shtatzënë është vërejtur një incidencë e ulët e deformimeve skeletore (sternebra të bashkuara, vertebra kaudale të bashkuara dhe variacion asimetrik i sternebrave).

Atorvastatina

Nuk është vërtetuar siguria e përdorimit gjatë shtatzënisë Nuk janë kryer studimet klinike të kontrolluara me atorvastatinë në gratë shtatzëna. Janë pranuar raporte t rralla të anomalive kongjenitale pas ekspozimit intrauterin në inhibitorë të HMG-CoA reduktazës. Studimet në kafshë kanë dëshmuar toksicitet në riprodhim (shih seksionin 5.3). Trajtimi maternal me atorvastatinë mund të reduktoj nivelin fetal të mevalonatit i cili është prekursor i biosintezës së kolesterolit.

Ezetimibi
Nuk ka të dhëna klinike në dispozicion rreth përdorimit të ezetimibit gjatë shtatzënisë. Studimet animale rreth përdorimit të ezetimibit në monoterapi, nuk kanë treguar për të dhëna të efekteve të dëmshme direkte ose indirektke në shtatzëni, zhvillimin embriofetal, lindje ose në zhvillimit post-natal (shih seksionin 5.3).

Gjidhënia

Co-Atoris kundërindikohet gjatë gjidhënies. Për shkak të potencialit për reaksione të padëshirueshme serioze, gratë që marrin Co-Atoris nuk duhet ti ushqejnë me gji foshnjat e tyre. Studimet në minjtë e gjirizit kanë treguar që ezetimibi sekretohet në qumësht të gjirit. Te minjtë e gjirizit, përqendrimet e atorvastatinës dhe metabolitëve aktiv të saj janë të ngjashme me atë në qumështin e gjirit. Nuk dihet nëse përbërësit aktiv të Co-Atoris sekretohen në qumështin e nënës së njeriut (shih seksionin 4.3).

Fertiliteti

Nuk janë kryey studime të fertilitetit me Co-Atoris.

Atorvastatina
Në studimet në kafshë atorvastatina nuk ka pasur efekt në fertilitet.

Ezetimibi
Ezetimibi nuk ka pasur efekt në fertilitetin e minjve të gjirizit meshkuj ose femra.

4.7 Efektet në aftësinë për të vozitur dhe përdorë makineritë

Co-Atoris ka ndikim të papërfillshëm në aftësinë për të vozitur dhe përdorë makineritë. Por, gjatë vozitjes apo përdorimit të makinerive, duhet marrë parasysh që gjatë trajtimit mund të paraqitet marramendja.

4.8 Efektet e padëshirueshme

Përmbledhje e profilit të sigurisë
Ezetimib/atorvastatina (ose bashkëadministrimi i ezetimibit dhe atorvastatinës ekuivalent me Ezetimib/atorvastatin) është vlerësuar për siguri, në më shumë se 2400 pacientë në 7 hulumtime klinike.

Lista tabelare e efekteve të padëshirueshme
Reaksionet e padëshirueshme të vërejtura në studimet klinike me Ezetimib/atorvastatinë (ose bashkadministrimit të ezetimibit dhe atorvastatinës, ekuivalent me Ezetimib/atorvastatin) ose ezetimibe ose atorvastatinë ose të raportuara nga përdorimi pas marketingut me Ezetimib/atorvastatin ose ezetimib ose atorvastatinë, janë renditur në Tabelën 3. Këto reaksione janë paraqitur sipas klasës së sistemit të organeve dhe sipas frekuencës. Frekuencat definohen si në vijim: shumë të shpeshta (≥ 1/10); të shpeshta (≥ 1/100, < 1/10); të pazakonshme (≥ 1/1 000, < 1/100); të rralla (≥ 1/10 000, < 1/1 000); shumë të rralla (< 1/10 000); dhe të panjohura (nuk mund të vlerësohen nga të dhënat në dispozicion).

Tabela 3. Efektet e padëshirueshme

Klasa e sistemit të organeve Frekuenca	**Reaksioni i padëshirueshëm**
Infeksionet dhe infestacionet	
Të pazakonshme	influenza

Të panjohura	nazofaringit
Çrregullimet e gjakut dhe sistemit limfatik	
Të panjohura	trombocitopeni
Çrregullime të sistemit imun	
Të panjohura	tejndjeshmëri, përfshirë anafilaksën, angioedemë, rash dhe urtikarie
Çrregullimet metabolike dhe të ushqyerit	
Të panjohura	humbje e oreksit; anoreksi; hiperglikemi; hipoglikemi
Çrregullime psikike	
Të pazakonshme	depresio; pagjumësi; çrregullim i gjumit
Të panjohura	ankthe
Çrregullime të sistemit nervor	
Të pazakonshme	marramendje; disgezi; kokëdhimbje; parestezi
Të panjohura	hipoestez; amnezi; neuropati periferike; miastenia gravis
Çrregullime të syve	
Të panjohura	shikim i turbullt; çrregullim vizual; miastenia okulare
Çrregullime të veshit dhe labirintit	
Të panjohura	tinitus; humbje e dëgjimit
Çrregullime kardiake	
Të pazakonshme	bradikardi e sinusit
Çrregullime vaskulare	
Të pazakonshme	sulme nxehtësie
Të panjohura	hipertension
Çrregullime respiratore, torakale dhe të mediastinumit	
Të pazakonshme	dispne
Të panjohura	kollë; dhimbje faringolaringeale; epistaksë
Çrregullimet gastrointestinale	
Të shpeshta	barkqitje
Të pazakonshme	shqetësim barku; fryrje e barkut; dhimbje barku; dhimbje e poshtme e barkut; dhimbje e sipërme e barkut; kapsllëk; dispepsi; fryrje; jashtëqitje të shpeshta; gastrit; nauze; shqetësim stomaku
Të panjohura	pankreatit; sëmundje e refluksit gastro-ezofageal; eruktacion; vjellje; gojë e thatë
Çrregullime hepatobiliare	
Të panjohura	hepatit; kolelitiazë; kolecistit; kolestazë; dështim hepatik fatal dhe jo-fatal
Çrregullime të lëkurës dhe indit subkutan	
Të pazakonshme	akne, urtikarie
Të panjohura	alopeci; rash i lëkurës; prurit; eritemë multiforme; edemë angioneurotike; dermatit buloz përfshirë eritemën multiforme, sindromën Stevens-Johnson dhe nekrolizën toksike epidermale.
Çrregullime muskulo skeletore dhe të indit lidhor	
Të shpeshta	mialgji

