

AUTORIZAȚIA DE PUNERE PE PIAȚĂ NR. 14336/2022/01-02-03-04-05-06-07-08 Anexa 2

14337/2022/01-02-03-04-05-06-07-08

14338/2022/01-02-03-04-05-06-07-08

14339/2022/01-02-03-04-05-06-07-08

Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

COLEATEZ 10 mg/10 mg comprimate filmate

COLEATEZ 10 mg/20 mg comprimate filmate

COLEATEZ 10 mg/40 mg comprimate filmate

COLEATEZ 10 mg/80 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

COLEATEZ 10 mg/ 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ezetimib 10 mg și atorvastatină 10 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).

COLEATEZ 10 mg/ 20 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ezetimib 10 mg și atorvastatină 20 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).

COLEATEZ 10 mg/ 40 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ezetimib 10 mg și atorvastatină 40 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).

COLEATEZ 10 mg/ 80 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ezetimib 10 mg și atorvastatină 80 mg (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat de COLEATEZ 10 mg/ 10 mg conține lactoză 2,74 mg.

Fiecare comprimat filmat de COLEATEZ 10 mg/ 20 mg conține lactoză 3,76 mg.

Fiecare comprimat filmat de COLEATEZ 10 mg/ 40 mg conține lactoză 5,81 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

COLEATEZ 10 mg/ 10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu diametrul de aproximativ 8,1 mm.

COLEATEZ 10 mg/ 20 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, ovale, biconvexe, de culoare albă, cu dimensiuni de aproximativ 11,6 x 7,1 mm.

COLEATEZ 10 mg/ 40 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, biconvexe, în formă de capsulă, de culoare albă, cu dimensiuni de aproximativ 16,1 x 6,1 mm.

COLEATEZ 10 mg/ 80 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, biconvexe, oblongi, de culoare galbenă, cu dimensiuni de aproximativ 19,1 x 7,6 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipercolesterolemie

COLEATEZ, ca adjuvant al regimului alimentar, este indicat ca terapie de substituție pentru tratamentul adulților cu hipercolesterolemie primară (heterozigotă sau homozigotă, familială și non-familială) sau hiperlipidemie mixtă deja controlată sub tratament cu atorvastatină și ezetimib administrate concomitent în aceleași doze, dar administrate separat.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de COLEATEZ este de 1 comprimat pe zi.

Doza maximă recomandată de COLEATEZ este de 10 mg/80 mg pe zi.

Pacientul trebuie să urmeze un regim alimentar corespunzător de scădere a lipidelor și trebuie să continue acest regim în timpul tratamentului cu COLEATEZ.

COLEATEZ nu este indicat pentru inițierea tratamentului. Inițierea tratamentului sau ajustarea dozelor, dacă este necesară, trebuie efectuate numai cu medicamentele individuale și după stabilirea dozelor adecvate este posibilă schimbarea la combinația cu doză fixă în concentrația corespunzătoare.

Vârstnici

Nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea COLEATEZ la copii și adolescenți nu au fost stabilite (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date.

Pacienți cu insuficiență hepatică

COLEATEZ nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (Child Pugh ≥ 7 , vezi pct. 4.4 și 5.2). COLEATEZ este contraindicat la pacienții cu afecțiune hepatică activă (vezi pct. 4.3).

Pacienți cu insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Administrare concomitentă cu chelatori ai acizilor biliari

Administrarea COLEATEZ trebuie efectuată fie cu ≥ 2 ore înainte sau cu ≥ 4 ore după administrarea unui medicament chelator de acizi biliari.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

La pacienții cărora li se administrează elbasvir/grazoprevir, medicamente antivirale pentru hepatita C, sau letermovir pentru profilaxia infecției cu citomegalovirus, concomitent cu atorvastatină, doza de atorvastatină nu trebuie să depășească 20 mg pe zi (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Utilizarea atorvastatinei nu este recomandată la pacienții care administrează letermovir concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Mod de administrare

COLEATEZ se administrează pe cale orală. Comprimatul trebuie înghițit cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă).

COLEATEZ poate fi administrat în doză unică în orice moment (dar de preferat mereu în același moment) al zilei, cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Tratamentul cu COLEATEZ este contraindicat în timpul sarcinii și alăptării și la femeile cu potențial fertil, care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate (vezi pct. 4.6).

COLEATEZ este contraindicat la pacienții cu afecțiune hepatică activă sau creșteri persistente inexplicabile ale transaminazelor serice de 3 ori peste limita superioară a valorilor normale (LSVN) și la pacienții tratați cu glecaprevir/pibrentasvir, medicamente antivirale utilizate pentru tratamentul hepatitei C.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Miopatie/Rabdomioliză

În cadrul experienței acumulate după punerea pe piață a ezetimibului, au fost raportate cazuri de miopatie și rabdomioliză. Majoritatea pacienților care au dezvoltat rabdomioliză, au luat o statină concomitent cu ezetimib. Cu toate acestea, rabdomioliza a fost raportată foarte rar în monoterapia cu ezetimib și foarte rar după adăugarea ezetimibului la alte medicamente cunoscute a fi asociate cu un risc ridicat de rabdomioliză.

Atorvastatina, ca și alți inhibitori ai HMG-CoA reductazei, în cazuri rare, poate să afecteze musculatura scheletică și să cauzeze mialgie, miozită și miopatie, care pot progresa către rabdomioliză, o afecțiune care poate pune viața în pericol, caracterizată prin creșterea semnificativă a valorii creatinfosfokinazei (CPK) (>10 ori LSVN), mioglobinemie și mioglobinurie, care pot duce la insuficiență renală. Au fost raportate foarte rar cazuri de miopatie necrotică mediată imun (MNMI) în timpul sau după tratamentul cu unele statine, inclusiv atorvastatina. MNMI se caracterizează clinic prin slăbiciune musculară proximală persistentă și concentrații serice crescute de creatinkinază, care persistă și după întreruperea tratamentului cu statină.

În câteva cazuri s-a raportat că statinele induc de novo sau agravează miastenia gravis preexistentă sau miastenia oculară preexistentă (vezi punctul 4.8). Tratamentul cu COLEATEZ trebuie întrerupt în cazul agravării simptomelor. S-au raportate recurențe în cazul în care s-a (re)administrat aceeași statină sau una diferită.

Înainte de tratament

COLEATEZ trebuie prescris cu precauție la pacienții cu factori predispozanți pentru rabdomioliză. Valoarea CPK trebuie măsurată înainte de inițierea tratamentului în următoarele situații:

- insuficiență renală
- hipotiroidism
- antecedente personale sau heredocolaterale de afecțiuni musculare ereditare
- antecedente de toxicitate musculară ca urmare a administrării unei statine sau a unui fibrat
- antecedente de boală hepatică și/sau în cazurile în care se consumă cantități substanțiale de alcool etilic
- la vârstnici (>70 ani) trebuie luată în considerare necesitatea acestor măsurători în funcție de prezența altor factori predispozanți pentru rabdomioliză
- situațiile în care pot apărea creșteri ale valorilor plasmatice, cum sunt interacțiunile medicamentoase (vezi pct. 4.5) și la categoriile speciale de pacienți, cum sunt subpopulațiile genetice (vezi pct. 5.2)

În astfel de situații, riscul tratamentului trebuie analizat în relație cu posibilele beneficii și se recomandă monitorizarea clinică.

Dacă valorile CPK sunt crescute semnificativ (>5 ori LSVN) la momentul inițial, tratamentul nu trebuie inițiat.

Dozarea creatinfosfokinazei

Creatinfosfokinaza (CPK) nu trebuie determinată după efectuarea unui efort fizic intens sau în prezența unei cauze alternative plauzibile de creștere a CPK, deoarece în aceste cazuri interpretarea valorilor va fi dificilă. Dacă valorile CPK sunt crescute semnificativ la momentul inițial (>5 ori LSVN), valorile trebuie remăsurate la 5-7 zile pentru a confirma rezultatele.

Monitorizare în timpul tratamentului

- Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat durerea musculară, crampele musculare sau slăbiciunea musculară, mai ales dacă se asociază cu stare de rău sau febră sau dacă semnele și simptomele musculare persistă și după întreruperea tratamentului cu COLEATEZ.
- Dacă aceste simptome apar în timp ce pacientul se află sub tratament cu COLEATEZ, atunci trebuie măsurate valorile CPK. Dacă valorile CPK sunt semnificativ crescute (>5 ori LSVN), tratamentul trebuie oprit.
- Dacă simptomele musculare sunt severe și produc disconfort, chiar dacă valorile CPK sunt crescute dar ≤ 5 ori LSVN, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.
- Dacă simptomele se remit, iar valorile CPK revin la normal, atunci reintroducerea COLEATEZ sau introducerea altui medicament care conține statină trebuie efectuată cu doza cea mai mică și sub monitorizare atentă.
- Tratamentul cu COLEATEZ trebuie întrerupt dacă apar creșteri semnificative din punct de vedere clinic ale valorilor CPK (>10 ori LSVN) sau dacă rabdomioliza este diagnosticată sau suspectată.

