

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПОЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
№ на продукта	20180113/M/15
Разрешение №	B6/M1, M2-59 937-9
Срок на действие №	1.8.08.2022

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тинтарос Плюс 5 mg/10 mg таблетки  
Tintaros Plus 5 mg/10 mg tablets

Тинтарос Плюс 10 mg/10 mg таблетки  
Tintaros Plus 10 mg/10 mg tablets

Тинтарос Плюс 20 mg/10 mg таблетки  
Tintaros Plus 20 mg/10 mg tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Тинтарос Плюс 5 mg/10 mg таблетки  
Всяка таблетка съдържа 5 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като калциева сол) и 10 mg езетимиб (*ezetimibe*).

Помощни вещества с известно действие: всяка таблетка съдържа 243,89 mg лактоза монохидрат и 0,243 mg натрий.

Тинтарос Плюс 10 mg/10 mg таблетки  
Всяка таблетка съдържа 10 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като калциева сол) и 10 mg езетимиб (*ezetimibe*).

Помощни вещества с известно действие: всяка таблетка съдържа 238,69 mg лактоза монохидрат и 0,243 mg натрий.

Тинтарос Плюс 20 mg/10 mg таблетки  
Всяка таблетка съдържа 20 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като калциева сол) и 10 mg езетимиб (*ezetimibe*).

Помощни вещества с известно действие: всяка таблетка съдържа 228,29 mg лактоза монохидрат и 0,243 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Тинтарос Плюс 5 mg/10 mg таблетки: бели до почти бели, кръгли, плоски, необвити таблетки, гравирани с E2 от едната страна и с 2 от другата страна. Диаметърът на таблетката е 10 mm.

Тинтарос Плюс 10 mg/10 mg таблетки: бели до почти бели, елипсовидни, двойноизпъкнали, необвити таблетки, гравирани с E1 от едната страна и с 1 от другата страна. Размерите на таблетката са 15 mm x 7 mm.

Тинтарос Плюс 20 mg/10 mg таблетки: бели до почти бели, кръгли, двойноизпъкнали, необвити таблетки. Диаметърът на таблетката е 11 mm.



## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Първична хиперхолестеролемия

Тинтарос Плюс е показан за употреба като допълваща терапия към диетата за лечение на първична хиперхолестеролемия и като заместителна терапия при възрастни пациенти, които са се повлияли в достатъчна степен от розувастатин и езетимиб, прилагани заедно в същите дози като във фиксираната комбинация, но като отделни продукти.

#### Превенция на сърдечно-съдови инциденти

Тинтарос Плюс е показан за намаляване на риска от сърдечно-съдови събития и като заместителна терапия при възрастни пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) и анамнеза за остър коронарен синдром (ОКС), които са се повлияли в достатъчна степен от розувастатин и езетимиб, прилагани заедно в същите дози като във фиксираната комбинация, но като отделни продукти.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Тинтарос Плюс е показан при възрастни пациенти, чиято хиперхолестеролемия е адекватно контролирана с отделно прилагани розувастатин и езетимиб в същите дози като във фиксираната комбинация.

Пациентът трябва да спазва подходяща диета за понижаване на липидите и трябва да продължи тази диета по време на лечение с таблетките Тинтарос Плюс.

Препоръчителната дневна доза е една таблетка от назначената концентрация на активни вещества със или без храна.

Тинтарос Плюс не е подходящ за първоначална терапия. При необходимост началото на лечението или адаптирането на дозата трябва да се извършват само с еднокомпонентни продукти и след определяне на подходящите дози е възможно преминаването към комбинацията с фиксирана доза с подходящата концентрация. Таблетките Тинтарос Плюс 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg и 20 mg/10 mg не са подходящи за лечение на пациенти, при които се налага употреба на доза розувастатин от 40 mg.

Тинтарос Плюс трябва да се приема или  $\geq 2$  часа преди или  $\geq 4$  часа след прилагането на секвестрант на жлъчна киселина.

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Тинтарос Плюс при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръка за дозировка не може да се направи.

#### Употреба в старческа възраст

При пациенти > 70 години се препоръчва начална доза от 5 mg розувастатин (вж. точка 4.4). Комбинацията не е подходяща за първоначална терапия. При необходимост началото на лечението или адаптирането на дозата трябва да се извършват само с еднокомпонентни продукти и след определяне на подходящите дози е възможно преминаването към комбинацията с фиксирана доза с подходящата концентрация на активните вещества.

#### Дозировка при пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане не се налага адаптиране на дозата. При пациенти с умерено изразено бъбречно увреждане, препоръчителната начална доза розувастатин е 5 mg (креатининов клирънс < 60 ml/min). Комбинацията с фиксираните дози е подходяща за първоначално лечение. В началото на лечението или при модифициране на дозата трябва да се използват еднокомпонентни продукти. При пациенти с тежко бъбречно увреждане, употребата на розувастатин е противопоказана за



всички дози (вж. точки 4.3 и точка 5.2).

#### *Дозировка при пациенти с чернодробно увреждане*

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти със слабо изразена чернодробна недостатъчност (степен по Child-Pugh 5 до 6). При пациенти с умерено изразена (степен по Child-Pugh 7 до 9) или тежко изразена (степен по Child-Pugh >9) чернодробна дисфункция не се препоръчва лечение с Тинтарос Плюс (вж. точки 4.4 и 5.2). Тинтарос Плюс е противопоказан за употреба при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

#### *Раса*

При азиатци се наблюдава повишена системна експозиция на розувастатин (вж. точки 4.4 и 5.2). Препоръчителната начална доза на розувастатин при пациенти с азиатски произход е 5 mg. Комбинацията с фиксирани дози не е подходяща за първоначално лечение. В началото на лечението или при модифициране на дозата трябва да се използват еднокомпонентни продукти.

#### *Генетичен полиморфизъм*

Известни са определени видове генетичен полиморфизъм, които могат да доведат до повишена експозиция на розувастатин (вж. точка 5.2). При пациенти, при които е установено, че притежават такива специфични видове полиморфизъм се препоръчва приложение на по-ниска дневна доза Тинтарос Плюс.

#### *Дозировка при пациенти с фактори, които предразполагат към развитие на миопатия*

При пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия, препоръчителната начална доза на розувастатин е 5 mg (вж. точка 4.4). Комбинацията с фиксирани дози не е подходяща за първоначално лечение. В началото на лечението или при модифициране на дозата трябва да се използват еднокомпонентни продукти.

#### *Съпътстваща терапия*

Розувастатин е субстрат на различни транспортни протеини (напр. OATP1B1 и BCRP). Рискът от миопатия (включително рабдомиолиза) се повишава, когато Тинтарос Плюс се прилага едновременно с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на розувастатин поради взаимодействие с тези транспортни протеини (напр. циклоспорин и определени протеазни инхибитори, включително комбинации на ритонавир с атазанавир, лопинавир и/или типранавир (вж. точки 4.4 и 4.5). Когато е възможно, трябва да се има предвид употребата на алтернативни лекарства и ако е необходимо, да се обмисли временно прекъсване на терапията с Тинтарос Плюс. В случаи, при които не може да се избегне едновременното приложение на тези лекарствени продукти с Тинтарос Плюс, трябва внимателно да се обмислят ползата и риска от едновременната терапия и адаптиране на дозата на розувастатин (вж. точка 4.5).

#### Начин на приложение

##### Перорално приложение

Тинтарос Плюс таблетки трябва да се приема всеки ден по едно и също време на деня със или без храна. Таблетката трябва да се поглъща цяла с вода.

#### **4.3 Противопоказания**

Тинтарос Плюс е противопоказан:

- при пациенти със свръхчувствителност към активните вещества (розувастатин, езетимиб) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- при пациенти с активно чернодробно заболяване, включително неуточнено, продължително покачване на серумните трансаминази и всяко покачване на серумна трансаминаза, което надвишава три пъти горната граница на нормата (ULN);
- по време на бременност и кърмене и при жени в детеродна възраст, които използват подходящи контрацептивни мерки.
- при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).