Të pazakonshme	artralgji; dhimbje shpine; lodhje muskulore; spazma muskulore; dobësi muskulore; dhimbje në gjymtyrë
Të panjohura	miopati/rabdomiolizë; rupturë e muskujve; tendinopati, ndonjëherë e komplikuar nga ruptura; dhimbje qafe; ënjtje e kyçeve; miozit; sindromë e ngjashme me lupusin; miopati nekrotizante e ndërmjetësuar nga imuniteti (shih seksionin 4.4)
Çrregullime të sistemit riprodhues dhe të gjinjve	
Të panjohura	gjinekomasti
Çrregullime të përgjithshme dhe të vendit të administrimit	
Të pazakonshme	asteni/lodhje, plogështi, edemë
Të panjohura	dhimbje gjoksi; dhimbje; edemë periferike; pireksi
Hulumtimet	
Të pazakonshme	ALT dhe/ose AST të rritura; fosfataza alkaline e rritur; kreatinë fosfokinaza në gjak (CPK) e rritur; gama-glutamiltransferaza e rritur; enzima hepatike e rritur; testi i funksionit të mëlçisë jonormal; pesha e rritur
Të panjohura	qeliza të bardha të gjakut në urinë

Vlerat laboraatorike
Në hulumtimet klinike të kontrolluara, incidenca e rritjeve klinikisht signifikante të transaminazave në serum
(ALT dhe/ose AST ≥ 3 x ULN, të njëpasnjëshme) ka qenë 0,6% për pacientët e trajtuar me Ezetimibe/atorvastatin. Këto ngritje në përgjithësi kanë qenë asimptomatike, nuk janë shoqëruar me kolestazë dhe janë kthyer spontanisht në vlera fillestare pas ndërprerjes së terapisë (shih seksionin 4.4).

Efektet e padëshirueshme në vijim janë raportuar gjatë administrimit të disa statinave:
- disfunksion seksual
- raste të jashtëzakonshme të sëmundjes intersticiale të mushkërive, posaçërisht gjatë terapisë afatgjatë (shih seksionin 4.4).
- diabeti mellitus: frekuenca varet nga prania apo mungesa e faktorëve të rrezikut (glukoza në gjak në esëll 5,6 mmol/L, BMI >30 kg/m^2, rritja e trigliceridеve, anamnezë me hipertension).

Raportimi i efekteve të padëshirueshme të dyshuara
Raportimi i efekteve të padëshirueshme të dyshuara pas marrjes së autorizimit për marketing është i rëndësishëm. Në këtë mënyrë mundësohet monitorimi i raportit përfitim/rrezik të produktit medicinal. Nga punëtorët shëndetësor kërkohet të raportojnë secilin efekt të padëshirueshëm të dyshuar të këtij produkti medicinal në Agjencinë e Kosovës për Produkte dhe Pajisje Medicinale (AKPPM).

Agjencia e Kosovës për Produkte dhe Pajisje Medicinale
Departamenti i Farmakovigjilencës
Qendra Klinike Universitare
10000 Prishtinë
Republika e Kosovës
E-mail: info@akppm.com
Website: https://akppm.rks-gov.net/

4.9 Mbidozimi

Co-Atoris
Në rast të mbidozimit, duhet të aplikohet masat simptomatike dhe mbështetëse. Duhet të bëhen

analizat e funksionit të mëlçisë dhe duhet të monitorohet niveli i CPK në serum.

Ezetimibi
Në studimet klinike, administrimi i ezetimibit, 50 mg/ditë në 15 subjekte të shëndosha për deri në 14 ditë ose 40 mg/ditë te 18 pacientë me hiperlipidemi primare për deri në 56 ditë, në përgjithësi është toleruar mirë. Janë raportuar disa raste të mbidozimit; shumica nuk janë shoqëruar me përvoja të padëshirueshme. Përjetimet e padëshirueshme të raportuara nuk kanë qenë serioze. Te kafshët, nuk është vërejtur toksicitet pas dozave të vetme orale prej 5 000 mg/kg ezetimib te minjtë e gjirizit dhe minjtë dhe prej 3 000 mg/kg te qentë.

Atorvastatina
Për shkak të lidhjes së madhe të atorvastatinës më proteinat e plazmës, nuk pritet që hemodializa të rritë në mënyrë signifikante klirensin e atorvastatinës.

5. VEÇORITË FARMAKOLOGJIKE

5.1 Veçoritë farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: agjentë modifikues të lipideve, kombinime të agjentëve të ndryshëm modifikues të lipideve, ATC kodi: C10BA05.

Ezetimib/atorvastatina është produkt zvogëlues i nivelit të lipideve që në mënyrë selektive e inhibon absorbimin intestinal të kolesterolit dhe steroleve bimore të lidhura me të si dhe e inhibon sintezën endogjene të kolesterolit.

Mekanizmi i veprimit
Ezetimib/Atorvastatin
Kolesteroli plazmatik derivon nga absorbimni intestinal dhe nga sinteza endogjene. Ezetimibe/atorvastatin përmban ezetimib dhe atorvastatinë, dy përbërës që ulin lipidet me mekanizma veprimi plotësues. Ezetimiba/atorvastatina e zyogëlon kolesterolin total të ngritur (C total), LDL-C, apolipoproteinën B (Apo B), trigliceridet (TG) dhe kolesterolin lipoproteinë me dendësi jo të lartë (jo-HDL-C), dhe e rritë kolesterolin lipoproteinë me dendësi të lartë (HDL-C) përmes inhibimit të dyfishtë të absorbimit dhe sintezës së kolesterolit.

Ezetimibi
Ezetimibi inhibon absorbimin e kolesterolit në zorrë. Ezetimibi është aktiv nga goja dhe ka mekanizëm të veprimit që dallon nga klasat tjera të komponimeve zvogëluese të lipideve (p.sh. statinat, sekuestruesit e acidit të bilës [rrëshirat], derivatet e acidit fibrik dhe stanoret bimore). Caku molekular i ezetimibit është transportuesi i steroleve, Niemann-Pick C1-Like (NPC1L1), që është përgjegjës për kapjen intestinale të kolesterolit dhe fitosteroleve.

Ezetimibi lokalizohet në kufirin e zorrës së hollë dhe e inhibon absorbimin e kolesterolit, duke çuar në zvogëlim të shpërndarjes së kolesterolit intestinal në mëlçi; statinat e reduktojnë sintezën e kolesterolit në mëlçi dhe së bashku këta mekanizmat të ndryshëm japin reduktim komplementar të kolesterolit. Në një studim klinik 2 javor në 18 pacientë hiperkolesterolemik, Ezetimibi ka inhibuar absorbimin intestinal të kolesterolit për 54%, në krahasim me placebon.

Është kryer një seri e studimeve paraklinike për të përcaktuar selektivitetin e ezetimibit për inhibimin e absorbimit të kolesterolit. Ezetimibi ka inhibuar absorbimin e [^{14}C]-kolesterolit pa efekt në absorbimin e triglicerideve, acideve yndyrore, acideve biliare, progesteronit, etinil estradiolit, ose vitaminës A dhe D të tretshme në yndyra.

Atorvastatina
Atorvastatina është inhibitor selektiv, kompetitiv i HMG-CoA reduktazës, enzimës më shkallë të limituar përgjegjëse për konvertimin e 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzimës A në mevalonat, i cili është prekursor i steroleve, përfshirë edhe kolesterolin. Trigliceridet dhe kolesteroli inkorporohen në mëlçi në lipoproteinat me densitet shumë të vogël (VLDL) dhe lirohet në plazmë për tu shpërndarë në indet periferike. Lipoproteinat me densitet të vogël (LDL) formohen nga VLDL dhe katabolizohet kryesisht përmes receptorëve me afinitet të lartë për LDL (LDL receptorëve).