Tratament concomitent cu alte medicamente

Din cauza componentei de atorvastatină din COLEATEZ, riscul de rabdomioliză este ridicat atunci când atorvastatina se administrează concomitent cu anumite medicamente, care pot crește concentrația plasmatică a atorvastatinei, cum sunt inhibitorii puternici ai CYP3A4 sau ai proteinelor de transport (de exemplu ciclosporină, telitromicină, claritromicină, declavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir și inhibitorii proteazei HIV, incluzând ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, ledipasvir/sofosbuvir etc.). De asemenea, riscul miopatiei poate fi crescut de utilizarea concomitentă a gemfibrozilului și a altor derivați de acid fibric, medicamente antivirale utilizate pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitic C (VHC) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), eritromicină sau ezetimib. Dacă este posibil, trebuie considerate tratamente alternative (care nu interacționează) în locul acestor medicamente.

În cazurile în care este necesară administrarea concomitentă a acestor medicamente cu COLEATEZ, trebuie evaluat cu atenție beneficiul și riscul tratamentului asociat. Atunci când pacienților li se

administrează medicamente care cresc concentrația plasmatică a atorvastatinei, se recomandă o doză maximă mai mică de COLEATEZ. În plus, în cazul inhibitorilor puternici ai CYP3A4, trebuie considerată o doză inițială mai mică de COLEATEZ și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți (vezi pct. 4.5).

COLEATEZ nu trebuie administrat concomitent cu acid fusidic administrat sistemic sau în decurs de 7 zile de la oprirea tratamentului cu acid fusidic. În cazul pacienților pentru care utilizarea acidului fusidic administrat sistemic este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri de rhabdmioliză (incluzând unele letale) la pacienții cărora li s-au administrat statine în asociere cu acid fusidic (vezi pct. 4.5). Pacientul trebuie sfătuit să solicite imediat asistență medicală în cazul în care prezintă orice simptome de slăbiciune musculară, durere sau sensibilitate.

Tratamentul cu statine poate fi reintrodus după șapte zile de la ultima doză de acid fusidic.

În situații excepționale, în care este necesar tratamentul de lungă durată cu acid fusidic, de exemplu, pentru tratamentul infecțiilor severe, necesitatea administrării concomitente a COLEATEZ și a acidului fusidic poate fi luată în considerare numai pentru cazuri individuale, sub supraveghere medicală atentă.

Daptomicină

Au fost raportate cazuri de miopatie și/sau rhabdmioliză la administrarea de inhibitori de HMG-COA reductază (de exemplu, atorvastatină și ezetimib/atorvastatină) concomitent cu daptomicină. Trebuie să se procedeze cu precauție la prescrierea inhibitorilor de HMG-COA reductază în asociere cu daptomicină, deoarece oricare dintre agenți poate provoca miopatie și/sau rhabdmioliză atunci când este administrat în monoterapie. Trebuie avută în considerare întreruperea temporară COLEATEZ la pacienții care administrează daptomicină, cu excepția cazului în care beneficiile administrării concomitente depășesc riscurile. Consultați informațiile de prescriere ale daptomicinei pentru a obține informații suplimentare despre această interacțiune potențială cu inhibitorii de HMG-COA reductază (de exemplu, atorvastatină și ezetimib/atorvastatină) și pentru recomandări suplimentare legate de monitorizare (vezi pct. 4.5.).

Enzime hepatice

În studiile controlate de administrare concomitentă, la pacienții care primesc ezetimib și o statină, s-au observat creșteri consecutive ale transaminazelor (≥ 3 ori peste limita superioară a valorii normale (LSVN)) (vezi pct. 4.8).

Testele funcției hepatice trebuie efectuate înainte de începerea tratamentului și periodic după aceea. Pacienții care dezvoltă orice semn sau simptom sugestiv pentru insuficiență hepatică, trebuie să efectueze teste ale funcției hepatice. Pacienții care prezintă valori crescute ale transaminazelor, trebuie monitorizați până când anomalia(iile) se remit(e). Dacă o creștere a transaminazelor de peste 3 ori LSVN persistă, se recomandă reducerea dozei sau întreruperea COLEATEZ.

COLEATEZ trebuie utilizat cu prudență la pacienții care consumă cantități excesive de alcool etilic și/sau prezintă antecedente de afecțiuni hepatice.

Insuficiență hepatică

Ca urmare a efectelor necunoscute ale expunerii crescute la ezetimib, COLEATEZ nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 5.2).

Fibrați

Siguranța și eficacitatea ezetimibului administrat împreună cu fibrați nu au fost stabilite. Astfel, nu se recomandă administrarea concomitentă de COLEATEZ și fibrați (vezi pct. 4.5).

Ciclosporină

Se recomandă precauție atunci când se inițiază tratamentul cu COLEATEZ pe fondul unui tratament cu ciclosporină. Concentrația ciclosporinei trebuie monitorizată la pacienții care primesc COLEATEZ și ciclosporină (vezi pct. 4.5).

Anticoagulante

Dacă COLEATEZ este adăugat la warfarină, alt anticoagulant cumarinic sau fluidionă, trebuie monitorizat corespunzător Raportul Internațional Standardizat (INR) (vezi pct. 4.5).

Prevenirea accidentului vascular cerebral prin reducerea agresivă a valorilor colesterolului (SPARCL)

Într-o analiză post-hoc a subtipurilor de accident vascular cerebral la pacienții fără boală coronariană (BC), care au prezentat recent un infarct sau un accident ischemic tranzitoriu (AIT), s-a observat o incidență mai mare a accidentului vascular cerebral hemoragic la pacienții cărora li s-a inițiat tratamentul cu atorvastatină 80 mg comparativ cu placebo. Riscul crescut a fost observat în special la pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral hemoragic sau infarct lacunar la înrolarea în studiu. Pentru pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral hemoragic sau infarct lacunar, raportul între riscurile și beneficiile administrării de atorvastatină 80 mg este incert și riscul potențial de accident vascular cerebral hemoragic trebuie analizat cu atenție înainte de inițierea tratamentului (vezi pct 5.1).

Boală pulmonară interstițială

La unele statine au fost raportate cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, mai ales în tratamentele de lungă durată (vezi pct. 4.8). Caracteristicile prezente pot include dispnee, tuse neproductivă și deteriorarea stării generale de sănătate (oboseală, pierdere în greutate și febră). Dacă se suspectează că un pacient a dezvoltat boală pulmonară interstițială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

Diabet zaharat

Unele date sugerează că statinele, ca și clasă de medicamente, cresc glicemia, și la anumiți pacienți, cu risc crescut de a dezvolta diabet zaharat, pot induce o valoare a hiperglicemiei pentru care se indică tratament antidiabetic conform ghidurilor. Cu toate acestea, acest risc este contrabalansat de reducerea riscului vascular de către statine și astfel nu ar trebui să constituie un motiv pentru a opri tratamentul cu statine. Pacienții cu risc (glicemia în condiții de repaus alimentar între 5,6 și 6,9 mmol/L, BMI>30 kg/m², trigliceride crescute, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați atât clinic, cât și biochimic, conform ghidurilor naționale.

COLEATEZ conține lactoză

Pacienții cu afecțiuni rare ereditare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

COLEATEZ conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Mecanisme multiple pot contribui la interacțiunile potențiale cu inhibitori ai HMG Co-A reductazei. Medicamentele sau produsele pe bază de plante medicinale care inhibă anumite enzime (de exemplu, CYP3A4) și/sau sisteme de transport (de exemplu, OATP1B) pot crește concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și pot conduce la un risc crescut de miopatie/rabdomioliză.

Consultați informațiile de prescriere ale tuturor medicamentelor administrate concomitent, pentru a obține informații suplimentare privind potențialele lor interacțiuni cu atorvastatina și/sau

potențialul de modificare a enzimelor sau a transportorilor și posibilele ajustări ale dozei și a schemelor de administrare a acestora.

Interacțiuni farmacocinetice

Nu s-a observat nicio interacțiune farmacocinetică semnificativă clinic atunci când ezetimibul a fost administrat concomitent cu atorvastatina.

Efectele altor medicamente asupra COLEATEZ

Ezetimib

Antiacide: Administrarea concomitentă a antiacidelor scade viteza de absorbție a ezetimibului, dar fără efecte asupra biodisponibilității ezetimibului. Această scădere a ratei de absorbție nu este considerată semnificativă clinic.

Colestiramina: Administrarea concomitentă a colestiraminei scade media ariei de sub curba concentrației plasmatice (ASC) a ezetimibului total (ezetimib + ezetimib glucuronid) cu aproximativ 55%. Scăderea progresivă a colesterolului de tip lipoproteină cu densitate mică (LDL-colesterol) datorată adăugării de ezetimib la colestiramină poate fi diminuată de către această interacțiune (vezi pct. 4.2).