- при пациенти с миопатия;
- при пациенти, приемащи едновременно циклоспорин (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Ефекти върху скелетната мускулатура

При пациенти, лекувани с розувастатин са съобщавани ефекти върху скелетната мускулатура (миалгия, миопатия и по-рядко рабдомиолиза) с всички дози и особено при дози > 20 mg. От постмаркетинговия опит с езетимиб са докладвани случаи на миопатия и рабдомиолиза. Въпреки това, за рабдомиолиза се съобщава много рядко при монотерапия с езетимиб и много рядко при добавянето на езетимиб към други средства, за които е известно, че са свързани с повишен риск от рабдомиолиза. Ако въз основа на мускулните симптоми има съмнения за миопатия или миопатията е потвърдена чрез нива на креатин фосфокиназата, употребата на езетимиб, на всеки статин, и на всяко друго средство, свързано с повишен риск от рабдомиолиза, което пациентът същевременно приема трябва веднага да се прекрати. Всички пациенти, които започват лечение, трябва да бъдат информирани да съобщават веднага за всяка необяснима мускулна болка, болезненост или слабост (вж. точка 4.8).

##### Измерване на креатинкиназата

Креатинкиназата (СК) не трябва да се измерва след усилените упражнения или при наличието на друга възможна алтернатива за увеличение на СК, което може да обърка тълкуването на резултата.

Ако нивата на СК са значително повишени на изходно ниво (> 5 x ULN) трябва да се направи тест за потвърждаване на резултата в рамките на 5 - 7 дни. Ако повторното изследване потвърди изходно ниво на СК > 5 x ULN, не трябва да се започва лечение.

##### Тежки кожни нежелани реакции

При лечение с розувастатин се съобщава за тежки кожни нежелани реакции, включващи синдром на Stevens Johnson (SJS) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които може да са животозастрашаващи или с летален изход. При предписването на лекарствения продукт пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежки кожни реакции и да бъдат наблюдавани с повишено внимание. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тази реакция, приложението на Тинтарос Плюс трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение.

Ако пациентът е развил сериозна реакция, като например SJS или DRESS при употребата на Тинтарос Плюс, лечението с Тинтарос Плюс не трябва никога да се подновява при този пациент.

##### *Преди лечението*

Като и други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, Тинтарос Плюс трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия/рабдомиолиза. Такива фактори са:

- бъбречно увреждане;
- хипотиреоидизъм;
- лична или фамилна анамнеза за наследствено мускулно заболяване;
- анамнеза за мускулна токсичност към други HMG-CoA инхибитори на редуктазата или фибрати;
- злоупотреба с алкохол;
- възраст над 70 години;
- ситуации, при които може да се наблюдава повишаване на плазмените нива (вж. точка 5.2);
- едновременно приложение на фибрати.

При такива пациенти трябва да се предвиди съотношението риск/полза и се препоръчва да бъдат поставени под клинично наблюдение. Ако изходните нива на СК са значително повишени (>5 xULN) не трябва да се започва лечение.



### По време на лечението

Пациентите трябва да бъдат помолени незабавно да съобщават за необяснима мускулна болка, усещане за слабост или крампи, особено ако са свързани с неразположение или фебрилитет. При тези пациенти трябва да се измерят нивата на СК. Терапията трябва да се прекрати, ако нивата на СК са значително повишени ( $\leq 5 \times \text{ULN}$ ) или ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт (дори нивата на СК да са  $\leq 5 \times \text{ULN}$ ). Рутинно наблюдение на нивото на СК при пациенти без симптоми не е основателно.

Има много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ), по време на лечението или след спиране на статините, включително розувастатин. ИМНМ клинично се характеризира с проксимална мускулна слабост и повишена серумна креатин киназа, която персистира въпреки спиране на лечението със статин.

При клиничните изпитвания не са наблюдавани данни за повишени ефекти върху скелетната мускулатура в малката група пациенти, при които розувастатин е прилаган със съпътстващо лечение. Увеличение на честотата на миозит и миопатия е наблюдавано обаче при пациенти, получаващи други инхибитори на HMG-CoA редуктазата заедно с производни на фибриновата киселина, включително гемфиброзил, циклоспорин, никотинова киселина, азолови антимикотици, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзил повишава риска от миопатия, когато се приема едновременно с някои HMG-CoA инхибитори на редуктазата. Поради това, комбинацията между гемфиброзил и Тинтарос Плюс не се препоръчва. Ползата от допълнително понижаване на липидните нива, в резултат от комбинираното приемане на Тинтарос Плюс таблетки заедно с фибрати или ниацин, трябва да бъде внимателно претеглена спрямо потенциалния риск от такива комбинации.

Тинтарос Плюс таблетки не трябва да се употребяват при пациенти с остри сериозни състояния, при които има съмнения за наличие на миопатия или които предразполагат към развитието на бъбречна недостатъчност вследствие на рабдомиолиза (напр. сепсис, хипотония, голяма операция, травма, тежки метаболитни, ендокринни и електролитни нарушения или неконтролирани гърчове).

### Чернодробни ефекти

В контролирани проучвания, при пациенти, които приемат едновременно езетимиб и статин е наблюдавано последователно повишение на трансаминазите ( $\geq 3 \times$  над горната граница на нормата [ULN]).

Препоръчително е да се извършат изследвания на чернодробната функция 3 месеца след началото на лечението с розувастатин. Употребата на розувастатин трябва да се преустанови или дозата трябва да се понижи, ако нивото на серумните трансаминази надвишава три пъти горната граница на нормата.

При пациенти с вторична хиперхолестеролемия, причинена от хипотиреоидизъм или нефротичен синдром, основното заболяване трябва да се лекува преди започване на лечение с таблетки Тинтарос Плюс.

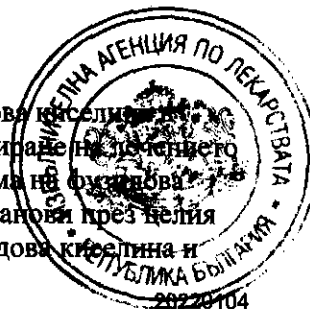
Тъй като не са известни ефектите от повишената експозиция на езетимиб при пациенти с умерена или тежка чернодробна недостатъчност, употребата на таблетки Тинтарос Плюс не се препоръчва (вж. точка 5.2).

### Бъбречни ефекти

При пациенти, лекувани с по-високи дози розувастатин, а именно 40 mg, е наблюдавана протеинурия, установена при изследване с тест-ленти, с предимно тубулен произход и в повечето случаи с преходен или интермитентен характер. Не е доказано, че протеинурията прогнозира остро или прогресивно бъбречно заболяване (вж. точка 4.8).

### Фузидова киселина

Таблетките Тинтарос Плюс не трябва да се прилагат едновременно с фузидова киселина или с други лекарствени форми за системно приложение или в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които употребата на системна форма на фузидова киселина се счита за необходима, лечението със статини трябва да се преустанови през целия период на лечение с фузидова киселина. При пациенти, които приемат фузидова киселина и



статици в комбинация, има съобщения за рабдомиолиза (включително някои с летален изход) (вижте точка 4.5). Пациентът трябва да бъде предупреден веднага да потърси медицинска помощ, ако получи симптоми на слабост, болка или чувствителност в мускулите.

Лечението със статини може да бъде възобновено седем дни след последната доза на фузидова киселина.

При изключителни обстоятелства, когато е необходимо продължително системно лечение с фузидова киселина (например за лечение на тежки инфекции), необходимостта от едновременно приложение на таблетки Тинтарос Плюс и фузидова киселина може единствено да се разгледа за всеки случай поотделно и при строго медицинско наблюдение.

#### Раса

Фармакокинетичните проучвания на розувастатин показват повишение на експозицията при пациентите от азиатската раса, в сравнение с тези от бялата раса (вж. точка 4.2 и 5.2).

#### Протеазни инхибитори

Повишена системна експозиция на розувастатин е наблюдавана при пациенти, приемащи розувастатин едновременно с различни протеазни инхибитори в комбинация с ритонавир. Трябва да се обмислят както ползата от липидопонижаване чрез употреба на Тинтарос Плюс при пациенти с HIV, които приемат протеазни инхибитори, така и потенциалът за повишена плазмена концентрация на розувастатин, когато се започва терапията и се повишава дозата на розувастатин при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори. Не се препоръчва едновременното приложение с определени протеазни инхибитори, освен ако дозата на Тинтарос Плюс не се адаптира (вж. точки 4.2 и 4.5).

#### Интерстициална белодробна болест

Докладвани са изолирани случаи на интерстициална белодробна болест при приложение на някои статини, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.8). Клиничните прояви могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло и треска). Ако има подозрение, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, терапията със статини трябва да бъде преустановена.