Atorvastatina zvogëlon përqendrimin e kolesterolit dhe lipoproteinës në serum përmes inhibimit të HMG-CoA reduktazës dhe rrjedhimisht biosintezës së kolesterolit në mëlçi si dhe rritë numrin e receptorëve hepatik LDL në sipërfaqen qelizore për rikapje më të madhe dhe katabolizëm të LDL.

Atorvastatina redukton prodhimin dhe numrin e grimcave LDL. Atorvastatina prodhon rritje të thellë dhe të qëndrueshme të aktivitetit të receptorëve LDL bashkë me ndryshimin e dobishëm në kualitetin e grimcave qarkulluese të grimcave LDL. Atorvastatina është efikase në reduktimin e LDL-C në pacientët me hiperkolesterolemi familjare homozigote, popullatë e cila rëndom nuk ka reaguar në produktet medicinale për zvogëlimin e lipideve.

Në një studim të reagimit në dozë, është vërtetuar që atorvastatina zvogëlon përqendrimin e kolesterolit total (30% - 46%), LDL-C (41% - 61%), apolipoproteinës B (34% - 50%) dhe triglicerideve (14% - 33%) përderisa jep rritje të ndryshueshme të HDL-C dhe apolipoproteinës A1. Këto rezultate janë të qëndrueshme në pacientët me hiperkolesterolemi familjare heterozigote, format jo familjare të hiperkolesterolemi dhe hiperlipidemisë mikse, përfshirë pacientët me diabet mellitus të pavarur nga insulina.

Efikasiteti klinik dhe siguria

Në studimet klinike të kontrolluara, ezetimib/atorvastatina ka zvogëluar në mënyrë signifikante kolesterolin total, kolesterolin LDL, apoB dhe TG, dhe ka rritur kolesterolin HDL te pacientët me hiperkolesterolemi.

Hiperkolesterolemia primare
Në një studim, placebo- të kontrolluar, 628 pacientë me hiperlipidemi u randomizuan për të marrë placebo, ezetimib (10 mg), atorvastatinë (10 mg, 20 mg, 40 mg ose 80 mg) ose të bashkadministruar ezetimib dhe atorvastatinë ekuivalente me ezetimib/atorvastatin (10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg dhe 10 mg/80 mg) për deri në 12 javë.

Pacientët të cilët i kanë marrë të gjitha dozat e ezetimibit/atorvastatinës, janë krahasuar me ata që kanë marrë të gjitha dozat e atorvastatinës. Ezetimibi/atorvastatina, ka zvogëluar kolesterolin total, kolesterolin LDL, apo B6, TG dhe kolesterolin jo-HDL, dhe ka rritur kolesterolin HDL ndjeshëm më shumë sesa atorvastatina e vetme. (Shih tabelën 4)

Tabela 4. Përgjigja ndaj Ezetimibit/atorvastatinës te pacientët me hiperlipidemi primare
(% e Ndryshimit Mesatar[a] % Vlera Fillesatre e Patrajtuar[b] në 12 javë)

Trajtimi (Doza Ditore)	**N**	**C totale**	**LDL-C**	**Apo B**	**TG[a]**	**HDL-C**	**jo-HDL-C**
Të dhënat e grumbulluara (Të gjitha dozat e Ezetimib/atorvastatinë)[c]	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Të dhënat e grumbulluara (Të gjitha dozat e atorvastatinës)[c]	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
Ezetimib 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18

Placebo	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
Ezetimib/atorvastatinë me dozë 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
Atorvastatina me dozë							
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] Për trigliceridet, ndryshimi mesatar në përqindje nga niveli bazë
[ut1}b Vlera filelstare - pa bar për uljen e lipideve
[c] Ezetimib/atorvastatina e kombinuar (10 mg/10 mg - 10 mg/80 mg) ka zvogëluar ndjeshëm C-në totale, C-në LDL, Apo B, TG, C-në jo-HDL dhe ka rritur ndjeshëm C-në HDL krahasuar me të gjitha dozat e atorvastatinës të kombinuara (10 mg - 80 mg)

Në një studim të kontrolluar, the Titration of Atorvastatin vs Ezetimibe Add-On to Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia (TEMPO), 184 pacientë, me nivel LDL-C ≥ 2,6 mmol/L dhe ≤ 4,1 mmol/L dhe me rrezik të moderuar të lartë për CHD, ka marrë atorvastatinë 20 mg për të paktën 4 javë para randomizimit. Pacientët të ciltë nuk ka pasur nivel të LDL-C < 2,6 mmol/L, janë randomizuar për të marrë ose ezetimib dhe atorvastatinë të administruar së bashku (ekuivalent me ezetimib/atorvastatinë 10 mg/20 mg) ose atorvastatinë 40 mg për 6 javë.

Ezetimib/atorvastatin 10 mg/20 mg ka qenë dukshëm më efektiv sesa dyfishimi i dozës së atorvastatinës në 40 mg në uljen e mëtejshme të C totale (-20% kundrejt -7%), C LDL (-31% kundrejt -11%), Apo B (-21% ndaj -8%) dhe C jo-HDL (-27% ndaj -10%). Rezultatet për HDL-C dhe TG midis dy grupeve të trajtimit, nuk ishin dukshëm të ndryshme. Gjithashtu, dukshëm më shumë pacientë të cilët kanë marrë ezetimib/atorvastatinë 10 mg/20 mg kanë arritur LDL-C < 2,6 mmol/L, në krahasim me ata që kanë marrë atorvastatinë 40 mg, 84% ndaj 49%.

Në një studim të kontrolluar, studimi The Ezetimibe Plus Atorvastatin vs Atorvastatin Titration in Achieving Lower LDL-C Targets in Hypercholesterolaemic Patients (EZ-PATH), 556 pacientë me rrezik të lartë kardiovaskular me nivel LDL-C ≥ 1,8 mmol/L dhe ≤ 4,1 mmol/L kanë marrë 40 mg atorvastatinë për të paktën 4 javë para randomizimit. Pacientët të ciltë nuk ka pasur nivel të LDL-C < 1,8 mmol/L, janë randomizuar për të marrë ose ezetimib dhe atorvastatinë të administruar së bashku (ekuivalent me ezetimib/atorvastatinë 10 mg/40 mg) ose atorvastatinë 80 mg për 6 javë.

Ezetimib/atorvastatin 10 mg/40 mg ka qenë dukshëm më efektiv sesa dyfishimi i dozës së atorvastatinës në 40 mg në uljen e mëtejshme të C totale (-17% kundrejt -7%), C LDL (-31% kundrejt -11%), Apo B (-18% ndaj -8%), TG (-12% ndaj -6%) dhe C jo-HDL (-23% ndaj -9%). Rezultatet për HDL-C midis dy grupeve të trajtimit, nuk ishin dukshëm të ndryshme. Gjithashtu, dukshëm më shumë pacientë të cilët kanë marrë ezetimib/atorvastatinë 10 mg/40 mg kanë arritur LDL-C < 1,8 mmol/L, në krahasim me ata që kanë marrë atorvastatinë 80 mg, 74% ndaj 32%.