Ciclosporina: Într-un studiu efectuat la opt pacienți la care s-a efectuat un transplant renal, cu clearance al creatininei de >50 ml/min, tratați cu o doză fixă de ciclosporină, administrarea unei doze unice de 10 mg de ezetimib a dus la o creștere de 3,4 ori (interval cuprins între 2,3 și 7,9) a mediei ASC pentru ezetimibul total, comparativ cu lotul de control sănătos, dintr-un alt studiu (n=17), care a primit doar ezetimib. Într-un alt studiu, un pacient cu transplant renal, cu insuficiență renală severă, care primea ciclosporină și multiple alte medicamente, a prezentat o creștere de 12 ori a expunerii la ezetimibul total, comparativ cu grupul de control care a primit doar ezetimib. Într-un studiu clinic încrucișat, efectuat pe două perioade de timp, la 12 subiecți sănătoși, administrarea zilnică a 20 mg ezetimib timp de 8 zile în asociere cu o doză unică de 100 mg ciclosporină în ziua 7 a dus la o creștere medie de 15% a ASC pentru ciclosporină (interval minus 10% până la plus 51%), comparativ cu monoterapia cu o doză unică de 100 mg de ciclosporină. Un studiu controlat asupra efectului administrării concomitente a ezetimibului asupra expunerii la ciclosporină la pacienții cu transplant renal nu a fost realizat. Se recomandă prudență atunci când se inițiază tratamentul cu COLEATEZ pe fondul terapiei cu ciclosporină. Concentrațiile de ciclosporină trebuie monitorizate la pacienții cărora li se administrează COLEATEZ și ciclosporină (vezi pct. 4.4).

Fibrați: Administrarea concomitentă a fenofibratului sau gemfibrozilului crește concentrațiile plasmatice ale ezetimibului total cu aproximativ 1,5 și respectiv 1,7 ori. Cu toate că aceste creșteri nu sunt considerate semnificative din punct de vedere clinic, administrarea concomitentă de COLEATEZ și fibrați nu este recomandată.

Atorvastatina

Efectele medicamentelor administrate concomitent asupra atorvastatinei

Atorvastatina este metabolizată de citocromul P450 3A4 (CYP3A4) și este un substrat pentru proteinele de transport hepatice, pentru polipeptidele transportoare de anioni organici 1B1 (OATP1B1) și pentru transportorul 1B3 (OATP1B3). Metaboliții atorvastatinei reprezintă substraturi pentru OATP1B1. Atorvastatina este, de asemenea, identificată ca un substrat pentru proteina 1 asociată cu rezistența la medicamente multiple (MDR1 - multi-drug resistance protein 1) și pentru proteina asociată cu rezistența la cancerul mamar (BCRP), care poate limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei (vezi pct. 5.2).

Administrarea concomitentă de medicamente care sunt inhibitori ai CYP3A4 sau ai proteinelor de transport poate duce la creșterea concentrației plasmatice a atorvastatinei și un risc crescut de miopatie. De asemenea, riscul poate fi crescut și prin administrarea concomitentă a atorvastatinei cu alte medicamente care au potențial de a induce miopatie, cum sunt derivații de acid fibric și ezetimib (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Inhibitori CYP3A4

S-a demonstrat că inhibitorii puternici CYP3A4 determină o creștere marcată a concentrației de atorvastatină (vezi Tabelul 1 și informațiile specifice de mai jos). Dacă este posibil, trebuie evitată administrarea concomitentă cu inhibitori puternici de CYP3A4 (de exemplu ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, unele medicamente antivirale utilizate în tratamentul infecției cu VHC (de exemplu, elbasvir/grazoprevir) și inhibitori de protează HIV, incluzând ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). În cazurile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu atorvastatină nu poate fi evitată, trebuie luate în considerare doze inițiale și doze maxime mai mici pentru atorvastatină și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a pacienților (vezi Tabelul 1).

Inhibitorii moderați ai CYP3A4 (de exemplu, eritromicina, diltiazem, verapamil și fluconazol) pot crește concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei (vezi Tabelul 1). S-a observat un risc crescut de miopatie în cazul utilizării eritromicinei în asociere cu statine. Nu au fost efectuate studii de interacțiune care să evalueze efectele amiodaronei sau ale verapamilului asupra atorvastatinei. Atât amiodarona, cât și verapamilul sunt cunoscute pentru a inhiba activitatea CYP3A4, iar administrarea concomitentă cu COLEATEZ poate determina o creștere a expunerii la atorvastatină. Astfel, trebuie luată în considerare o doză maximă mai mică de COLEATEZ și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a pacientului, atunci când se administrează concomitent inhibitori moderați ai CYP3A4. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată după inițiere sau după ajustări ulterioare ale dozei de inhibitor.

Inhibitori ai proteinelor asociate cu rezistența la cancerul mamar (BCRP)

Administrarea concomitentă de medicamente care sunt inhibitori ai BCRP (de exemplu elbasvir și grazoprevir) poate conduce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale atorvastatinei și la un risc crescut de apariție a miopatiei; prin urmare, trebuie luată în considerare ajustarea dozei de atorvastatină în funcție de doză prescrisă. Administrarea concomitentă de elbasvir și grazoprevir cu atorvastatină crește concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei de 1,9 ori (vezi tabelul 1); prin urmare, doza de COLEATEZ nu trebuie să depășească 10/20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente care conțin elbasvir sau grazoprevir (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Inductori ai citocromului P450 3A4: Administrarea concomitentă a atorvastatinei cu inductori ai citocromului P450 3A4 (de exemplu efavirenz, rifampicină, sunătoare) poate duce la scăderi variabile ale concentrației plasmatice de atorvastatină. Datorită mecanismului dual de interacțiune al rifampicinei (inductor al citocromului P450 3A4 și inhibitor al transportorului de captare hepatocitar OATP1B1), se recomandă administrarea simultană de atorvastatină și rifampicină, deoarece administrarea întârziată a atorvastatinei după administrarea rifampicinei a fost asociată cu o reducere semnificativă a concentrației plasmatice a atorvastatinei. Efectul rifampicinei asupra concentrațiilor atorvastatinei în hepatocite este totuși necunoscut și dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru evaluarea eficacității.

Inhibitori ai transportorilor:

Inhibitorii proteinelor de transport (de exemplu ciclosporina) pot crește expunerea sistemică la atorvastatină (vezi Tabelul 1). Efectul inhibării transportorilor de captare hepatocitară asupra concentrațiilor de atorvastatină la nivelul hepatocitelor nu este cunoscut. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă reducerea dozei de COLEATEZ și monitorizarea clinică privind eficacitatea (vezi Tabelul 1).

Utilizarea atorvastatinei nu este recomandată la pacienții care administrează letermovir concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.4).

Gemfibrozil/derivați ai acidului fibric: Utilizarea fibraților în monoterapie se asociază ocazional cu reacții adverse musculare, inclusiv rabdomioliză. Riscul acestor reacții adverse poate fi crescut în cazul utilizării concomitente de derivați ai acidului fibric și atorvastatină.

Ezetimib: Utilizarea ezetimib în monoterapie se asociază cu reacții adverse musculare, inclusiv rabdomioliză. Riscul acestor reacții adverse poate fi crescut în cazul utilizării concomitente de ezetimib și atorvastatină. Se recomandă monitorizarea clinică atentă a acestor pacienți.

Colestipol: Atunci când s-au administrat concomitent colestipol și atorvastatină, concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și a metaboliților săi activi au fost mai mici (concentrația relativă de atorvastatină: 0,74). Cu toate acestea, efectele hipolipemiente au fost mai mari la administrarea concomitentă de colestipol și atorvastatină, comparativ cu administrarea în monoterapie a fiecărui medicament.

Acid fusidic: Riscul apariției miopatiei, incluzând rabdomioliza, poate fi crescut prin utilizarea concomitentă a acidului fusidic administrat sistemic și statine. Mecanismul acestei interacțiuni (fie farmacodinamică sau farmacocinetică, sau ambele) este încă necunoscut. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele letale) la pacienții cărora li s-a administrat această combinație. Dacă este necesar tratamentul cu acid fusidic, tratamentul cu atorvastatină trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic (vezi pct. 4.4.).

Colchicină: Cu toate că nu au fost efectuate studii privind interacțiunea atorvastatinei cu colchicina, au fost raportate cazuri de miopatie după administrarea concomitentă de atorvastatină și colchicină și se recomandă prudență atunci când se prescrie atorvastatină și colchicină.

Daptomicină: Riscul apariției miopatiei și/sau rabdomiolizei poate fi crescut de administrarea concomitentă a inhibitorilor HMG-CoA reductazei și daptomicină. Trebuie avută în considerare întreruperea temporară a COLEATEZ la pacienții care administrează daptomicină, cu excepția cazului în care beneficiile administrării concomitente depășesc riscurile (vezi pct. 4.4).