#### Захарен диабет

Някои данни сочат, че статините като клас повишават кръвната захар и при някои пациенти с висок риск от развитие на диабет могат да предизвикат нива на хипергликемия, при които на практика е необходимо лечение за диабет. Този риск, обаче се компенсира от понижението на съдовия риск и следователно не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статин. Пациентите с риск от хипергликемия (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, ИТМ > 30 kg/m<sup>2</sup>, повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат наблюдавани едновременно клинично и биохимично в съответствие с националните препоръки.

В проучването JUPITER, докладваната обща честота на диабет е била 2,8 % при розувастатин и 2,3 % при плацебо, предимно при пациенти с глюкоза на гладно от 5,6 до 6,9 mmol/l.

#### Фибрати

Безопасността и ефикасността на езетимиб, приложен с фибрати, не са установени.

Ако при пациенти, които приемат Тинтарос Плюс и фенофибрат, има съмнения за холелитиаза, са показани изследвания на жлъчния мехур и тази терапия трябва да се прекрати (вж. точки 4.5 и 4.8).

#### Антикоагуланти

Ако Тинтарос Плюс се добави към варфарин, към друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, международното нормализирано отношение (INR) трябва да се проследява по подходящ начин (вж. точка 4.5).

Циклоспорин: вж. точки 4.3 и 4.5.

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на приложението на таблетки Тинтарос Плюс при деца на възраст под 18 години все още не са установени, поради което употребата им не се препоръчва.



в тази възрастова група.

#### Чернодробно заболяване и алкохол

Тинтарос Плюс трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които консумират прекомерно големи количества алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване.

#### Лактоза

Таблетките Тинтарос Плюс съдържат лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Противопоказани

**Циклоспорин:** При едновременното приложение на розувастатин с циклоспорин, стойностите на AUC на розувастатин са средно 7 пъти по високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци (вж. точка 4.3). Едновременното приложение не повлиява плазмените концентрации на циклоспорин.

Едновременното приложение на Тинтарос Плюс с циклоспорин е противопоказано (вж. точка 4.3).

При проучване на осем пациенти след бъбречна трансплантация и с креатининов клирънс  $\geq 50$  ml/min, провеждащи лечение с постоянна доза циклоспорин, приложението на еднократна доза от 10 mg езетимиб води до увеличение от 3,4 пъти (от 2,3 до 7,9 пъти) на средната AUC за общия езетимиб в сравнение със здравата контролна популация, участвала в друго проучване (n = 17) и приемала само езетимиб. В друго проучване при пациент с бъбречна трансплантация с тежка бъбречна недостатъчност, който е получавал циклоспорин и множество други лекарства се наблюдава 12 пъти по-голяма експозиция на общия езетимиб в сравнение с контроли, получаващи само езетимиб. В кръстосано проучване с два периода при 12 здрави доброволци, ежедневното прилагане на 20 mg езетимиб в продължение на 8 дни с еднократна доза от 100 mg циклоспорин на ден 7 води до средно увеличение на AUC на циклоспорин с 15% (в диапазона от намаление с 10% до увеличение с 51%) в сравнение със самостоятелното приложение на еднократна доза от 100 mg циклоспорин. Контролирано проучване за ефекта от едновременно приложение на езетимиб върху експозицията на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация не е провеждано.

#### Комбинации, които не се препоръчват

**Протеазни инхибитори:** Въпреки, че точният механизъм на взаимодействие не е известен, едновременното приложение с протеазни инхибитори може рязко да повиши експозицията на розувастатин (вж. точка 4.5). Например във фармакокинетично проучване, едновременното приложение на 10 mg розувастатин и комбиниран продукт, състоящ се от два протеазни инхибитора (300 mg атазанавир/100 mg ритонавир) при здрави доброволци се асоциира с приблизително трикратно и седемкратно нарастване съответно на AUC и  $C_{max}$  на розувастатин. Едновременното приложение на розувастатин и някои комбинации от протеазни инхибитори може да се има предвид след внимателно преценяване на корекциите на дозата на розувастатин на база очакваното повишение на експозицията на розувастатин (вж. точки 4.2, 4.4 и таблица в 4.5). Комбинацията не е подходяща за първоначална терапия. При необходимост началното лечение или адаптирането на дозата трябва да се извършват само с монопрепарати и след определяне на подходящите дози е възможно преминаването към комбинация с подходяща концентрация.

**Инхибитори на транспортните протеини:** Розувастатин е субстрат на определени транспортни протеини, включително чернодробният протейк транспортер OATP1B1 и едлуктевия транспортер BCRP. Едновременното приложение на Тинтарос Плюс с лекарствени продукти,

които са инхибитори на тези транспортни протеини, може да доведе до повишаване на плазмената концентрация на розувастатин и повишен риск от миопатия (вж. точки 4.2, 4.4 и таблицата в 4.5).

**Гемфиброзил и други липидопонижаващи продукти:** Едновременното приложение на розувастатин и гемфиброзил е довело до двукратно повишение на  $C_{max}$  и AUC на розувастатин (вж. точка 4.4). Като се имат предвид данните от фармакокинетичните проучвания, изследващи лекарствените взаимодействия, не се очаква фармакокинетично значимо взаимодействие с фенофибрат, но все пак е възможна поява на фармакодинамично взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, други фибрати и липидопонижаващи дози (в дози  $\geq 1$  g на ден) на ниацин (никотинова киселина) повишават риска от поява на миопатия при комбиниране с инхибитори на HMG-CoA редуктазата, най-вероятно поради факта, че последните могат да предизвикат миопатия когато се прилагат самостоятелно.

При пациенти, които приемат фенофибрат и езетимиб, лекарите трябва да са наясно с възможния риск от холелитиаза и заболяване на жлъчния мехур (вж. точки 4.4 и 4.8). Ако при пациенти, които приемат езетимиб и фенофибрат има съмнение за холелитиаза, са показани изследвания на жлъчния мехур и тази терапия трябва да се преустанови (вж. точка 4.8). Едновременното приложение на фенофибрат или гемфиброзил увеличава незначително общата концентрация на езетимиб (приблизително с 1,5 и съответно 1,7 пъти). Едновременното приложение на езетимиб с други фибрати не е проучено. Фибратите могат да увеличат екскрецията на холестерол в жлъчката, което води до холелитиаза. При проучвания върху животни, езетимиб понякога повишава холестерола в жлъчния сок на жлъчния мехур, но не при всички видове (вж. точка 5.3). Не може да се изключи литогенен риск, свързан с терапевтичната употреба на езетимиб.

**Фузидова киселина:** Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се увеличи при едновременното приложение на фузидова киселина в лекарствени форми за системно приложение със статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакодинамичен, фармакокинетичен или и двете) е все още неизвестен. При пациенти, приемащи тази комбинация, има съобщения за рабдомиолиза (включително с летален изход). Ако е необходимо системно лечение с фузидова киселина, лечението с розувастатин трябва да се прекрати през целия период на лечение с фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.

#### Други взаимодействия

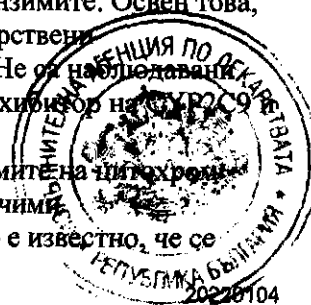
**Антиациди:** Едновременното приложение на розувастатин с антиацидна суспензия, съдържаща алуминиев и магнезиев хидроксид, е довело до намаляване на плазмената концентрация на розувастатин с приблизително 50%. Този ефект е бил отслабен, когато антиацидите са давани 2 часа след приема на розувастатин. Клиничното значение на това взаимодействие не е изследвано.

Едновременното прилагане на антиацид намалява скоростта на абсорбция на езетимиб, но не оказва ефект върху бионаличността на езетимиб. Това намаляване на скоростта на абсорбция не се счита за клинично значимо.

**Еритромицин:** Едновременният прием на розувастатин и еритромицин е довел до 20% намаление на  $AUC_{(0-1)}$  и 30% намаление на  $C_{max}$  на розувастатин. Това взаимодействие може да е предизвикано от повишения чревен мотилитет, вследствие на приемането на еритромицин.

**Ензими от системата на цитохром P450:** Данните от *in vitro* и *in vivo* проучвания показват, че розувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензимите. Освен това, розувастатин е лош субстрат за тези изоензими. Затова не се очакват лекарствени взаимодействия вследствие на цитохром P450-медириания метаболизъм. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между розувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9, CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4).