Në një studim 8-javor placebo- të kontrolluar, 308 pacientë me hiperkolesterolemi të cilët kanë qenë duke marrë atorvastatinë dhe që të cilët nuk e kanë arritur objektivin e LDL-C të National Cholesterol Education Program (NCEP) (objektivi i LDL-C bazuar në LDL-C bazë dhe statusin e rrezikut të CHD), janë randomizuar për të marrë ose ezetimib 10 mg ose placebo përveç terapisë së tyre të vazhdueshme me atorvastatinë.

Në mesin e pacientëve që nuk arritën objektivin e LDL-C në fillim (~83%), dukshëm më shumë pacientë

që morën ezetimib të administruar së bashku me atorvastatinë, arritën objektivin e tyre të LDL-C krahasuar me pacientët që morën placebo të administruar së bashku me atorvastatinë, 67% ndaj 19%. Ezetimibi i shtuar në terapinë me atorvastatinë ka zvogëluar LDL-C ndjeshëm më shumë sesa placebo e shtuar në terapinë me atorvastatinë, 25% kundrejt 4%. Ezetimibi i shtuar në terapinë me atorvastatinë, ka zvogëluar gjithashtu ndjeshëm C-në totale, ApoB-në dhe TG-në krahasuar me placebon e shtuar në terapinë me atorvastatinë.

Në një studim të kontrolluar, 12-javor, me 2 faza, 1 539 pacientë me rrezik të lartë kardiovaskular, me nivel LDL-C midis 2,6 dhe 4,1 mmol/L, që merrnin atorvastatinë 10 mg në ditë, u randomizuan për të marrë: atorvastatinë 20 mg, rosuvastatinë 10 mg ose ezetimib/atorvastatinë 10 mg/10 mg. Pas 6 javëve të trajtimit (Faza I), pacientët që merrnin atorvastatinë 20 mg dhe që nuk arritën të arrinin një nivel të LDL-C < 2,6 mmol/L u kaluan në atorvastatinë 40 mg ose ezetimibe/atorvastatinë 10 mg/20 mg për 6 javë (Faza II), dhe pacientë të ngjashëm që merrnin rosuvastatinë 10 mg gjatë Fazës I u kaluan në rosuvastatinë 20 mg ose Ezetimib/atorvastatinë 10 mg/20 mg. Janë treguar uljet e LDL-C dhe krahasimet midis grupit Ezetimib/atorvastatin dhe grupeve të tjera të trajtimit të studiuara
në Tabelën 5.

Tabela 5. Përgjigja ndaj Ezetimib/atorvastatin* te pacientët me rrezik të lartë me nivel të LDL-C Ndërmjet 2,6 dhe 4,1 mmol/L me Atorvastatinë 10 mg në ditë në bazë

Trajtimi	**N**	**Ndryshimi në përqindje nga vlera fillestare†**					
		C totale	LDL-C	Apo B	TG‡	HDL-C	jo-HDL-C
Faza I							
Kalimi nga atorvastatina 10 mg							
Ezetimib/atorvastatinë 10 mg/10 mg	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3
Atorvastatina 20 mg	480	-6,4§	-9,5§	-6,0¶	-3,9	-1,1	-8,1§
Rosuvastatinë 10 mg	939	-7,7§	-13,0§	-6,9#	-1,1	+1,1	-10,6§
Faza II							
Kalimi nga atorvastatina 20 mg							
Ezetimib/atorvastatinë 10 mg/20 mg	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
Atorvastatina 40 mg	124	-3,8Þ	-6,9Þ	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8Þ
kalimi nga rosuvastatinë 10 mg							
Ezetimib/atorvastatinë 10 mg/20 mg	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
Rosuvastatina 20 mg	205	-4,5Þ	-7,5Þ	-4,1Þ	-3,2ß	+0,8	-6,4Þ

***** Ezetimib dhe atorvastatinë të bashkadministruara, ekuivalente me ezetimib/atorvastatinë 10 mg/10 mg ose ezetimib/atorvastatinë 10 mg/20 mg

† Vlerësimet M (bazuar në metodën e Huber; 95% CI dhe vlera p, janë marrë nga përshtatja e një modeli robust të Regresionit, me termat për trajtimin dhe nivelin bazë)

‡ Ndryshimet mesatare gjeometrike në përqindje nga niveli bazë në TG janë llogaritur duke u bazuar në transformimin e kundërt nëpërmjet eksponencimit të mesatareve të katrorëve më të vegjël (LS) të bazuar në model dhe u shprehën si (mesatarja gjeometrike - 1) shumëzuar me 100.

§ p<0,001 ndaj ezetimibit/atorvastatinës 10 mg/10 mg

¶ p<0,01 ndaj ezetimibit/atorvastatinës 10 mg/10 mg
# p<0,05 ndaj ezetimibit/atorvastatinës 10 mg/10 mg
Þ p<0,01 ndaj ezetimibit/atorvastatinës 10 mg/20 mg
ß p<0,05 ndaj ezetimibit/atorvastatinës 10 mg/20 mg

Tabela 5 nuk përmban të dhëna që krahasojnë efektet e ezetimibit/atorvastatinës 10 mg/10 mg ose 10 mg/20 mg me doza më të larta se atorvastatina 40 mg ose rosuvastatina 20 mg.

Në një studim placebo- të kontrolluar, studimi Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol-Lowering (MIRACL), pacientët me sindromë akute koronare (IM pa valë Q ose anginë e paqëndrueshme) u randomizuan për të marrë atorvastatinë 80 mg/ditë (n = 1 538) ose placebo (n = 1 548). Trajtimi ka filluar gjatë fazës akute pas shtrimit në spital dhe ka zgjatur 16 javë. Atorvastatina 80 mg/ditë ka dhënë ulje prej 16% (p = 0,048) të rrezikut të cakut primare të kombinuar: vdekje nga çdo shkak, IM jo-fatal, arrest kardiak i rianimuar ose angina pektoris me dëshmi të iskemisë së miokardit që kërkon shtrim në spital. Kjo ka qenë kryesisht rezultat i reduktimit për 26% të hospitalizimit për angina pectoris me të dhëna të iskemisë së miokardit (p = 0,018).

Co-Atoris përmban atorvastatinë. Në një studim placebo- të kontrolluar, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA), efekti i atorvastatinës 10 mg në sëmundjet koronare të zemrës (CHD) fatale dhe jo-fatale u vlerësua në 10 305 pacientë me hipertension, 40-80 vjeç, me nivele TC ≤ 6,5 mmol/L dhe të paktën tre faktorë rreziku kardiovaskular. Pacientët janë përcjellur me një kohëzgjatje mesatare prej 3,3 viteve. Atorvastatina 10 mg ka zvogëluar ndjeshëm (p < 0,001) rrezikun relativ për: sëmundje koronare të zemrës fatale plus infarkt të miokardit jofatal me 36% (ulje absolute e rrezikut = 1,1%); ngjarjet totale kardiovaskulare dhe procedurat e revaskularizimit me 20% (ulje absolute e rrezikut = 1,9%); dhe ngjarjet totale koronare me 29% (ulje absolute e rrezikut = 1,4%).