Boceprevir: Expunerea la atorvastatină a fost crescută atunci când a fost administrată concomitent cu boceprevir. Atunci când este necesară administrarea concomitentă cu COLEATEZ, se ia în considerare inițierea cu cea mai mică doză de COLEATEZ, cu creșterea progresivă a dozei până la obținerea efectului clinic dorit, în timp ce se monitorizează pacientul pentru siguranță, fără a se depăși doza zilnică de 10/20 mg. Pentru pacienții aflați în tratament cu COLEATEZ, doza de COLEATEZ nu trebuie să depășească o doză zilnică de 10/20 mg în timpul administrării concomitente cu boceprevir.

Efectele COLEATEZ asupra farmacocineticii altor medicamente

Ezetimib

În studiile preclinice, s-a demonstrat că ezetimib nu induce activitatea enzimelor citocromului P450 care metabolizează medicamente. Nu s-a observat nicio interacțiune farmacocinetică semnificativă clinic între ezetimib și medicamente cunoscute a fi metabolizate de citocromii P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 și 3A4 sau N-acetiltransferază.

În studiile clinice de interacțiune, ezetimibul nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii dapsoniei, dextrometorfanului, digoxinei, contraceptivelor orale (etinilestradiol și levonorgestrel), glipizidei, tolbutamidei sau midazolamului, în cazul administrării concomitente. Atunci când a fost administrată împreună cu ezetimibul, cimetidina nu a avut niciun efect asupra biodisponibilității ezetimibului.

Anticoagulante: Într-un studiu clinic efectuat la 12 adulți sănătoși de sex masculin, administrarea concomitentă de ezetimib (10 mg o dată pe zi) nu a avut niciun efect semnificativ asupra biodisponibilității warfarinei și a timpului de protrombină. Cu toate acestea, după punerea pe piață au existat raportări de creștere a raportului internațional standardizat (INR) la pacienții cărora li s-a administrat ezetimib concomitent cu warfarină sau fluindionă. În cazul în care COLEATEZ este administrat cu warfarină, un alt anticoagulant cumarinic, sau fluindionă, atunci INR-ul trebuie monitorizat adecvat (vezi pct. 4.4).

Atorvastatină

Digoxină: Atunci când au fost administrate concomitent doze multiple de digoxină și atorvastatină 10 mg, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru a digoxinei au crescut ușor. Pacienții care primesc digoxină trebuie monitorizați corespunzător.

Contraceptive orale: Administrarea concomitentă a atorvastatinei cu un contraceptiv oral duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale noretisteronei și ale etinilestradiolului.

Warfarină: Într-un studiu clinic efectuat la pacienți care urmează tratament cronic cu warfarină, administrarea concomitentă de atorvastatină 80 mg zilnic și warfarină a determinat o scădere ușoară cu aproximativ 1,7 secunde a timpului de protrombină în timpul primelor 4 zile de tratament, care a revenit la normal în decurs de 15 zile de tratament cu atorvastatină.

Cu toate că au fost raportate doar cazuri foarte rare de interacțiuni semnificative clinic cu anticoagulantele, timpul de protrombină trebuie determinat înainte de începerea tratamentului cu atorvastatină la pacienții cărora li se administrează anticoagulante cumarinice și în mod suficient de frecvent în perioada de început a tratamentului, pentru a se asigura că nu apare nicio modificare semnificativă a timpului de protrombină. Odată ce s-a obținut un timp de protrombină stabil, timpii de protrombină pot fi determinați la intervalele recomandate în mod obișnuit pentru pacienții tratați cu anticoagulante cumarinice. Dacă se modifică doza de atorvastatină sau se întrerupe tratamentul, trebuie repetată aceeași procedură. Tratamentul cu atorvastatină nu a fost asociat cu sângerări sau modificări ale timpului de protrombină la pacienții care nu utilizează anticoagulante.

Tabelul 1: Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra farmacocineticii atorvastatinei

Medicamentul administrat concomitent și schema terapeutică	Atorvastatină		
	Doza (mg)	Modificarea ASC ^{&}	Recomandare clinică [#]
Tipranavir 500 mg BID (de două ori pe zi) /Ritonavir 200 mg BID (de două ori pe zi), 8 zile (zilele 14 până la 21)	40 mg în ziua 1, 10 mg în ziua 20	9,4	În cazurile în care este necesară administrarea concomitentă de atorvastatină, nu trebuie depășită doza de 10 mg atorvastatină pe zi. Se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Telaprevir 750 mg la 8 ore, 10 zile	20 mg, SD (doză unică)	7,9	
Ciclosporină 5,2 mg/kg/zi, doză stabilă	10 mg, OD (o dată pe zi), timp de 28 zile	8,7	
Lopinavir 400 mg BID (de două ori pe zi) /Ritonavir 100 mg BID (de două ori pe zi), 14 zile	20 mg, OD (o dată pe zi), timp de 4 zile	5,9	În cazurile în care administrarea concomitentă cu atorvastatină este necesară, se recomandă doze de întreținere mai mici pentru atorvastatină. La doze de atorvastatină care
Claritromicină 500 mg BID (de două ori pe zi), 9 zile	80 mg, OD (o dată pe zi), timp de 8 zile	4,5	

			depășesc 20 mg, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Saquinavir 400 mg BID (de două ori pe zi)/Ritonavir 300 mg BID (de două ori pe zi) (de la zilele 5-7, crește la 400 mg BID (de două ori pe zi) în ziua 8), zilele 4-18, 30 min după administrarea atorvastatinei	40 mg, OD (o dată pe zi), timp de 4 zile	3,9	În cazurile în care administrarea concomitentă cu atorvastatină este necesară, se recomandă doze de întreținere mai mici pentru atorvastatină. La doze de atorvastatină care depășesc 40 mg, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Darunavir 300 mg BID (de două ori pe zi)/ Ritonavir 100 mg BID (de două ori pe zi), 9 zile	10 mg, OD (o dată pe zi), timp de 4 zile	3,4	
Itraconazol 200 mg OD (o dată pe zi), 4 zile	40 mg, SD (doză unică)	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID (de două ori pe zi)/ Ritonavir 100 mg BID (de două ori pe zi), 14 zile	10 mg, OD (o dată pe zi), timp de 4 zile	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID (de două ori pe zi), 14 zile	10 mg, OD (o dată pe zi), timp de 4 zile	2,3	
Nelfinavir 1250 mg BID (de două ori pe zi), 14 zile	10 mg, OD (o dată pe zi), timp de 28 zile	1,74	Fără recomandări specifice.
Elbasvir 50 mg OD (o dată pe zi)/ Grazoprevir 200 mg OD (o dată pe zi), 13 zile	10 mg, SD (doză unică)	1,95	Doza zilnică de atorvastatină nu trebuie să depășească 20 mg în timpul administrării concomitente cu medicamente care conțin elbasvir sau grazoprevir.
Letemovir 480 mg OD (o dată pe zi), 10 zile	20 mg, SD (doză unică)	3,29	Doza zilnică de atorvastatină nu trebuie să depășească 20 mg în timpul administrării concomitente cu medicamente care conțin letemovir.
Glecaprevir 400 mg OD (o dată pe zi)/ Pibrentasvir 120 mg OD (o dată pe zi), 7 zile	10 mg, OD (o dată pe zi), timp de 7 zile	8,3	Este contraindicată administrarea concomitentă cu medicamente care conțin glecaprevir sau pibrentasvir (vezi pct. 4.3).
Suc de grepfrut, 240 ml OD (o dată pe zi)*	40 mg, SD (doză unică)	1,37	Nu este recomandată administrarea concomitentă a atorvastatinei cu cantități mari de suc de grepfrut.
Diltiazem 240 mg OD (o dată pe zi), 28 zile	40 mg, SD (doză unică)	1,51	După inițierea tratamentului sau după modificarea dozei de diltiazem, se recomandă monitorizarea clinică corespunzătoare a acestor pacienți.