В предклинични проучвания е установено, че езетимиб не индуцира ензимите на цитохром P450, които метаболизират лекарствата. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между езетимиб и лекарства, за които е известно, че се





метаболизират чрез цитохром P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансфераза.

**Антагонисти на витамин К:** Подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, започването на лечение с розувастатин или титрирането на дозата му при пациенти, приемащи антагонисти на витамин К (напр. варфарин или други кумаринови антикоагуланти) може да доведе до повишаване на международното нормализирано отношение (INR).

Прекъсването на лечението или постепенното понижаване на дозата с розувастатин може да доведе до намаление на INR. При подобни ситуации се препоръчва мониториране на INR. Едновременното приложение на езетимиб (10 mg веднъж дневно) не оказва съществено влияние върху бионаличността на варфарин и протромбиновото време в проучване, проведено при дванадесет здрави възрастни мъже. Въпреки това, има постмаркетингови съобщения за повишено международно нормализирано отношение (INR) при пациенти, при които езетимиб е добавян към варфарин или флуиндион. Ако Тинтарос Плюс се добавя към варфарин, към друг кумаринов антикоагулант или към флуиндион INR трябва да се проследява по подходящ начин (вж. точка 4.4).

**Тикагрелор:** Тикагрелор може да повлияе бъбречната екскреция на розувастатин, увеличавайки риска от кумулиране на розувастатин. Въпреки че точният механизъм не е известен, в някои случаи едновременното приложение на тикагрелор и розувастатин води до намаляване на бъбречната функция, повишено ниво на СРК и рабдомиолиза.

**Перорални контрацептиви/хормонозаместителна терапия (ХЗТ):** Едновременният прием на розувастатин и перорални контрацептиви е довел до повишаване на AUC на етинилестрадиол и норгестрел, съответно с 26% и 34%. Тези повишени плазмени концентрации трябва да се вземат под внимание, когато се определя дозировката на пероралните контрацептиви. Няма фармакокинетични данни за пациенти, които приемат едновременно розувастатин и хормонозаместителна терапия, ето защо, подобен ефект не трябва да бъде изключен като вероятен. Въпреки това, тази комбинация е била широко прилагана при жени в клинични изпитвания и е била понесена добре.

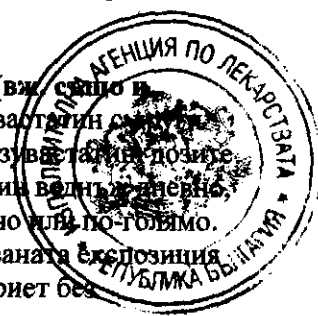
В клинични проучвания за лекарствени взаимодействия езетимиб не оказва влияние върху фармакокинетиката на пероралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел).

**Колестирамин:** Едновременното приложение на колестирамин намалява средната площ под кривата (AUC) на общия езетимиб (езетимиб + езетимиб глюкуронид) приблизително с 55%. Редукцията на повишения LDL-холестерол, предизвикана от добавянето на езетимиб към колестирамин може да се намали чрез това взаимодействие (вж. точка 4.2).

**Езетимиб:** При пациенти с хиперхолестеролемия едновременното приложение на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб води до увеличение на AUC на розувастатин 1,2 пъти (вж. таблицата по-долу). Не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие между розувастатин и езетимиб по отношение на нежелани реакции (вж. точка 4.4). Поради това рискът от тези събития може да се увеличи при едновременната употреба на езетимиб и розувастатин. Препоръчва се подходящо клинично проследяване на тези пациенти.

**Други лекарствени продукти:** Въз основа на данните от специфични проучвания за изследване на лекарствени взаимодействия, не се очаква клинично значимо взаимодействие с дигоксин. В клинични проучвания за взаимодействия, езетимиб няма ефект върху фармакокинетиката на дапсон, декстрометорфан, дигоксин, глипизид, толбутамид или мидазолам, при едновременното им приложение. Циметидин, прилаган съвместно с езетимиб, няма ефект върху бионаличността на езетимиб.

**Взаимодействия, които изискват адаптиране на дозата на розувастатин (вж. също в таблицата по-долу):** Когато е необходимо да се прилага едновременно розувастатин с други лекарствени продукти, за които е известно, че повишават експозицията на розувастатин, дозата на розувастатин трябва да се адаптират. Започва се с доза от 5 mg розувастатин веднъж дневно, ако очакваното повишение на експозицията (AUC) е приблизително двукратно или по-голямо. Максималната дневна доза розувастатин трябва да се коригира така, че очакваната експозиция на розувастатин да не надвиши тази на дневна доза от 40 mg розувастатин, приет без



взаимодействащи лекарствени продукти, например доза от 20 mg розувастатин с гемфиброзил (1,9 пъти повишение) и доза от 10 mg розувастатин с комбинация атазанавир/ритонавир (3,1 пъти повишение).

**Ефект на едновременно прилаган лекарствен продукт върху експозицията на розувастатин (AUC, в низходящ ред) от публикувани клинични изпитвания**

Дозов режим на взаимодействиращото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC на розувастатин*
Циклоспорин 75 mg 2 пъти/ден до 200 mg 2 пъти/ден, 6 месеца	10 mg веднъж/ден, 10 дни	7,1 пъти ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж/ден, 8 дни	10 mg, единична доза	3,1 пъти ↑
Регорафениб 160 mg веднъж дневно, 14 дни	5 mg, единична доза	3,8 пъти ↑
Велпатасвир 100 mg веднъж дневно	10 mg, единична доза	2,7-пъти ↑
Омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg/ Ритонавир 100 mg веднъж дневно / дазабувир 400 mg два пъти дневно, 14 дни	5 mg, единична доза	2,6- пъти ↑
Гразопревир 200 mg/елбасвир 50mg веднъж дневно, 11 дни	10 mg, единична доза	2,3- пъти ↑
Глекапревир 400 mg/пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	5 mg веднъж дневно, 7 дни	2,2- пъти ↑
Симепревир 150 mg веднъж дневно, 7 дни	10 mg, единична доза	2,8 пъти ↑
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg 2 пъти/ден, 17 дни	20 mg веднъж/ден, 7 дни	2,1 пъти ↑
Клопидогрел натоварване с 300 mg, последвано от 75 mg на 24 часа	20 mg, единична доза	2 пъти ↑
Гемфиброзил 600 mg 2 пъти/ден, 7 дни	80 mg, единична доза	1,9 пъти ↑
Елтромбопаг 75 mg веднъж/ден, 5 дни	10 mg, единична доза	1,6 пъти ↑
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg 2 пъти/ден, 7 дни	10 mg веднъж/ден, 7 дни	1,5 пъти ↑
Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg 2 пъти/ден, 11 дни	10 mg, единична доза	1,4 пъти ↑
Дронедарон 400 mg 2 пъти/ден	Не е налична	1,4 пъти ↑
Итраконазол 200 mg веднъж/ден, 5 дни	10 mg, единична доза	1,4 пъти ↑**
Фозампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg 2 пъти/ден, 8 дни	10 mg, единична доза	↔
Алеглитазар 0,3 mg, 7 дни	40 mg, 7 дни	↔
Силимарин 140 mg 3 пъти/ден, 5 дни	10 mg, единична доза	↔
Фенофибрат 67 mg 3 пъти/ден, 7 дни	10 mg, 7 дни	↔
Рифампин 450 mg веднъж/ден, 7 дни	20 mg, единична доза	↔
Кетоназол 200 mg 2 пъти/ден, 7 дни	80 mg, единична доза	↔
Флуконазол 200 mg веднъж/ден, 11 дни	80 mg, единична доза	↔
Еритромицин 500 mg 4 пъти/ден, 7 дни	80 mg, единична доза	20%
Баикалин 50 mg 3 пъти/ден, 14 дни	20 mg, единична доза	47%



Езетимиб 10 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно, 14 дни	1,2 пъти ↑**
--------------------------------------	-----------------------------	--------------

\*Данните, дадени като x пъти промяна, представляват просто съотношение между едновременно приложение и самостоятелно приложение на розувастатин. Данните, дадени като % промяна представят % разлика отнесен към самостоятелното приложение на розувастатин.

Повишението е посочено като “↑”, без промяна като “↔”, понижението като “↓”.

\*\*Няколко проучвания за взаимодействия са проведени с различни дозировки розувастатин, а таблицата представя най-значимото съотношение

Комбинацията не е подходяща за първоначално лечение. При необходимост началото на лечението или адаптирането на дозата, трябва да се извършват само с монопрепарати и след определяне на подходящите дози е възможно преминаването към комбинацията с фиксирана доза с подходящата концентрация.