Në një studim të kontrolluar me placebo, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), efekti i atorvastatinës 10 mg në caqet përfundimatre të sëmundjes kardiovaskulare (CVD) u vlerësua në 2 838 pacientë, 40-75 vjeç, me diabet të tipit 2, një ose më shumë faktorë rreziku kardiovaskular, LDL ≤4,1 mmol/L dhe TG ≤6,8 mmol/L. Pacientët u ndoqën për një kohëzgjatje mesatare prej 3,9 vitesh. Atorvastatina 10 mg ka zvogëluar ndjeshëm (p < 0,05): shkallën e ngjarjeve të mëdha kardiovaskulare me 37% (ulje absolute e rrezikut = 3,2%); rrezikun e goditjes në tru me 48% (ulje absolute e rrezikut = 1,3%); dhe rrezikun e infarktit të miokardit me 42% (ulje absolute e rrezikut = 1,9%).

Parandalimi i ngjarjeve kardiovaskulare
Në një studim multicentrik, të randomizuar, dyfish të verbër, me kontroll aktiv, të ezetimib/simvastatinës, 18 144 pacientë u regjistruan brenda 10 ditëve nga shtrimi në spital për sindromën koronare akute (ACS; ose infarkt akut i miokardit [MI] ose anginën e paqëndrueshme [UA]). Të gjithë pacientët u randomizuan në një raport 1:1 për të marrë ose ezetimib/simvastatinë 10 mg/40 mg (n = 9 067) ose simvastatinë 40 mg (n = 9 077) dhe janë përcjellë për një mesatare prej 6,0 vitesh.

Pacientët kanë pasur moshë mesatare prej 63,6 viteve; 76% ishin meshkuj, 84% ishin kaukazianë dhe 27% ishin diabetikë. Vlera mesatare e LDL-C në kohën e ngjarjes kualifikuese të studimit ishte 80 mg/dL (2,1 mmol/L) për ata që merrnin terapi për uljen e lipideve (n = 6 390) dhe 101 mg/dL (2,6 mmol/L) për ata që nuk kishin marrë më parë terapi për uljen e lipideve (n = 11 594). Përpara shtrimit në spital për ngjarjen kualifikuese të ACS, 34% e pacientëve ishin në terapi me statina. Pas një viti, mesatarja e LDL-C për pacientët që vazhdonin terapinë ka qenë 53,2 mg/dL (1,4 mmol/L) për grupin ezetimib/simvastatinë dhe 69,9 mg/dL (1,8 mmol/L) për grupin e monoterapisë me simvastatinë.

Caku primar ka qenë një kombinim i vdekjes kardiovaskulare, ngjarjeve të mëdha koronare (MCE; të përcaktuara si infarkt miokardi jo-fatal, anginë e paqëndrueshme e dokumentuar qëka kërkuar shtrim në spital, ose çdo procedurë revaskularizimi koronar që ndodh të paktën 30 ditë pas caktimit të trajtimit të rastësishëm) dhe goditjes në tru jo-fatale. Studimi ka demonstruar që trajtimi me ezetimib/simvastatinë ka dhënë përfitim shtesë në uljen cakut primar të përbërë nga vdekja kardiovaskular, MCE dhe goditjes në tru jo-fatale krahasuar me simvastatinën të vetme (ulje relative e rrezikut prej 6,4%, p = 0,016). Caku kryesor përfundimtar ka ndodhur te 2 572 nga 9 067 pacientë (shkalla 7-vjeçare e Kaplan-Meier [KM] 32,72%) në grupin ezetimib/simvastatin dhe 2 742 nga 9 077 pacientë (shkalla 7-vjeçare e KM 34,67%) në grupin vetëm me simvastatinë. (Shih Figurën 1 dhe Tabelën 6.) Ky përfitim shtesë pritet të jetë i ngjashëm me bashkadministrimin e ezetimibit dhe atorvastatinës. Mortaliteti i përgjithshëm nuk ka ndryshuar në këtë grup me rrezik të lartë.

Ka pasur përfitim të përgjithshëm për të gjitha goditjet në tru; megjithatë, ka pasur rritje të vogël jo të signifikante në goditjen hemorragjike në grupin ezetimib-simvastatinë krahasuar me simvastatinën të vetme. Rreziku i goditjes hemorragjike në tru për ezetimibin e administruar së bashku me statina me fuqi më të lartë në studimet afatgjata të rezultateve nuk është vlerësuar.

Efekti i trajtimit të ezetimib/simvastatinës ishte përgjithësisht në përputhje me rezultatet e përgjithshme në shumë nëngrupe, duke përfshirë seksin, moshën, racën, historinë mjekësore të diabetit mellitus, nivelet bazë të lipideve, terapinë e mëparshme me statina, goditjen në tru dhe hipertensionin.

Figura 1. Efekti i ezetimib/simvastatinës në Cakun Përfundimtar Primar të Përbërë të Vdekjes Kardiovaskulare, Ngjarjes së Madhe Koronare ose Goditjes në Tru jo-fatale

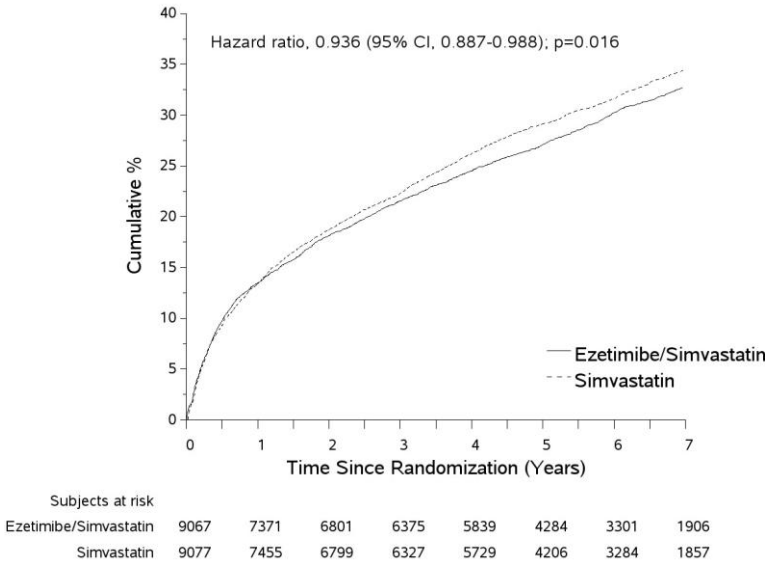


Tabela 6. Ngjarjet Kryesore Kardiovaskulare sipas Grupit të Trajtimit në të Gjithë Pacientët e Randomizuar në IMPROVE-IT