Eritromicină 500 mg QID (de patru ori pe zi), 7 zile	10 mg, SD (doză unică)	1,33	Se recomandă doze maxime mai mici și monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Amlodipină 10 mg, SD (doză unică)	80 mg, SD (doză unică)	1,18	Fără recomandări specifice.
Cimetidină 300 mg QID (de patru ori pe zi), 2 săptămâni	10 mg, OD (o dată pe zi), timp de 2 săptămâni	1,00	Fără recomandări specifice.
Colestipol 10 g BID (de două ori pe zi), 24 săptămâni	40 mg, OD (o dată pe zi), timp de 8 săptămâni	0,74**	Fără recomandări specifice.
Suspensie antiacidă de hidroxid de magneziu și hidroxid de aluminiu, 30 ml QID (de patru ori pe zi), 17 zile	10 mg, OD (o dată pe zi), timp de 15 zile	0,66	Fără recomandări specifice.
Efavirenz 600 mg OD (o dată pe zi), 14 zile	10 mg, timp de 3 zile	0,59	Fără recomandări specifice.
Rifampicină 600 mg OD (o dată pe zi), 7 zile (administrată concomitent)	40 mg, SD (doză unică)	1,12	Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă administrarea simultană de atorvastatină și rifampicină sub monitorizare clinică.
Rifampicină 600 mg OD (o dată pe zi), 5 zile (doze separate)	40 mg, SD (doză unică)	0,20	
Gemfibrozil 600 mg BID (de două ori pe zi), 7 zile	40 mg, SD (doză unică)	1,35	Se recomandă o doză inițială mai mică și monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Fenofibrat 160 mg OD (o dată pe zi), 7 zile	40 mg, SD (doză unică)	1,03	Se recomandă o doză inițială mai mică și monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Boceprevir 800 mg TID (de trei ori pe zi), 7 zile	40 mg, SD (doză unică)	2,3	Se recomandă o doză inițială mai mică și monitorizarea clinică a acestor pacienți. Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească o doză zilnică de 20 mg pe parcursul administrării concomitente cu boceprevir.
<u>Ledipasvir+sofosbuvir</u>	Nu se cunoaște.	↑ Statine	Nu pot fi excluse interacțiuni cu alți inhibitori ai HMG-COA reductazei și ledipasvir+sofosbuvir. Când statinele sunt administrate concomitent cu ledipasvir+sofosbuvir, trebuie avută în considerare o doză redusă de statine și trebuie efectuată o monitorizare atentă a reacțiilor adverse la statină (vezi pct. 4.4).

& Reprezintă modificarea procentuală a tratamentelor (medicamentul administrat concomitent cu atorvastatină față de atorvastatină în monoterapie).

Vezi pct. 4.4 și 4.5 pentru semnificație clinică.

* Conține una sau mai multe componente care inhibă CYP3A4 și poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP3A4. Consumul unui pahar de 240 ml de suc de grepfrut a dus, de asemenea, la o scădere a ASC de 20,4% pentru metabolitul orto-hidroxi activ. Cantități mari de suc de grepfrut (peste 1,2 l zilnic timp de 5 zile) au crescut ASC a atorvastatinei de 2,5 ori și ASC al inhibitorilor activi (atorvastatină și metabolii) ai HMG-CoA reductazei de 1,3 ori.

** Raport bazat pe o singură probă prelevată la 8-16 ore după administrarea dozei.

OD = o dată pe zi; SD = doză unică; BID = de două ori pe zi; TID = de trei ori pe zi; QID = de patru ori pe zi.

Tabelul 2: Efectul atorvastatinei asupra farmacocineticii medicamentelor administrate concomitent

Doza de atorvastatină și schema de administrare	Medicament administrat concomitent		
	Medicament/Doză (mg)	Modificarea ASC ^{&}	Recomandare clinică
80 mg OD (o dată pe zi), timp de 10 zile	Digoxină 0,25 mg OD (o dată pe zi), 20 zile	1.15	Pacienții care primesc digoxină trebuie monitorizați corespunzător.
40 mg OD (o dată pe zi) timp de 22 zile	Contraceptive orale OD (o dată pe zi), 2 luni -noretindron 1 mg -etinilestradiol 35 μg	1.28 1.19	Fără recomandare specifică.
80 mg OD (o dată pe zi), timp de 15 zile	* Fenazonă, 600 mg SD (doză unică)	1.03	Fără recomandare specifică.
10 mg, SD (doză unică)	Tipranavir 500 BID (mg de două ori pe zi)/ritonavir 200 mg BID (de două ori pe zi), 7 zile	1.08	Fără recomandare specifică.
10 mg, OD (o dată pe zi), timp de 4 zile	Fosamprenavir 1400 mg BID (de două ori pe zi), 14 zile	0.73	Fără recomandare specifică.
10 mg OD (o dată pe zi), timp de 4 zile	Fosamprenavir 700 mg BID (de două ori pe zi)/ritonavir 100 mg BID (de două ori pe zi), 14 zile	0.99	Fără recomandare specifică.

[&] Reprezintă raportul de tratamente (medicamentul administrat concomitent plus atorvastatină față de atorvastatină în monoterapie).

* Administrarea concomitentă a unor doze repetate de atorvastatină și fenazonă a determinat puține efecte detectabile sau nu a determinat efecte detectabile asupra clearance-ului fenazonei.

OD = o dată pe zi; SD = doză unică; BID = de două ori pe zi.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului (vezi pct. 4.3).

Sarcina

COLEATEZ este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Nu sunt disponibile date clinice cu privire la utilizarea COLEATEZ în timpul sarcinii.

Atorvastatină

Nu a fost stabilită siguranța administrării la femeile gravide. Nu au fost efectuate studii clinice controlate cu atorvastatină la femeile gravide. Au fost raportate cazuri rare de anomalii congenitale ca urmare a expunerii intrauterine la inhibitorii de HMG-CoA reductază. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Tratamentul cu atorvastatină administrat mamei poate să reducă concentrațiile fetale de mevalonat care este un precursor al biosintezei colesterolului. Ateroscleroza este un proces cronic, iar întreruperea uzuală a medicamentelor hipolipemice în timpul sarcinii ar trebui să aibă un impact minor asupra riscului pe termen lung asociat cu hipercolesterolemia primară.

Ezetimib

Nu sunt disponibile date clinice cu privire la utilizarea ezetimibului în cursul sarcinii. Studiile pe animale privind utilizarea ezetimib în monoterapie nu au arătat nicio dovadă a efectelor dăunătoare, directe sau indirecte, asupra sarcinii, dezvoltării embriofetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

COLEATEZ este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Atorvastatină

Nu se cunoaște dacă atorvastatina sau metaboliții săi sunt excretați în laptele matern. La șobolan, concentrațiile plasmatiche ale atorvastatinei și metaboliților săi sunt similare cu cele din lapte (vezi pct. 5.3).

Ezetimib

Studiile la șobolan au arătat că ezetimibul se excretă în laptele matern. Nu se cunoaște dacă ezetimibul se secretă în laptele uman.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectele COLEATEZ asupra fertilității la om.

În studiile la animale, atorvastatina sau ezetimibul nu au prezentat niciun efect asupra fertilității masculilor sau femelelor.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

COLEATEZ are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje, trebuie luat în considerare că a fost raportată amețeala.

4.8 Reacții adverse

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Clasificarea în funcție de frecvență se face utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență		
		Atorvastatină	Ezetimib	Ezetimib + Statină
Infecții și infestări	Rinofaringită	Frecvente	-	-

Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie	Rare	Cu frecvență necunoscută*	-
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții alergice	Frecvente	-	-
	Reacții anafilactice	Foarte rare	-	-
	Hipersensibilitate, inclusiv erupție cutanată tranzitorie, urticarie, anafilaxie și angioedem	-	Cu frecvență necunoscută*	-
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperglicemie	Frecvente	-	-
	Hipoglicemie, creștere în greutate, anorexie	Mai puțin frecvente	-	-
	Scăderea apetitului alimentar	-	Mai puțin frecvente	-
Tulburări psihice	Coșmaruri, insomnie	Mai puțin frecvente	-	-
	Depresie	-	Cu frecvență necunoscută*	-
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente	-	Frecvente
	Amețeală	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută*	-
	Hipoestezie, disgeuzie, amnezie	Mai puțin frecvente	-	-
	Parestezie	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută*	Mai puțin frecvente
	Neuropatie periferică	Rare	-	-
	Miastenia gravis	Cu frecvență necunoscută	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Vedere încețoșată	Mai puțin frecvente	-	-
	Tulburări de vedere	Rare	-	-
	Miastenie oculară	Cu frecvență necunoscută	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus	Mai puțin frecvente	-	-
	Pierderea auzului	Foarte rare	-	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere faringo-laringiană, epistaxis	Frecvente	-	-
	Tuse	-	Mai puțin frecvente	-
	Dispnee	-	Cu frecvență necunoscută*	-
Tulburări gastro-intestinale	Flatulență, diaree	Frecvente	Frecvente	-
	Constipație	Frecvente	Cu frecvență necunoscută*	-
	Greață, dispepsie	Frecvente	Mai puțin frecvente	-
	Vărsături, eructații	Mai puțin frecvente	-	-
	Pancreatită	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută*	-