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни пациенти.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Употребата на Тинтарос Плюс е противопоказана по време на бременност и кърмене.

Жени в детородна възраст трябва да използват подходящи контрацептивни мерки.

#### Бременност

##### *Розувастатин:*

Тъй като холестеролът и други продукти на биосинтезата на холестерола са важни за развитието на плода, потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата е по-голям, в сравнение с ползата от лечението по време на бременност. Изследванията върху животни предоставят ограничени данни за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ако пациентка забременее по време на лечение с Тинтарос Плюс лечението трябва да се прекрати незабавно.

##### *Езетимиб:*

Няма налични клинични данни за употребата на езетимиб по време на бременност.

Проучванията върху животни при монотерапия с езетимиб не показват признаци на преки или непреки вредни ефекти по отношение на бременността, ембриофеталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

#### Кърмене

##### *Розувастатин:*

Розувастатин се отделя в млякото на плъхове. Няма данни относно неговата екскреция в човешкото мляко (вж. точка 4.3).

##### *Езетимиб:*

Проучвания върху плъхове показват, че езетимиб се екскретира в кърмата. Не е известно дали езетимиб се отделя в кърмата при хора.

#### Фертилитет

Няма данни от клинични проучвания за ефектите на езетимиб върху фертилитета при хора.

Езетимиб не оказва влияние върху фертилитета на мъжки или женски плъхове (вж. точка 5.3).

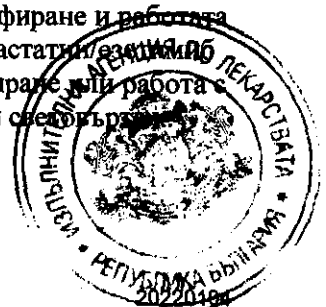
#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Тинтарос Плюс не повлиява или повлиява в малка степен способността за шофиране и работата с машини. Не са провеждани проучвания за установяване влиянието на розувастатин и езетимиб върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че по време на лечението може да се появи сънливост.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила за безопасност

PL/H/0500/01-03/18/012



Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при употребата на розувастатин, обикновено са леки и преходни. При контролираните клинични изпитвания под 4% от пациентите, лекувани с розувастатин, са прекъснали лечението поради нежелани реакции.

В клинични проучвания с продължителност до 112 седмици езетимиб в доза 10 mg дневно е прилаган самостоятелно при 2 396 пациенти, или със статин при 11 308 пациенти или с фенофибрат при 185 пациенти. Нежеланите реакции обикновено са били леки и преходни. Общата честота на нежелани реакции е сходна между езетимиб и плацебо. По същия начин, степента на прекратяване на лечението поради нежелани реакции е сравнима между езетимиб и плацебо.

Според наличните данни, 1 200 пациенти са приемали комбинация розувастатин и езетимиб в клинични проучвания. Както се съобщава в публикуваната литература, най-честите нежелани събития, свързани с комбинираното лечение с розувастатин-езетимиб при пациенти с хиперхолестеролемия са повишени чернодробни трансаминази, стомашно-чревни проблеми и мускулни болки. Това са установени нежелани реакции за активните вещества. Въпреки това не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие между розувастатин и езетимиб по отношение на нежеланите реакции (вж. точка 5.2).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежеланите събития е класифицирана както следва: чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

Системо-органен клас по MedDRA	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопения <sup>2</sup>		
Нарушения на имунната система			Реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем <sup>2</sup>		
Нарушения на ендокринната система	Захарен диабет <sup>1,2</sup>				
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит <sup>3</sup>			
Психични нарушения					Депресия <sup>2,5</sup>
Нарушения на нервната система	Главоболие <sup>2,4</sup> , замаяване <sup>2</sup>	Парестезия <sup>4</sup>		Полиневропатия <sup>2</sup> , загуба на памет <sup>2</sup>	Периферна невропатия <sup>2</sup> , нарушения на съня (включително безсъние и кошмари) <sup>2</sup>
Съдови нарушения		Топли вълни <sup>3</sup> , хипертония <sup>3</sup>			
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица <sup>3</sup>			
Стомашно-чревни нарушения	Запек <sup>2</sup> , гадене <sup>2</sup> , болка в корема <sup>2,3</sup> , диария <sup>3</sup>	Диспепсия <sup>3</sup> гастроезофагнална рефлуксна болест <sup>3</sup> ; гадене <sup>3</sup>	Панкреатит <sup>2</sup>		



	флатуленция <sup>3</sup>	сухота в устата <sup>4</sup> , гастрит <sup>4</sup>			
Хепатобилиарни нарушения			Повишени чернодробни трансминази <sup>2</sup>	Жълтеница <sup>2</sup> хепатит <sup>2</sup>	Холелитиаза <sup>5</sup> холецистит <sup>5</sup>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Сърбеж <sup>2,4</sup> , обрив <sup>2,4</sup> , уртикария <sup>2,4</sup>			Синдром на Stevens-Johnson <sup>2</sup> , еритема мултиформе <sup>5</sup> , лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Миалгия <sup>2,4</sup>	Артралгия <sup>3</sup> , мускулни спазми <sup>3</sup> , болка във врата <sup>3</sup> , болка в гърба <sup>4</sup> , мускулна слабост <sup>4</sup> , болка в крайниците <sup>4</sup>	Миопатия (включително миозит) <sup>2</sup> , рабдомиолиза <sup>2</sup> , лупус-подобен синдром <sup>2</sup> , разкъсване на мускулите <sup>2</sup>	Артралгия <sup>2</sup>	Имуно-медирана некротизираща миопатия <sup>2</sup> , нарушения на сухожилията, понякога усложнени от разкъсване <sup>2</sup>
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Хематурия <sup>2</sup>	
Нарушения на репродуктивната система и гърдата				Гинекомастия <sup>2</sup>	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения <sup>2</sup> , умора <sup>3</sup>	Болка в гръдите <sup>3</sup> , болка <sup>3</sup> , астения <sup>4</sup> , периферен оток <sup>4</sup>			
Изследвания	Повишени ALT и/или AST <sup>4</sup>	Повишена СРК в кръвта <sup>3</sup> ; повишена гамаглутамилтрансфераза <sup>3</sup> ; отклонения в чернодробните функционални изследвания <sup>3</sup>			

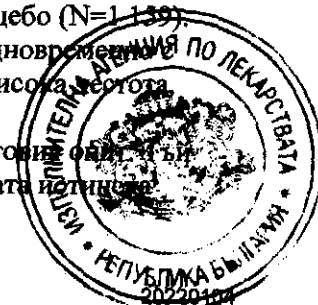
<sup>1</sup> Честотата зависи от наличието или липсата на рискови фактори (глюкоза на гладно  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, повишаване на триглицеридите, анамнеза за хипертония) – за розувастатин.

<sup>2</sup> Профил на нежеланите реакции на розувастатин въз основа на данните от клинични проучвания и широкия постмаркетингов опит.

<sup>3</sup> Монотерапия с езетимиб. При пациенти, лекувани с езетимиб (N=2 396), са били наблюдавани нежелани реакции и с по-висока честота, отколкото при плацебо (N=1 139).

<sup>4</sup> Езетимиб, едновременно приложен със статин. При пациенти, лекувани едновременно с езетимиб и статин (N=11 308), са наблюдавани нежелани реакции и с по-висока честота, отколкото при самостоятелно приложен статин (N=9 361).

<sup>5</sup> Допълнителни нежелани реакции за езетимиб, съобщени от постмаркетингови изследвания, като тези нежелани реакции са установени от спонтанни съобщения, тяхната истинска честота не е известна и не може да бъде оценена.



*Следните нежелани реакции са докладвани при някои статини:*

- сексуална дисфункция;
- изолирани случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.4).

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, честотата на нежеланите лекарствени реакции зависи от дозата на лекарството.

*Ефекти върху бъбреците:* При пациенти, лекувани с розувастатин, е наблюдавана протеинурия, установена при изследване с тест-лентички и която е предимно с тубулен произход. В определени моменти от лечението при <1% от пациентите на 10 и 20 mg и при приблизително 3% от пациентите, лекувани с 40 mg, са наблюдавани промени в изследванията за протеин в урината от отрицателен резултат или следи до ++. Незначително отклонение в посока от отрицателен резултат или следи към + е наблюдавано при доза 20 mg. В повечето случаи протеинурията намалява или изчезва спонтанно в процеса на лечението. От прегледа на данните при клиничните проучвания и постмаркетинговия опит досега не е идентифицирана причинна връзка между протеинурията и остро или прогресивно бъбречно заболяване. При пациенти, лекувани с розувастатин, е наблюдавана хематурия, но клиничните данни сочат, че честотата ѝ е ниска.