Rezultati	**Ezetimib/Simvastatinë 10 mg/40 mg* (N = 9 067)**		**Simvastatinë 40 mg† (N = 9 077)**		**Raporti Hazard (95% CI)**	**vlera p**
	gj	K-M %‡	n	K-M %‡		
Caku Përfundimtar Primar i Përbërë i Efikasitetit						

(Vdekje KV, Ngjarje të Mëdha Koronare dhe Goditje në Tru jo-fatale)	2 572	32,72%	2 742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Komponentët e Cakut Përfundimtar Primar të Përbërë dhe Caqeve Përfundimtare të Përzgjedhura të Efikasitetit (paraqitjet e para të një ngjarjeje të caktuar në çdo kohë)						
Vdekja kardiovaskulare	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Ngjarje e madhe koronare:						
IM jo fatal	945	12,77%	1 083	14,41%	0,871 (0,798, 0,950)	0,002
Angina e paqëndrueshme që kërkon shtrim në spital	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1,326)	0,618
Rivaskularizimi koronar pas 30 ditëve	1 690	21,84%	1 793	23,36%	0,947 (0,886, 1,012)	0,107
Goditja në tru, jo fatale	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010

***** 6% u titruan në ezetimib/simvastatinë 10 mg/80 mg

† ***** 6% u titruan në ezetimib/simvastatinë 10 mg/80 mg

‡ 27% u titruan në simvastatinë 80 mg

Hiperkolesterolemia Familjare Homozigote (HoFH)

Një studim 12-javor, dyfish i verbër, i randomizuar, është kryer te pacientët me diagnozë klinike dhe/ose gjenotipike të HoFH. Të dhënat u analizuan nga një nëngrup pacientësh (n = 36) që merrnin atorvastatinë 40 mg në fillim. Rritja e dozës së atorvastatinës nga 40 mg në 80 mg (n = 12) ka shkaktuar ulje të LDL-C prej 2% nga vlera fillestare me atorvastatin 40 mg. Ezetimibia dhe atorvastatina të bashkadministruara, ekuivalente me ezetimib/atorvastatinë (10 mg/40 mg dhe 10 mg/80 mg të kombinuara, n = 24), shkaktuan ulje të LDL-C prej 19% nga vlera filelestare me atorvastatinë 40 mg. Tek pacientët të cilët njëkohësisht kanë marrë ezetimib dhe atorvastatinë, ekuivalent me ezetimib/atorvastatinë (10 mg/80 mg, n = 12), u shkaktuar ulje e LDL-C prej 25% nga niveli bazë me atorvastatinë 40 mg.

Pas përfundimit të studimit 12-javor, pacientëve të përshtatshëm (n = 35), të cilët merrnin 40 mg atorvastatinë në fillim, iu caktua një trajtim i përbashkët me ezetimib dhe atorvastatinë ekuivalente me ezetimib/atorvastatinë 10 mg/40 mg për deri në 24 muaj të tjerë. Pas të paktën 4 javësh trajtimi, doza e atorvastatinës ka mundur të dyfishohet në një dozë maksimale prej 80 mg. Në fund të 24 muajve, ezetimib/atorvastatinë (10 mg/40 mg dhe 10 mg/80 mg të kombinuara) ka shkaktuar ulje të LDL-C që ka qenë në përputhje me atë të vërejtur në studimin 12-javor.

Agjencia Evropiane e Barnave ka pezulluar obligimin për dorëzimin e rezultateve të studimeve me Ezetimib/atorvastatinë në të gjitha nëngrupet e popullatës pediatrike në trajtimet e hiperkolesterolemisë dhe hiperlipidemisë mikse (shih seksionin 4.2 për informata rreth përdorimit pediatrik).

5.2 Veçoritë farmakokinetike

Ezetimib/Atorvastatin

Ezetimib/atorvastatina është treguar se është bioekuivalent me bashkadministrimin e dozave përkatëse të tabletave të ezetimibit dhe atorvastatinës.

Absorbimi

Ezetimib/Atorvastatin

Efektet e një shujte me shumë yndyrë në farmakokinetikën e ezetimibit dhe atorvastatinës kur administrohen si tableta ezetimib/atorvastatinë janë të krahasueshme me ato të raportuara për tabletat individuale.

Ezetimibi

Pas administrimit oral, ezetimibi absorbohet shpjetë dhe kryesisht i konjuguar me glukuronidin fenolik farmakologjikisht-aktiv (ezetimib-glukuronidi). Përqendrimet maksimale në plazmë (C_{max}) janë paraqitur brenda 1 deri 2 orëve për ezetimib-glukuronidin dhe 4 deri 12 orë për ezetimibin. Biodisponibiliteti absolut i ezetimibit nuk mund të përcaktohet pasi që komponimi është virtualisht i patretshëm në mjedisin ujor të përshtatshëm për injeksion.

Administrimi i njëkohshëm i ushqimit (ushqimet me sasi të madhe të yndyrave ose pa yndyra) nuk ka pasur efekt në biodisponibilitetin oral të ezetimibit kur administrohet si tabletë 10 mg.

Atorvastatina

Atorvastatina absorbohet shpejtë pas administrimit oral; përqendrimi maksimal në plazmë (C_{maks}) ndodhë brenda 1 deri 2 orëve. Shkalla e absorbimit rritet proporcionalisht me rritjen e dozës. Pas administrimit oral, film-tabletat e mbështjellura atorvastatinë kanë 95% deri 99% biodisponibilitet në krahasim me tretësirën orale. Biodisponibiliteti absolut i atorvastatinës është rreth 12% dhe disponibiliteti sistemik i aktivitetit inhibitor të HMG-CoA reduktazës është rreth 30%. Disponibiliteti i ulët sistemik ai atribuohet klirensit parasistemik në mukozën gastrointestinale dhe/ose metabolizmit first pass në mëlçi.

Distribuimi

Ezetimibi

Ezetimibi dhe ezetimib-glukuronidi janë të lidhur 99,7%, përkatësisht 88 deri 92% për proteinat e plazmës humane.

Atorvastatina

Vëllimi i distribuimit mestar i atorvastatinës është rreth 381 l. Atorvastatina lidhet ≥ 98% me proteinat e plazmës.

Biotransformimi

Ezetimibi

Ezetimibi metabolizohet kryesisht në zorrë të holla dhe në mëlçi përmes konjugimit me glukuronide (reaksioni i fazës II) me ekskretim biliar pasues. Metabolizmi oksidativ minimal (reaksion i fazës I) është vërejtur në të gjitha llojet e vlerësuara. Ezetimibi dhe ezetimib-glukuronidi janë komponimet kryesore të derivuara të barit të detektuara në plazmë, që përbëjnë rreth 10 deri 20% dhe 80 deri 90% të barit total në plazmë. Edhe ezetimibi edhe ezetimib-glukurondi eliminohen ngadalë nga plazma me të dhëna të riciklimit signifikant enterohepatik. Gjysmë-koha për ezetimibin dhe ezetimib-glukuronidin është rreth 22 orë.