	Durere abdominală	Mai puțin frecvente	Frecvente	-
	Boală de reflux gastro-esofagian	-	Mai puțin frecvente	-
	Xerostomie, gastrită	-	-	Mai puțin frecvente
Tulburări hepatobiliare	Hepatită	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută*	-
	Colestază	Rare	-	-
	Insuficiență hepatică	Foarte rare	-	-
	Colelitiază, colecistită	-	Cu frecvență necunoscută*	-
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Urticarie, erupție cutanată tranzitorie, prurit	Mai puțin frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Alopecie	Mai puțin frecvente	-	-
	Angioedem, dermatită buloasă inclusiv Sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică	Rare	-	-
	Eritem polimorf	Rare	Cu frecvență necunoscută*	-
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgi, spasme musculare	Frecvente	Mai puțin frecvente	-
	Tumefierea articulațiilor	Frecvente	-	-
	Durere la nivelul extremităților, durere de spate	Frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Oboseală musculară	Mai puțin frecvente	-	-
	Slăbiciune musculară	Mai puțin frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Dureri de gât	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	-
	Mialgii	Frecvente	Cu frecvență necunoscută*	Frecvente
	Miozită, tendinopatie (complicată uneori cu ruptură de tendon)	Rare	-	-
	Miopatie necrozantă mediată imun	Cu frecvență necunoscută	-	-
	Miopatie/rabdomioliză, ruptură musculară	Rare	Cu frecvență necunoscută*	-
	Sindrom asemănător lupusului	Foarte rare	-	-
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Ginecomastie	Foarte rare	-	-
Tulburări vasculare	Eritem facial, hipertensiune arterială	-	Mai puțin frecvente	-
	Edeme periferice	Mai puțin	-	Mai puțin

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		frecvente		frecvente
	Astenie	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută*	Mai puțin frecvente
	Durere în piept	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	-
	Fatigabilitate	Mai puțin frecvente	Frecvente	-
	Stare generală de rău, febră	Mai puțin frecvente	-	-
	Durere	-	Mai puțin frecvente	-
Investigații diagnostice	Rezultate anormale la testele funcției hepatice, creșterea concentrațiilor creatinkinazei din sânge	Frecvente	-	-
	Prezența leucocitelor în urină	Mai puțin frecvente	-	-
	Creșterea concentrațiilor serice ale AST și/sau ALT	-	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Creșterea concentrațiilor sanguine ale CPK, creșterea concentrației serice a gama-glutamyl-transferazei, Rezultate anormale la testele funcționale hepatice	-	Mai puțin frecvente	-

*experiența după punerea pe piață (cu sau fără statină)

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru unele statine:

- disfuncție sexuală
- depresie
- cazuri excepționale de pneumopatie interstițială, în special în tratamentul de lungă durată (vezi pct. 4.4)
- diabet zaharat: frecvența depinde de prezența sau absența factorilor de risc (glicemia după repaus alimentar $\geq 5,6$ mmol/L, indice de masă corporală (IMC) >30 kg/m², valoarea crescută a trigliceridelor, hipertensiune arterială în antecedente).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă.

Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

Profioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj, trebuie instituite măsuri simptomatice și de susținere a funcțiilor vitale. Trebuie efectuate teste pentru evaluarea funcției hepatice, precum și monitorizarea valorilor concentrațiilor plasmatiche de creatinfosfokinază (CPK).

Ezetimib

În studiile clinice, administrarea de ezetimib 50 mg/zi la 15 subiecți sănătoși timp de 14 zile sau 40 mg/zi la 18 pacienți cu hipercolesterolemie primară timp de 56 de zile a fost în general bine tolerată. Au fost raportate câteva cazuri de supradozaj; majoritatea nu au fost asociate cu reacții adverse. Reacțiile adverse raportate nu au fost grave. La animale, nu s-a observat nicio toxicitate după administrarea orală de doze unice de 5000 mg/kg de ezetimib la șobolan și șoarece și de 3000 mg/kg la câine.

Atorvastatină

Din cauza legării extensive a atorvastatinei de proteinele plasmatică, nu se așteaptă creșterea semnificativă a clearance-ului atorvastatinei prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente hipolipemiante, inhibitori ai HMG-CoA reductazei asociați cu alte medicamente hipolipemiante, codul ATC: C10BA05.

Mecanism de acțiune

Concentrațiile crescute ale colesterolului plasmatic provin din absorbția intestinală și sinteza endogenă. COLEATEZ conține ezetimib și atorvastatină, doi compuși hipolipemianți cu mecanisme complementare de acțiune.

Ezetimib

Ezetimib este inclus într-o nouă clasă de compuși hipolipidemianți, care inhibă selectiv absorbția intestinală a colesterolului și sterolilor vegetali aferenți. Ezetimib este activ pe cale orală și are un mecanism de acțiune care diferă de cel al altor clase de compuși care reduc valoarea colesterolului (de exemplu, statine, chelatori ai acidului biliar [rășini], derivați ai acidului fibric și stanoli vegetali). Ținta moleculară a ezetimibului este transportorul sterolic, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), care este responsabil de captarea intestinală a colesterolului și fitosterolilor.

Ezetimib se localizează la nivelul marginii în perie a intestinului subțire și inhibă absorbția colesterolului ducând la scăderea aportului de colesterol intestinal către ficat; statinele reduc sinteza colesterolului la nivel hepatic și împreună aceste mecanisme distincte oferă o reducere complementară a colesterolului. Într-un studiu clinic, cu durata de 2 săptămâni, la 18 pacienți hipercolesterolemici, ezetimib a inhibat absorbția colesterolului intestinal cu 54%, comparativ cu placebo.

Numeroase studii preclinice au fost efectuate pentru a determina selectivitatea ezetimibului pentru inhibarea absorbției colesterolului. Ezetimib a inhibat absorbția colesterolului marcat cu [¹⁴C] fără a avea un efect asupra absorbției trigliceridelor, acizilor grași, acizilor biliari, progesteronului, etinilestradiolului sau a vitaminelor liposolubile A și D.

Atorvastatina

Prin comparație, atorvastatina este un inhibitor selectiv, competitiv al biosintezei colesterolului în ficat. Inhibă HMG-CoA reductaza, enzima responsabilă de limitarea vitezei de transformare a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzimei A în mevalonat, un precursor al sterolilor, incluzând și colesterolul.

Trigliceridele și colesterolul de la nivelul ficatului sunt încorporați în lipoproteine de densitate foarte mică (VLDL), așa-numite proteine de transport. Aceste proteine de transport sunt eliberate în plasmă pentru a fi distribuite către țesuturile periferice. Lipoproteinele cu densitate mică (LDL) se formează din VLDL și sunt catabolizate în principal prin intermediul receptorului cu afinitate mare pentru LDL.

Atorvastatina scade concentrațiile de colesterol plasmatic și lipoproteine serice prin inhibarea biosintezei colesterolului la nivelul ficatului și crește numărul receptorilor LDL hepatici de la suprafața celulelor pentru creșterea captării și catabolismului LDL.

Atorvastatina reduce sinteza de LDL și numărul de particule LDL. Atorvastatina induce o creștere importantă și susținută a activității receptorului LDL, asociată cu o modificare favorabilă a calității particulelor LDL circulante. Atorvastatina este eficace în reducerea LDL-colesterolului la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă, o populație care de obicei nu răspunde la medicamentele hipolipemiante.

Într-un studiu clinic doză-răspuns, s-a demonstrat că atorvastatina scade concentrațiile plasmatice ale colesterolului total (30-46%), LDL colesterolului (41% - 61%), apolipoproteinei B (34% - 50%) și trigliceridelor (14% - 33%), în timp ce determină creșteri variabile ale concentrațiilor HDL-colesterolului și ale apolipoproteinei A1. Aceste rezultate sunt concludente la pacienții cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, forme non-ereditare de hipercolesterolemie și hiperlipidemie mixtă, incluzând pacienți cu diabet zaharat non-insulino-dependent.

Prin urmare, medicamentul combinat scade valorile crescute de colesterol total (C-total), LDL-colesterolului, apolipoproteina B (Apo B), trigliceride (TG) și de colesterol lipoproteinic cu densitate mică (non-HDL-C) și crește colesterolul lipoproteinic cu densitate mare (HDL-C) prin dubla inhibare a absorbției și sintezei colesterolului.

Eficacitate clinică

Hipercolesterolemie primară

Într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, un total de 148 pacienți, bărbați și femei, cu hipercolesterolemie primară și boală cardiacă coronariană (BCC), a fost randomizat pentru a administra tratament timp de 6 săptămâni fie cu ezetimib (EZE) 10 mg + atorvastatină (ATV) 10 mg (EZE + ATV; n=72), fie cu placebo/atorvastatină 10 mg (ATV; n = 76). Variabila eficacitate primară a fost reprezentată de modificarea medie procentuală a valorii colesterolului lipoproteic cu densitate mică (LDL-C) față de valoarea inițială până la obiectivul final al studiului. La 6 săptămâni, EZE + ATV a fost asociat cu o modificare medie ajustată semnificativ mai mare față de valoarea inițială a LDL-C comparativ cu ATV administrată în monoterapie (-50,5% vs. -36,5%; $p < 0,0001$), echivalentul unei scăderi suplimentare de 14,1% (Î 95% -17,90, -10,19) a LDL-C. Un procentaj semnificativ mai mare de pacienți care au administrat EZE + ATV a obținut noul scor LDL-C recomandat de Joint British Societies (JBS 2) de $< 2\text{mmol/l}$ (62% față de 12% obținute în cazul ATV administrată în monoterapie; $p < 0,0001$) și standardul minim de tratament JBS 2 de $< 3\text{mmol/l}$ (93% față de 79% obținute în cazul ATV administrată în monoterapie). Pacienții care au administrat EZE+ATV au prezentat o probabilitate de 12 ori mai mare de a atinge țintele LDL-C (risc relativ 12,1; Î 95% 5,8, 25,1; $p < 0,0001$) comparativ cu pacienții care au administrat ATV în monoterapie.