*Ефекти върху скелетната мускулатура:* Съобщавани са въздействия върху скелетната мускулатура като миалгия, миопатия (включително миозит) и рядко рабдомиолиза със или без остра бъбречна недостатъчност, при пациенти, лекувани с розувастатин във всички терапевтични дози, особено с дози над 20 mg.

Дозозависимо увеличение на нивото на СК е наблюдавано при малък брой пациенти, които приемат розувастатин; множеството от случаите са леки, асимптоматични и преходни. Ако нивото на СК се повиши (> 5 пъти горната граница на нормата) лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4).

*Ефекти върху черния дроб:* Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, увеличение на трансaminaзите, свързано с дозировката, е наблюдавано при малък брой пациенти на розувастатин; по-голяма част от случаите са леки, асимптоматични и преходни.

Докладваната честота на рабдомиолиза, сериозни бъбречни събития и сериозни чернодробни събития (особено увеличени чернодробни трансaminaзи) е по-висока при доза от 40 mg розувастатин.

#### *Лабораторни стойности*

В контролирани клинични проучвания с монотерапия, честотата на клинично значими повишения на серумните трансaminaзи (ALT и/или AST  $\geq 3$  X ULN, последователно) е сходна между езетимиб (0,5%) и плацебо (0,3%). В проучвания с едновременно приложение, честотата е 1,3% при пациенти, лекувани с езетимиб, прилаган едновременно със статин и 0,4% при пациенти, лекувани само със статин. Тези повишения обикновено са асимптоматични, не са свързани с холестаза, и се връщат до норма след прекратяване на лечението или при продължаване на лечението (вж. точка 4.4).

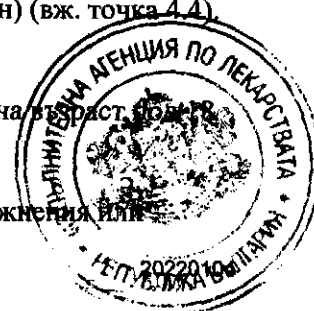
В клинични проучвания е съобщена СРК > 10 X ULN при 4 от 1 674 (0,2%) пациенти, приемали само езетимиб, спрямо 1 от 786 (0,1%) пациенти, приемали плацебо и за 1 от 917 (0,1%) пациенти, приемали едновременно езетимиб и статин срещу 4 от 929 (0,4%) пациенти, приемали само статин. Честотата на миопатия или рабдомиолиза, свързана с езетимиб, не е по-висока в сравнение със съответното контролно рамо (плацебо или само статин) (вж. точка 4.4).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на приложението на Тинтарос Плюс при деца на възраст под 18 години все още не са установени (вж. точка 5.1).

#### *Розувастатин:*

Повишаване на креатин киназата > 10 xULN и мускулни симптоми след упражнението или



повишена физическа активност са наблюдавани по-често в едно 52-седмично клинично проучване при деца и юноши в сравнение с възрастните. В друг аспект, профилът на безопасност на розувастатин е сходен при деца и юноши, в сравнение с възрастните.

*Езетимиб:*

*Педиатрични пациенти (от 6 до 17 години)*

В проучване, което включва педиатрични пациенти (от 6 до 10-годишна възраст) с хетерозиготна фамилна или нефамилна хиперхолестеролемия (n = 138) се наблюдават повишени нива на ALT и/или AST ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ , последователно) при 1,1% (1 пациент) от пациентите на лечение с езетимиб в сравнение с 0% в групата с плацебо. Не се наблюдава повишение на СРК ( $\geq 10 \times \text{ULN}$ ). Не се съобщава за случаи на миопатия.

В отделно проучване, включващо пациенти в юношеска възраст (от 10 до 17-годишна възраст) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (n = 248), са наблюдавани повишени стойности на ALT и/или AST ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ , последователно) при 3% от пациентите (4 пациенти) на терапия с езетимиб/симвастатин в сравнение с 2% (2 пациенти) от групата на монотерапия със симвастатин; тези цифри са съответно 2% (2-ма пациенти) и 0% за повишаване на СРК ( $\geq 10 \times \text{ULN}$ ). Не се съобщава за случаи на миопатия.

Това проучване не е подходящо за сравнение на редки нежелани лекарствени реакции.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

### **4.9 Предозиране**

Няма публикувани литературни данни за предозиране с розувастатин.

Няма специфично лечение в случай на предозиране с розувастатин.

В клинични проучвания, приложението на езетимиб 50 mg дневно при 15 здрави доброволци за период до 14 дни, или 40 mg дневно на 18 пациенти с първична хиперхолестеролемия за период до 56 дни като цяло е понесено добре. При животни не се наблюдава токсичност след прилагане на еднократни перорални дози от 5 000 mg/kg на езетимиб при плъхове и мишки и 3 000 mg/kg при кучета.

Докладвани са няколко случая на предозиране с езетимиб – повечето от тях не са свързани с поява на нежелани лекарствени реакции. Съобщените нежелани лекарствени реакции не са сериозни. При предозиране трябва да се приложат симптоматични и поддържащи мерки.

При предозиране трябва да се приложи симптоматично и поддържащо лечение. Чернодробната функция и нивата на СК трябва да се проследяват. Малко вероятно е хемодиализата да бъде от полза.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Липидомодифициращи средства; инхибитори на HMG-CoA редуктазата в комбинация с други липидомодифициращи средства, АТС код: C10BA06  
Тинтарос Плюс е липидомодифициращ продукт, който селективно инхибира чревната абсорбция на холестерола и сродните растителни стероли и потиска ендогенния синтез на холестерола.

#### Механизъм на действие

*Розувастатин*

Розувастатин е селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скорост-



ограничаващият ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А в мевалонат (прекурсор на холестерола). Основно място на действие на розувастатин е черният дроб - таргетен орган, в който се извършва намаляване на нивото на холестерола. Розувастатин увеличава броя на чернодробните LDL рецептори върху клетъчната повърхност, като засилва поемането и катаболизма на LDL и така инхибира чернодробния синтез на VLDL, като по този начин намалява общия брой на VLDL и LDL частици.

#### *Езетимиб*

Езетимиб е нов клас липидопонижаващо съединение, което селективно инхибира чревната абсорбция на холестерола и сродните растителни стероли. Езетимиб е активен при перорално приложение и има механизъм на действие, който се различава от този на останалите класове холестеролопонижаващи вещества (например статини, секвестранти на жлъчните киселини [смоли], производни на фибратите и растителните станоли). Прицелната точка на молекулно ниво на езетимиб е стероловият транспортер Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), който е отговорен за абсорбцията на холестерол и фитостероли от тънките черва.

#### Фармакодинамични ефекти

##### *Розувастатин*

Розувастатин намалява повишения LDL-холестерол, общия холестерол и триглицеридите и повишава HDL-холестерола. Той понижава също ApoB, неHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG и увеличава ApoA-I (вж. таблица 1). Розувастатин понижава и съотношенията LDL-C/HDL-C, общ C/HDL-C, неHDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-I.

Таблица 1. Дозозависим отговор при пациенти с първична хиперхолестеролемия (тип IIa и IIb)  
(коригиран среден процент на промяна от изходното ниво)

Доза	N	LDL-C	Общ-С	HDL-C	TG	неHDL-C	ApoB	ApoA-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-5	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-4	10	-28	-60	-54	0

Терапевтичен ефект се постига до 1 седмица от началото на терапията, а 90% от максималния отговор се постига до 2 седмици. Максималният отговор обикновено се постига към 4-та седмица и се поддържа след това.