Atorvastatina

Atorvastatina metabolizohet kryesisht përmes citokromit P450 3A4 në derivate të orto dhe parahidroksiluara dhe produkte të ndryshme të beta-oksidimit. Pavarësisht nga rrugët tjera, këto produkte metabolizohet më tej përmes glukuronimit. *In vitro*, inhibimi i HMG-CoA reduktazës nga metabolitët e orto dhe parahidroksiluar është ekuivalente me atë të atorvastatinës. Rreth 70% e aktivitetit inhibitor qarkullues të HMG-CoA reduktazës i atribuohet metabolitëve aktiv.

Eliminimi

Ezetimibi

Pas administrimit oral të ^{14}C-ezetimibit (20 mg) te subjektet humane, ezetimibi total është llogaritur të jetë 93% e radioaktivitetit total në plazmë. Rreth 78% dhe 11% e radioaktivitetit të administruar janë rikuperuar në feces, përkatësisht urinë, përgjatë periudhës 10 ditore. Pas 48 orëve, nuk ka pasur nivele të detektueshme të radioaktivitetit në plazmë.

Atorvastatina
Atorvastatin eliminohet fillimisht në bilë e pastaj përmes metabolizmit hepatik dhe/ose ekstrahepatik. Sidoqoftë, produkti medicinal nuk duket që i nënshtrohet riqarkullimit enterohepatik signifikant. Gjysmë koha mesatare e eliminimit në plazmë e atorvastatinës te njerëzit është rreth 14 orë. Gjysmë koha e aktivitetit inhibitor për HMG-CoA reduktazën është përafërsisht 20 deri 30 orë si rezultat i kontributit të metabolitëve aktiv.

Atorvastatina është substrat i transportuesve hepatik, transportuesve organik anionik, polipeptidit 1B1 (OATP1B1) dhe 1B3 (OATP1B3). Metabolitët e atorvastatinës janë substrate të OATP1B1. Atorvastatina identifikohet edhe si substrat i transportuesve efluks, proteinës 1 rezistente në shumë barna (MDR1) dhe proteinës rezistente në kancerin e gjirit (BCRP), që mund të kufizojë absorbimin intestinal dhe klirensin biliar të atorvastatinës.

Popullata pediatrike
Ezetimibi
Farmakokinetika e ezetimibit është e ngjashme ndërmjet fëmijëve ≥6 vjeçare dhe të rriturve. Nuk ka të dhënat farmakokinetike në dispozicion në popullatën pediatrike < 6 vjeç. Përvoja klinike te pacientët pediatrik dhe adoleshentët, përfshijnë pacientët me HoFH, HeFH ose sitosterolemi.

Atorvastatina
Në një studim të hapur, 8 javor, të shkallës Tanner 1 (N = 15) dhe Shkallës Tanner ≥ 2 (N = 24), pacientët pediatrik (mosha 6-17 vjeçare) me hiperkolesterolemi familjare heterozigote dhe me vlerës fillestare LDL-C 4 ≥ mmol/L janë trajtuar me 5 ose 10 mg tabletë përtypëse apo me 10 ose 20 mg film-tabletë të mbështjellur një herë në ditë. Masa trupore ka qenë ndryshorja e vetme në modelin FK të popullatës me atorvastatinë. Klirensi oral i atorvastatinës në subjektet pediatrike ka qenë i ngjashëm me të rriturit gjatë përshkallëzimit sipas masës trupore. Është vërejtur rënie konsistente e LDL-C dhe TC gjatë rangut të ekspozimit në atorvastatinë dhe o-hidroksiatorvastatinë.

Të moshuarit
Ezetimibi
Përqendrimi në plazmë i ezetimibit total janë rreth 2 herë më të larta sesa në të moshuarit (≥65 vjeçar) sesa në të rinjtë (18 deri 45 vjeçar). Reduktimi i LDL-C dhe profili i sigurisë janë të krahasueshme ndërmjet subjekteve të moshuara dhe të reja të trajtuara me ezetimib.

Atorvastatina
Përqendrimet e atorvastatinës dhe metabolitëve aktiv të saj në plazmë janë më të larta në subjektet e shëndoshë të moshuar sesa në të rinjtë përderisa efektet lipidike janë të krahasueshme me ato të vërejtura në popullatën e pacientëve të moshuar.

Dëmtimi hepatik
Ezetimibi
Pas një doze të vetme 10 mg ezetimib, SNL mesatare për ezetimibin total është rritur rreth 1,7 herë të pacientët me insuficiencë hepatike të lehtë (Child Pugh skori 5 ose 6), në krahasim me subjektet e shëndosha. Në një studim 14 ditor të dozës së shumëfishtë (10 mg në ditë) te pacientët me insuficiencë hepatike mesatare (Child Pugh skori 7 deri 9), SNL mesatare për ezetimibin total është rritur rreth 4 herë në Ditën 1 dhe në Ditën 14, në krahasim me subjektet e shëndosha. Nuk është e nevojshme përshtatja e dozës për pacientët me insuficiencë hepatike të lehtë. Për shkak të efekteve të panjohura

të rritjes së ekspozimit në ezetimib te pacientët me insuficiencë hepatike mesatare ose të rëndë (Child Pugh skori >9), Ezetimibi nuk rekomandohet te këta pacientë (shih seksionet 4.2 dhe 4.4).

Atorvastatina
Përqendrimi plazmatik i atorvastatinës apo metabolitëve aktiv të saj rriten dukshëm (C_{max} rreth 16 herë dhe SNL rreth 11-herë) në pacientët me sëmundje alkoolike kronike të mëlçisë (Child-Pugh B).

Dëmtimi renal
Ezetimibi
Pas një doze të vetme prej 10 mg ezetimib te pacientët me sëmundje renale të rëndë (n = 8; CrCl ≤30 ml/min/1,73m^2), SNL mesatare për ezetimibin total është rritur rreth 1,5 herë, në krahasim me subjektet e shëndosha (n = 9).

Një pacient tjetër në këtë studim (pas transplantimit renal dhe pas marrjes së barnave të shumëfishta, përfshirë ciklosporinën) kanë pasur ekspozim 12 herë më të lartë në ezetimib.

Atorvastatina
Sëmundja renale nuk ka pasur ndikim në përqendrimin plazmatik apo në efektet lipidike të atorvastatinës apo metabolitëve aktiv të saj.

Gjinia
Ezetimibi
Përqendrimi i ezetimibit total në plazmë është pak më i lartë (rreth 20%) te gratë sesa tek burrat. Reduktimi i LDL-C dhe profili i sigurisë janë të krahasueshme ndërmjet grave dhe burrave të trajtuar me ezetimib.

Atorvastatina
Përqendrimi i atorvastatinës dhe metabolitëve aktiv të saj dallojnë në mes të femrave dhe meshkujve (femrat: kanë C_{maks} 20% rreth herë më të lartë dhe SNL rreth 10% më të vogël). Këto dallime nuk kanë pasur rëndësi klinike, dhe nuk kanë rezultuar me dallime signifikante në efektin lipidik në mes të meshkujve dhe femrave.