Într-o meta-analiză (Ai, 2018) privind terapia combinată cu ezetimib și atorvastatină față de atorvastatină în monoterapie au fost analizate 17 de studii cu 5206 de participanți. Toate studiile au fost randomizate, cu grupe paralele, cu o durată mai mare de 4 săptămâni, și 9 studii au fost dublu-orb. Pacienții cu valoare a LDL-C $> 70\text{mg/dl}$ (1,81 mmol/l) (cu risc ridicat de BCC) sau cu hipercolesterolemie au fost incluși în studii. A fost investigată modificarea valorii LDL-C, HDL-C și TC în 17 studii, în timp ce 15 studii au raportat modificările TG. Comparațiile au inclus, de asemenea, 4 doze: terapia combinată cu ezetimib (10 mg) și atorvastatină (10 mg) (E10 + A10) față de atorvastatină (20 mg) în monoterapie (A20); E10 + A10 față de A10; E10 + A20 față de A40; E10 + A40 față de A80.

Comparativ cu atorvastatina administrată în monoterapie, eficacitatea generală a terapiei asociate cu ezetimib și atorvastatină a fost semnificativă, privind scăderea LDL-C (diferență medie (DM) = -15,38, Î 95%: -16,17 la -14,60; $I^2 = 26,2\%$, $n = 17$ studii), la TC (DM = -9,51, Î 95%: -10,28 la -8,74; $I^2 = 33,7\%$, $n = 17$ studii) și la TG (MD = -6,42, Î 95%: -7,78 la -5,06; $I^2 = 0\%$, $n = 15$ studii). De asemenea, eficacitatea terapiei în asociere asupra creșterii valorii HDL-C (MD = 0,95, (Î 95%: 0,34 la 1,57; $I^2 = 0\%$, $n = 17$ studii) a fost, per total, semnificativă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

S-a demonstrat că medicamentul combinat este bioechivalent cu administrarea concomitentă a comprimatelor cu dozele echivalente de ezetimib și atorvastatină.

Absorbție

Ezetimib

După administrarea orală, ezetimibul este absorbit rapid și conjugat în proporție semnificativă la un glucuronid fenolic activ farmacologic (ezetimib-glucuronid). Media concentrațiilor plasmatice maxime (C_{max}) se atinge în decurs de 1 până la 2 ore pentru ezetimib-glucuronid și în decurs de 4 până la 12 ore pentru ezetimib. Biodisponibilitatea absolută a ezetimib nu poate fi determinată, deoarece compusul este practic insolubil în mediu apos adecvat formei injectabile.

Administrarea concomitentă cu alimente (mese bogate în grăsimi sau fără grăsimi) nu a avut nici un efect asupra biodisponibilității orale a ezetimib atunci când a fost administrat sub formă de comprimate de 10 mg.

Atorvastatina

Atorvastatina este rapid absorbită după administrare orală; concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) apar în decurs de 1-2 ore. Gradul de absorbție crește proporțional cu doza de atorvastatină. După administrare pe cale orală, comprimatele de atorvastatină prezintă o biodisponibilitate de 95% până la 99% comparativ cu soluția orală. Biodisponibilitatea absolută a atorvastatinei este de aproximativ 12% , iar disponibilitatea sistemică a activității inhibitorii a HMG-CoA reductazei este de aproximativ 30%. Disponibilitatea sistemică mică este atribuită clearance-ului pre-sistemic la nivelul mucoasei gastro-intestinale și/sau metabolizării de prim pasaj hepatic.

Distribuție

Ezetimib

La om, ezetimib și ezetimib-glucuronid se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 99,7% și respectiv 88 până la 92%.

Atorvastatina

Volumul mediu de distribuție al atorvastatinei este de aproximativ 381 l. Atorvastatina se leagă de proteinele plasmatice în proporție de $\geq 98\%$.

Metabolizare

Ezetimib

Ezetimib este metabolizat în principal la nivelul intestinului subțire și în ficat prin glucuroconjugare (o reacție de fază II), și excretat ulterior prin bilă. La toate speciile evaluate s-a observat o metabolizare oxidativă minimă (reacție de fază I). Ezetimibul și ezetimib-glucuronidul sunt compușii principali derivați din medicament detectați în plasmă, constituind aproximativ 10 până la 20% și respectiv 80 până la 90% din cantitatea totală de medicament din plasmă. Atât ezetimib, cât și ezetimib-glucuronid sunt eliminați lent din plasmă, dovedind existența unui circuit entero-hepatic semnificativ. Timpul de înjumătățire plasmatică pentru ezetimib și ezetimib-glucuronid este de aproximativ 22 de ore.

Atorvastatina

Atorvastatina este metabolizată prin citocromul P450 3A4 la derivați orto- și para-hidroxilați și diferiți metaboliți de beta-oxidare. Pe lângă alte căi de metabolizare, acești produși sunt metabolizați mai departe prin glucuroconjugare. *In vitro*, inhibarea HMG-CoA-reductazei de către metaboliți orto- și para-hidroxilați este echivalentă cu cea a atorvastatinei. Aproximativ 70% din activitatea inhibitorie a HMG-CoA reductazei la nivel circulator este atribuită metaboliților activi.

Eliminare

Ezetimib

La om, după administrarea orală de ezetimib ¹⁴C (20 mg), cantitatea totală de ezetimib determinată a reprezentat aproximativ 93% din radioactivitatea totală plasmatică. Aproximativ 78% și 11% din radioactivitatea administrată s-a regăsit în materiile fecale și respectiv urină, pe o perioadă de recoltare de 10 zile. După 48 de ore, nu au existat valori de radioactivitate în plasmă.

Atorvastatina

Atorvastatina este un substrat pentru transportorii hepatici, polipeptidele transportoare de anioni organici 1B1 (OATP1B1) și pentru transportorul 1B3 (OATP1B3). Metaboliții atorvastatinei reprezintă substraturi pentru OATP1B1. Atorvastatina este, de asemenea, identificată ca un substrat pentru transportorii de eflux, proteina 1 asociată cu rezistența la medicamente multiple (MDR1) și pentru proteina asociată cu rezistența la cancerul mamar (BCRP), care poate limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei. Atorvastatina se elimină în principal pe cale biliară după metabolizare hepatică și/sau extrahepatică. Cu toate acestea, medicamentul nu pare a fi suspus unei reabsorbții enterohepatice semnificative. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică a atorvastatinei la om este de aproximativ 14 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică al activității inhibitorii a HMG-CoA-reductazei este de aproximativ 20-30 de ore, datorită contribuției metaboliților activi.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentelor a renunțat la obligația de a prezenta rezultatele studiilor cu COLEATEZ la toate subgrupele de copii și adolescenți.

Ezetimib

Absorbția și metabolizarea ezetimibului sunt similare la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10-18 ani) și adulți. Pe baza cantității totale de ezetimib, nu există diferențe farmacocinetice între adolescenți și adulți. Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru copii și adolescenți cu vârsta <10 ani.

Atorvastatina

Într-un studiu clinic deschis, cu durata de 8 săptămâni, pacienții copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă în stadiul Tanner 1 (N=15) și stadiul Tanner 2 (N=24) și cu valori inițiale a LDL-colesterolului de ≥ 4 mmol/l, au fost tratați cu 5 sau respectiv 10 mg atorvastatină sub formă de comprimate masticabile sau 10 respectiv 20 mg atorvastatină sub formă de comprimate, o dată pe zi. Greutatea corporală a fost singurul factor covariabil semnificativ în modelul farmacocinetic populațional al atorvastatinei. Clearance-ul oral aparent al atorvastatinei la pacienții copii și adolescenți a fost similar cu cel al adulților, atunci când s-a ajustat în mod alometric, în funcție de greutatea corporală. Au fost observate scăderi semnificative ale valorilor LDL-colesterolului și colesterolului total pe intervalul de expunere la atorvastatină și o-hidroxiatorvastatină.

Vârstnici

Ezetimib

Concentrațiile plasmatică de ezetimib total sunt de aproximativ 2 ori mai mari la vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani) față de tineri (cu vârsta cuprinsă între 18 și 45 ani). Scăderea LDL-colesterolului și profilul de siguranță sunt comparabile între vârstnici și tinerii tratați cu ezetimib.