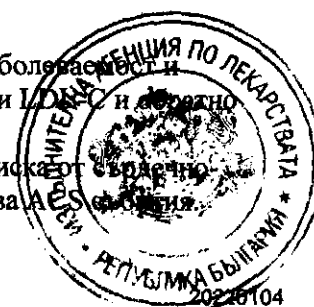
#### *Езетимиб*

Езетимиб се локализира на повърхността на ресничките на тънките черва и инхибира абсорбцията на холестерол, като по този начин намалява транспортирането на холестерола от тънките черва към черния дроб; статините намаляват синтеза на холестерол в черния дроб и заедно тези различни механизми на действие осигуряват допълнително намаляване на холестерола. В 2-седмично клинично проучване на 18 пациенти с хиперхолестеролемия, езетимиб потиска чревната абсорбция на холестерола с 54%, в сравнение с плацебо. Проведена е серия от предклинични проучвания за определяне на селективността на езетимиб при инхибиране на абсорбцията на холестерол. Езетимиб инхибира абсорбцията на [<sup>14</sup>C] белязания холестерол без да оказва ефект върху абсорбцията на триглицериди, мастни киселини, жлъчни киселини, прогестерон, етинилестрадиол, или мастноразтворими витамини А и D.

#### *Едновременното приложение на розувастатин-езетимиб*

При епидемиологични проучвания е установено, че сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност се изменят право пропорционално спрямо нивото на общия-С и LDL-C и обратно пропорционално спрямо нивото на HDL-C.

Приложението на розувастатин/езетимиб е ефективно за намаляване на риска от сърдечно-съдови събития при пациенти с исхемична болест на сърцето и анамнеза за





## Клинична ефикасност и безопасност

### Първична хиперхолестеролемия

В 6-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо, клинично проучване с паралелна група са оценени безопасността и ефикасността на езетимиб (10 mg), добавен към постоянна терапия с розувастатин срещу повишаване на дозата на розувастатин чрез титриране от 5 до 10 mg или от 10 до 20 mg (n = 440). Събраните данни показват, че езетимиб, добавен към постоянна терапия с розувастатин от 5 mg или 10 mg, понижава LDL холестерола с 21%. Обратно, удвояването на дозата на розувастатин до 10 mg или 20 mg намалява LDL холестерола с 5,7% (разлика между групите от 15,2%, p <0,001). Поотделно езетимиб плюс 5 mg розувастатин намалява LDL холестерола повече, отколкото розувастатин 10 mg (12,3% разлика, p <0,001), а езетимиб плюс 10 mg розувастатин намалява LDL холестерола повече, отколкото розувастатин 20 mg (разлика 17,5%, p <0,001).

6-седмично, рандомизирано проучване е предназначено да изследва ефикасността и безопасността на 40 mg розувастатин самостоятелно или в комбинация с 10 mg езетимиб при пациенти с висок риск от исхемична болест на сърцето (n = 469). Значително повече пациенти, които са получавали розувастатин/езетимиб, отколкото само розувастатин, достигат таргетните нива за АТР III LDL холестерол (<100 mg/dl, 94,0% срещу 79,1%, p <0,001). Розувастатин 40 mg е ефективен за подобряването на атерогенния липиден профил при тази високорискова популация.

Рандомизирано, открито, 12-седмично проучване изследва нивото на редуция на LDL във всяко лечебно рамо (10 mg розувастатин плюс 10 mg езетимиб, 20 mg розувастатин/10 mg езетимиб, 40 mg симвастатин/10 mg езетимиб, 80 mg симвастатин/10 mg езетимиб). Редукцията спрямо изходните стойности от комбинациите с ниска доза розувастатин е 59,7%, значително по-висока от комбинацията с ниски дози симвастатин - 55,2% (p <0,05). Лечението с комбинация от розувастатин във високи дози намалява LDL холестерола с 63,5% в сравнение с намалението с 57,4% при комбинацията на симвастатин във високи дози (p <0,001).

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтни лекарствени продукти, съдържащи розувастатин и с референтни лекарствени продукти, съдържащи езетимиб при всички подгрупи от педиатричната популация за лечение на повишен холестерол (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Терапия с розувастатин и езетимиб

При пациенти с хиперхолестеролемия едновременното приложение на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб води до повишаване на AUC на розувастатин 1,2 пъти. Не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие между розувастатин и езетимиб по отношение на нежеланите реакции.

### Розувастатин

**Абсорбция:** Максимални плазмени концентрации на розувастатин се достигат 5 часа след перорално приложение. Абсолютната бионаличност е приблизително 20%.

**Разпределение:** Розувастатин се поема екстензивно от черния дроб, който е основното място на синтезиране на холестерола и отделяне на LDL-C. Обемът на разпределение на розувастатин е приблизително 134 l. Розувастатин се свързва с плазмените протеини, предимно с албумина, в около 90%.

**Биотрансформация:** Метаболизмът на розувастатин е ограничен (около 10%). Изследванията на метаболизма с използване на човешки хепатоцити показват, че розувастатин е лош субстрат за метаболизма чрез цитохром P450. CYP2C9 е основния изоензим, който участва в метаболизма на розувастатин, а 2C19, 3A4 и 2D6 участват в по-малка степен. Основните



метаболити са N-дезметил и лактон метаболитите. N-дезметил метаболитът е около 50% по-слабо активен в сравнение с розувастатин, докато лактонната форма се счита за клинично неактивна. На розувастатин се дължи повече от 90% от инхибиторното действие върху HMG-CoA редуктаза.

**Елиминиране:** Приблизително 90% от розувастатин се елиминира като непроменено лекарство чрез фецеса (която се състои от резорбирано и нерезорбирано активно вещество), останалата част се екскретира с урината. Около 5 % се екскретира непроменен в урината. Плазменният полуживот е около 19 часа. Плазменният полуживот не се удължава с увеличаване на дозата. Средният плазмен клирънс е приблизително 50 литра/час (коефициент на вариабилност 21,7 %). Както при други инхибитори на HMG-CoA-редуктазата, чернодробното поемане на розувастатин включва мембрания преносител OATP-C. Този преносител е важен за чернодробното елиминиране на розувастатин.

**Линейност/нелинейност:** Системната експозиция на розувастатин се увеличава пропорционално на приеманата доза. Няма промяна във фармакокинетичните параметри при многократно дозиране.

#### Специални популации

**Възраст и пол:** Възрастта и полът нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на розувастатин при възрастни. Фармакокинетиката на розувастатин при деца и юноши с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия е сходна с тази на възрастните доброволци (вж. „Педиатрична популация” по-долу).

**Раса:** Фармакокинетичните проучвания показват, че при индивиди от азиатската раса (японци, китайци, филипинци, вьетнамци и корейци), се наблюдава двукратно повишаване в средната AUC и  $C_{max}$ , отколкото при индивиди от бялата раса. При индийци е налице повишаване на AUC и  $C_{max}$  1,3 пъти.

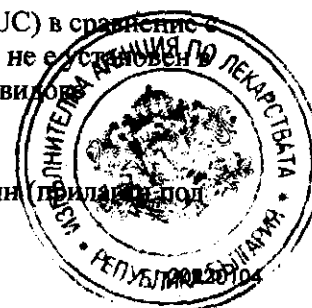
Един популационен фармакокинетичен анализ показва, че между индивидите от бялата и от черната раса няма клинично значими различия.

**Бъбречна недостатъчност:** В едно проучване при лица с различна степен на бъбречно увреждане, лекото до умерено изразеното бъбречно заболяване не е повлияло плазмените концентрации на розувастатин или на неговия N-дезметил метаболит. Лица с тежко увреждане обаче ( $CrCl < 30 \text{ ml/min}$ ) са имали трикратно увеличение на плазмената концентрация в сравнение със здрави доброволци и девет пъти по-висока концентрация на N-дезметил метаболита. Равновесните плазмени концентрации на розувастатин при пациенти на хемодиализа са приблизително 50% по-високи в сравнение със здрави доброволци.

**Чернодробна недостатъчност:** В едно проучване, включващо лица с различна степен на чернодробно увреждане не са получени данни за повишена експозиция на розувастатин при пациенти със скор по Child-Pugh 7 или по-нисък. При двама пациенти с тежко чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh 8 и 9), обаче системната експозиция е била увеличена най-малко два пъти в сравнение с лица с по-нисък скор по Child-Pugh. Няма данни за пациенти със скор по Child-Pugh над 9.

**Генетичен полиморфизъм:** Разпределението на всички HMG-CoA-редуктазни инхибитори, включително розувастатин, се извършва от OATP1B1 и ABCG2 транспортни протеини. При пациенти със SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) генетичен полиморфизъм има риск от повишена експозиция на розувастатин. Отделните видове полиморфизъм SLCO1B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA са свързани с повишена експозиция на розувастатин (AUC) в сравнение с генотип SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC. Този специфичен генотип не е установен в клиничната практика, но при пациенти, при които е известно, че имат тези видове полиморфизъм, се препоръчва по-ниска дневна доза от Тинтарос Плюс.