Polimorfizmi SLOC1B1
Atorvastatina
Rikapja hepatike e inhibitorëve të HMG-CoA reduktazës, përfshirë edhe atorvastatinën, përfshinë transportuesin OATP1B1. Në pacientët me polimorfizëm të SLCO1B1, ekziston rreziku i rritjes së ekspozimit në atorvastatinë, që mund të shkaktoj rritje të rrezikut të rabdomiolizës (shih seksionin 4.4). Polimorfizmi në gjenet që dekodojnë OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) shoqërohet me rritje për 2,4 herë të ekspozimit në atorvastatinë (SNL) në krahasim me personat pa këtë ndryshim të gjenotipit (c.521TT). Në këta pacientë është i mundshëm edhe dëmtimi gjenetik i rikapjes hepatike të atorvastatinës. Pasojat e mundshme për efikasitet janë të panjohura.

5.3 Të dhënat paraklinike për sigurinë e barit

Ezetimib/Atorvastatin
Në studimet tre-mujore e bashkadministrimit të ezetimibit me statina në minjtë e gjiriyit dhq qentë, efektet toksike të vërejtura në thelb kanë qenë në mënyrë tipike ato të lidhura me statinat. Gjetjet histopatologjike të ngjashme me statinat kanë qenë të kufizuara në mëlçi. Disa nga efektet toksike kanë qenë më të theksuara sesa ato të vërejtura gjatë trajtimit vetëm me statina. Kjo i atribuohet ndërveprimeve farmakokinetike dhe/ose farmakodinamike te terapia pas bashkadministrimit.

Bashkëadministrimi i ezetimibit dhe atorvastatinës te minjtë e gjirizit shtatzënë, ka indikuar që kishte një rritje të variacionit skeletor të lidhur me artikullin e testimit "ulje të kockëzimit të sternebrës" në

grupin me dozë të lartë (1 000/108,6 mg/kg) ezetimib/atorvastatinë. Kjo mund të jetë e lidhur me rënien e vërejtur të peshës trupore të fetusit. Tek lepujt shtatzënë është vërejtur një incidencë e ulët e deformimeve skeletore (sternebra të bashkuara, vertebra kaudale të bashkuara dhe variacion asimetrik i sternebrave).

Në seritë e analizave *in vivo* dhe *in vitro*, ezetimibi i administruar i vetëm ose i bashkadministruar me atorvastatinë, nuk ka shfaqur potencial gjenotoksik.

Ezetimibi
Studimet animale rreth toksicitetit kronik të ezetimibit nuk kanë identifikuar organe caku për efektet toksike. Te qentë e trajtuar për katër javë me ezetimib (≥ 0,03 mg/kg/ditë), përqendrimi i kolesterolit në bilën cistike është rritur për faktorin prej 2,5 deri në 3,5. Por, në një studim një vjeçar te qentë, dozat e administruara deri në 300 mg/kg/ditë, nuk e kanë rritur incidencën e kolelitiazës ose nuk janë vërejtur efekte tjera heçatobiliare. Signifikanca e këtyre të dhënave për njerëzit është e panjohur. Nuk mund të përjashtohet rreziku litogjenik i lidhur me përdorimin terapeutik të ezetimibit.

Analizat afatgjata të karcinogjenitetit të ezetimibit kanë qenë negative.

Ezetimibi nuk ka pasur efekt në fertilitetin e minjve të gjirizit meshkuj ose femra, e as nuk është vërejtur si teratogjen te minjtë e gjirizit ose lepujt, dhe nuk ka ndikuar në zhvillimin prenatal dhe postnatal. Ezetimibi ka kaluar barrierën placentare te minjtë e gjirizit dhe lepujt shtatzëna të cilëve ju janë administruar doza prej 1 000 mg/kg/ditë.

Atorvastatina
Atorvastatina ka qenë negative sa i përket potencialit mutagjenik dhe klastogjenik në 4 analiza *in vitro* dhe 1 *in vivo*. Atorvastatina nuk ka qenë karcinogjenike te minjtë e gjirizit, por dozat e mëdha te minjtë (që kanë rezultuar me $SNL_{0\text{-}24h}$ 6 - 11 herë më të madhe se ajo që arrihet me dozën më të madhe të rekomanduar) ka treguar adenoma hepatocelulare te meshkujt dhe karcinoma hepatocelulare te femrat. Ka të dhëna nga studimet eksperimentale në kafshë që inhibitorët e HMG-CoA reduktazës mund të ndikojnë në zhvillimin e embrionit apo fetusit. Te minjtë e gjirizit, lepujt dhe qentë, atorvastatina nuk ka pasur ndikim në fertilitet dhe nuk ka qenë teratogjene, por gjatë dozave maternale toksike është vërejtur toksiciteti fetal te minjtë e gjirizit dhe lepujt. Zhvillimi i këlyshëve të minjve të gjirizit është vonuar dhe është zvogëluar mbijetesa post natale gjatë ekspozimit të digave në doza të larta të atorvastatinës. Te minjtë e gjirizit, ka të dhëna të transferit placental. Te minjtë e gjirizit, përqendrimet e atorvastatinës në plazmë janë të ngjashme me atë në qumësht. Nuk dihet nëse atorvastatina ose metabolitët e saj ekskretohen në qumështin e gjirit.

6. VEÇORITË FARMACEUTIKE

6.1 Lista e ekscipientëve

Bërthama e tabletës
karbonat kalciumi
hidroksipropilcelulozë
celulozë mikrokristaline
laktozë monohidrat
kroskarmelozë natriumi
polisorbat 80
silicë, koloidale, anhidër
stearat magnezi
natrium laurilsulfat
povidon

manitol
natrium stearil fumarat
oksid hekuri i verdhë (E 172)

Mbështjellësi i tabletës
hipromelozë
makrogol
dioksid titaniumi
talk
oksid hekuri i verdhë (E172) - vetëm për 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg
oksid hekurit i kuq (E172) - vetëm për 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg
oksid hekrui i zi (E172) - vetëm për 10 mg/80 mg

6.2 Papajtueshmëritë

Nuk është e aplikueshme.

6.3 Afati i përdorimit

3 vjet

6.4 Kushtet e posaçme për ruajtje

Ky produkt medicinal nuk kërkon temperaturë të posaçme të ruajtjes.
Të ruhet në paketim origjinal në mënyrë që të mbrohet nga lagështia.

6.5 Natyra dhe përbërja e kontejnerit

Blisterë nga OPA/Alu/PVC//Alu që përmbajnë 30 film-tableta të mbështjellura.

6.6 Masa të posaçme për asgjësim

Nuk ka kërkesa të posaçme për asgjësim.

Çfarëdo produkti medicinal i papërdorur apo mbetje duhet të asgjësohet në përputhje me kërkesat vendore.

7. BARTËSI I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

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

8. NUMRI(AT) I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË/RIPËRTËRITJES SË AUTORIZIMIT PËR MARKETING

10. DATA E REVIDIMIT TË TEKSTIT

1.3.1	Ezetimibe/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

12/2025