Atorvastatina

Concentrațiile plasmatică de atorvastatină și metaboliții săi activi sunt mai mari la pacienții vârstnici sănătoși față de adulții mai tineri, dar efectul asupra lipidelor a fost comparabil cu cel observat la pacienții mai tineri.

Insuficiență hepatică

Ezetimib

După o doză unică de 10 mg de ezetimib, ASC medie pentru ezetimib total a crescut de aproximativ 1,7 ori la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh 5 sau 6), comparativ cu subiecții sănătoși. Într-un studiu cu durată de 14 zile, cu doze multiple (10 mg/zi) la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (scor Child-Pugh 7-9) ASC medie pentru ezetimib total a crescut de aproximativ 4 ori în Ziua 1 și Ziua 14, comparativ cu subiecții sănătoși. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Din cauza efectelor necunoscute ale expunerii crescute la ezetimib în cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scor Child-Pugh > 9), ezetimib nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct.4.2 și 4.4).

Atorvastatina

Concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și metaboliților săi activi sunt semnificativ crescute (de aproximativ 16 ori pentru C_{max} și de aproximativ 11 ori pentru ASC) la pacienții cu afecțiune hepatică cronică cauzată de alcoolism (clasa B în clasificarea Childs-Pugh).

Insuficiență renală

Ezetimib

După o doză unică de 10 mg de ezetimib administrată pacienților cu insuficiență renală severă (n=8, clearance mediu al creatininei ≤ 30 ml/min/1,73 m²) ASC medie a ezetimibului total a crescut de aproximativ 1,5 ori comparativ cu subiecții sănătoși (n=9).

Un pacient suplimentar din acest studiu (care a suferit transplant renal și a primit mai multe medicamente inclusiv ciclosporină) a prezentat o expunere de 12 ori mai mare la ezetimibul total.

Atorvastatina

Boala renală nu influențează concentrațiile plasmatice sau efectele hipolipemice ale atorvastatinei și a metaboliților săi activi.

Sex

Ezetimib

Concentrațiile plasmatice pentru ezetimibul total sunt ușor mai crescute la femei (cu aproximativ 20%) față de bărbați. Scăderea LDL-colesterolului și profilul de siguranță sunt comparabile între femeile și bărbații tratați cu ezetimib.

Atorvastatina

Concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și metaboliților săi activi diferă la femei față de bărbați (femei: aproximativ cu 20% mai mari pentru C_{max} și aproximativ cu 10% mai mici pentru ASC). Aceste diferențe nu au semnificație clinică, astfel că nu există diferențe semnificative clinic între femei și bărbați în ceea ce privește efectele asupra concentrației lipidelor.

Polimorfism SLCO1B1

Atorvastatina

Captarea hepatică a tuturor inhibitorilor de HMG-CoA-reductază, inclusiv atorvastatina, implică transportorul OATP1B1. La pacienții cu polimorfism SLCO1B1 există un risc de expunere crescută la atorvastatină, care poate duce la un risc crescut de rabdomioliză (vezi pct. 4.4). Polimorfismul genic care codifică OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) este asociat cu o expunere (ASC) de 2,4 ori mai mare la atorvastatină față de indivizii fără acest genotip variant (c.521TT). De asemenea, la acești pacienți este posibilă o insuficiență genetică a captării hepatice pentru atorvastatină. Consecințele posibile privind eficacitatea nu sunt cunoscute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Ezetimib

Studiile la animale asupra toxicității cronice a ezetimibului nu au identificat niciun organ țintă pentru efecte toxice. La câinii tratați timp de patru săptămâni cu ezetimib ($\geq 0,03$ mg/kg/zi) concentrația colesterolului în bila din canalul cistic a crescut cu un indice cuprins între 2,5 și 3,5. Cu toate acestea, într-un studiu de un an, la câinii cărora li s-au administrat doze de până la 300 mg/kg/zi nu s-a observat creșterea incidenței litiazei biliare sau alte efecte hepato-biliare. Semnificația acestor informații pentru om nu este cunoscută. Un risc litogen asociat cu administrarea în scop terapeutic a ezetimibului nu poate fi exclus. Testele pe termen lung asupra carcinogenității ezetimibului au fost negative. Ezetimib nu a avut efect asupra fertilității la masculii sau femelele de șobolan și nici nu s-a demonstrat că prezintă efect teratogen la șobolan sau iepure; de asemenea nu a afectat dezvoltarea prenatală sau postnatală. Ezetimib a traversat bariera fetoplacentară la femelele gestante de șobolan și iepure cărora li s-au administrat doze multiple de 1000 mg/kg și zi.

Atorvastatina

În cadrul a 4 teste *in vitro* și un test *in vivo*, atorvastatina nu a prezentat potențial mutagen sau clastogen. Atorvastatina nu s-a dovedit a fi carcinogenă la șobolan, dar la șoarece dozele mari (care au determinat ASC_{0-24h} de 6-11 ori mai mare decât cea atinsă la om la doza maximă recomandată) au determinat adenoame hepatocelulare la masculi și carcinoame hepatocelulare la femele. Există dovezi din studiile experimentale efectuate la animale conform cărora, inhibitorii de HMG-CoA-reductază pot afecta dezvoltarea embrionilor sau feteșilor. La șobolan, iepure și câine, atorvastatina nu a avut niciun efect asupra fertilității și nu a avut efect teratogen; cu toate acestea, la doze toxice materne s-a observat toxicitate fetală la șobolan și iepure. Dezvoltarea puilor de șobolan a fost întârziată, iar supraviețuirea post-natală redusă în timpul expunerii femelelor la doze mari de atorvastatină. A fost dovedită existența transferului fetoplacentar la șobolan. La șobolan, concentrațiile plasmatiche de atorvastatină sunt similare cu cele din lapte. Nu se cunoaște dacă atorvastatina sau metaboliții săi activi se excretă în laptele matern.

Administrarea concomitentă de ezetimib și statină

În studiile de administrare concomitentă de ezetimib și statine (inclusiv atorvastatina) au fost observate efectele toxice asociate de obicei cu statinele. Unele efecte toxice au fost mai pronunțate decât cele observate în timpul tratamentului cu statine în monoterapie. Acest lucru este atribuit interacțiunilor farmacocinetice și/sau farmacodinamice datorate administrării concomitente. Nu s-au produs astfel de interacțiuni în studiile clinice. Miopatii au apărut la șobolani numai după expunerea la doze care au fost de câteva ori mai mari decât doza terapeutică umană (aproximativ 20 de ori nivelul ASC pentru statine și de 500 până la 2000 de ori nivelul ASC pentru metaboliții activi). Într-o serie de teste *in vivo* și *in vitro*, ezetimibul administrat concomitent cu statine nu a prezentat potențial genotoxic. Administrarea concomitentă de ezetimibe și statine nu a fost teratogenă la șobolani. La femelele de iepure gestante s-a observat o incidență scăzută a deformărilor scheletice (vertebre toracice și caudale fuzionate, număr redus de vertebre caudale). Administrarea concomitentă de ezetimib cu lovastatină a avut efect embrioletal.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină 101 (E 460)
Manitol (E 421)
Carbonat de calciu (E 170)
Croscarmeloză sodică (E 468)
Hidroxiopropilceluloză (E 463)
Polisorbat 80 (E 433)

Oxid galben de fer (E 172)
Stearat de magneziu (E 470b)
Povidonă K29/32 (E 1201)
Laurilsulfat de sodiu (E 487)

Film

COLEATEZ 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg - Opadry White OY-L-28900 constând în:
Lactoză monohidrat
Hipromeloză 2910 (E 464)
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 4000 (E 1521)

COLEATEZ 10 mg/80 mg - DrCoat FCU constând în:
Hipromeloză 2910
Dioxid de titan (E 171)
Talc (E 553b)
Macrogol 400
Oxid galben de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

COLEATEZ 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg comprimate filmate
Blistere din OPA-Al-PVC/Al, conținând 10, 30, 90 și 100 comprimate filmate.
Blistere perforate cu doză unitară din OPA-Al-PVC/Al, a câte 10 × 1, 30 × 1, 90 × 1 și 100 × 1 comprimate filmate.

COLEATEZ 10 mg/80 mg comprimate filmate
Blistere din OPA-Al-PVC/Al, conținând 10, 30, ambalaj multiplu conținând 90 (2 cutii a câte 45) și ambalaj multiplu conținând 100 (2 cutii a câte 50) comprimate filmate.
Blistere perforate cu doză unitară din OPA-Al-PVC/Al, a câte 10 × 1, 30 × 1, ambalaj multiplu conținând 90 x 1 (2 cutii a câte 45 x 1) și ambalaj multiplu conținând 100 x 1 (2 cutii a câte 50 x 1) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj sa fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.
Calea Floreasca Nr. 169A
Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459
București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14336/2022/01-08
14337/2022/01-08
14338/2022/01-08
14339/2022/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2024