**Педиатрична популация:** Две фармакокинетични проучвания с розувастатин (прилаган под формата на таблетки) при педиатрични пациенти с хетерозиготна фамилна



хиперхолестеролемиа на възраст 10–17 или 6–17 години (общо 214 пациенти) показват, че експозицията при педиатричните пациенти изглежда сравнима или по-ниска от тази при възрастните пациенти. Експозицията на розувастатин е била предвидима по отношение на дозата и времето в продължение на 2-годишен период.

#### Езетимиб

**Абсорбция:** След перорално приложение, езетимиб се абсорбира бързо и екстензивно се конюгира до фармакологично активния фенолен-глюкуронид (езетимиб-глюкуронид). Средни максимални плазмени концентрации ( $C_{max}$ ) за езетимиб-глюкуронид се достигат в рамките на 1 до 2 часа и 4 до 12 часа за езетимиб. Абсолютната бионаличност на езетимиб не може да се определи, тъй като съединението е практически неразтворимо във водна среда, подходяща за инжектиране.

Едновременното приемане на храна (с високо съдържание на мазнини или без мазнини) не оказва влияние върху пероралната бионаличността на езетимиб. Езетимиб може да се прилага със или без храна.

**Разпределение:** Езетимиб и езетимиб-глюкуронид се свързват с плазмените протеини съответно в 99,7% и 88 до 92%.

**Биотрансформация:** Езетимиб се метаболизира предимно в тънките черва и черния дроб чрез глюкуронидна конюгация (фаза II реакция) с последваща жлъчна екскреция. Във всички изследвани видове се наблюдава минимален окислителен метаболизъм (фаза I реакция). Езетимиб и езетимиб-глюкуронид са основните производни съединения на лекарственото вещество, които се откриват в плазмата, съставляващи съответно около 10 до 20% и 80 до 90% от общото количество на лекарствения продукт в плазмата. Както езетимиб, така и езетимиб-глюкуронид се елиминират бавно от плазмата с данни за значителен ентерохепатален кръговрат. Полуживотът на езетимиб и езетимиб-глюкуронид е приблизително 22 часа.

**Елиминиране:** След перорално приложение на  $^{14}C$ -езетимиб (20 mg) при хора, общият езетимиб съставлява около 93% от общото радиоактивно белязано количество в плазмата.

Приблизително 78% и 11% от приложената радиоактивно белязана доза се отделя във фецеса и урината в продължение на 10 дни. След 48 часа не се откриват нива на радиоактивност в плазмата.

#### Специални популации

**Възраст и пол:** Плазмените концентрации на общия езетимиб са около 2 пъти по-високи при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години), отколкото при млади (18–45 години). Намаляването на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти, лекувани с езетимиб. Ето защо при пациенти в старческа възраст не е необходимо адаптиране на дозата. Плазмените концентрации на общия езетимиб са малко по-високи (приблизително 20%) при жени, отколкото при мъже. Намаляването на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между мъжете и жените, лекувани с езетимиб. Ето защо не е необходимо адаптиране на дозата въз основа на пола.

**Бъбречна недостатъчност:** След приложение на еднократна доза от 10 mg езетимиб на пациенти с тежко бъбречно увреждане ( $n = 8$ ; среден  $CrCl \leq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), средните стойности на AUC за общия езетимиб се увеличават приблизително 1,5 пъти, в сравнение с тези при здрави доброволци ( $n = 9$ ). Тези резултати не се считат за клинично значими. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Допълнително при един от пациентите в това проучване (след бъбречна трансплантация и получаващи множество лекарства, включително циклоспорин) се наблюдава 12 пъти по-висока експозиция на общия езетимиб.

**Чернодробна недостатъчност:** След еднократна доза от 10 mg езетимиб, средната по-висока общия езетимиб се увеличава приблизително 1,7 пъти при пациенти с лека степепенна чернодробна недостатъчност (5 или 6 по скалата на Child-Pugh), в сравнение със здрави индивиди. В 14-дневно проучване с многократно приложение (10 mg дневно) при пациенти с



умерена чернодробна недостатъчност (7 до 9 по скалата на Child-Pugh), средната AUC за общия езетимиб се повишава почти 4 пъти в ден 1 и ден 14 в сравнение със здрави индивиди. При пациенти с лека степен на чернодробна недостатъчност не е необходимо адаптиране на дозата. Тъй като не е известно какви могат да бъдат ефектите от повишената експозиция на езетимиб при пациенти с умерено или тежко изразена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh степен > 9), Тинтарос Плюс не се препоръчва за употреба при тези пациенти (вж. точка 4.4).

**Педиатрична популация:** Фармакокинетичните параметри на езетимиб са сходни между децата  $\geq 6$  години и възрастни. Няма фармакокинетични данни при педиатричната популация <6-годишна възраст. Клиничният опит при педиатрични пациенти включва пациенти с HoFH, HeFH, или ситостеролемия.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания при съвместно приложение на езетимиб и статини наблюдаваните токсични ефекти са основно тези, които са типични за статините. Някои от токсичните ефекти са по-силно изразени, отколкото наблюдаваните по време на лечение само със статини. Това се дължи на фармакокинетични и фармакодинамични взаимодействия при едновременното лечение. В клиничните проучвания не се наблюдават такива взаимодействия. Миопатии са наблюдавани при плъхове само след експозиция на дози, които са няколко пъти по-високи от терапевтичната доза при хора (приблизително 20 пъти нивото на AUC за статини и 500 до 2 000 пъти нивото на AUC за активните метаболити).

В поредица от *in vivo* и *in vitro* тестове езетимиб, прилаган самостоятелно или съвместно със статини, не проявява генотоксичен потенциал. Резултатите от продължителни изследвания за канцерогенност на езетимиб са отрицателни.

При едновременното прилагане на езетимиб и статини няма данни за тератогенност при плъхове. При бременни зайци са наблюдавани малък брой скелетни деформации (сливане на гръдните и опашните прешлени, намален брой на каудалните прешлени).

**Розувастатин:** Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Не са провеждани специфични изследвания, оценяващи ефектите върху hERG. Нежеланите реакции, които не са наблюдавани в клинични проучвания, но са наблюдавани при животни при нива на експозиция близки до клиничните, са следните: в изпитвания за токсичност при многократно прилагане се наблюдават хистопатологични чернодробни изменения вследствие на фармакологичното действие на розувастатин при мишки, плъхове и в по-ниска степен промени в жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. В допълнение се наблюдава токсичност по отношение на тестисите при маймуни и кучета при високи дози. Репродуктивна токсичност при плъхове, за която се съди по намалените брой, тегло и преживяемост на малките, се наблюдава при токсични за майката дози на системна експозиция, няколко пъти над нивото на терапевтична експозиция.

**Езетимиб:** При проучванията върху животни за хронична токсичност на езетимиб не са установени прицелни органи за токсично въздействие. При кучета, лекувани в продължение на четири седмици с езетимиб ( $\geq 0,03$  mg/kg/ден) концентрацията на холестерол в жлъчния мехур нараства с коефициент от 2,5 до 3,5 пъти. Въпреки това, в едногодишно проучване на кучета, които са третирани с дози до 300 mg/kg/ден не се наблюдава увеличена честота на холелитиаза или други хепатобилиарни нарушения. Значението на тези данни при хора не е известно. Рискът от литогенност, свързан с терапевтичната употреба на езетимиб не може да бъде изключен.

Езетимиб не оказва влияние върху фертилитета на мъжки или женски плъхове, не е тератогенен при плъхове и зайци, не засяга пренаталното и постнаталното развитие. Езетимиб преминава през плацентарната бариера при бременни плъхове и зайци, получавали многократно дозирани 1 000 mg/kg/ден. Едновременното прилагане на езетимиб с ловастатин води до ембрионални ефекти.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества:**

Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Кроскармелоза натрий  
Кросповидон, тип А  
Повидон К-30  
Натриев лаурилсулфат  
Магнезиев стеарат

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

30 месеца

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Опаковки с по 10, 28, 30, 84, 90, 98 или 100 таблетки в блистери от PA/Al/PVC/Al фолио. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem  
Нидерландия

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Тинтарос Плюс 5 mg/10 mg таблетки – рег. № 20180113  
Тинтарос Плюс 10 mg/10 mg таблетки – рег. № 20180114  
Тинтарос Плюс 20 mg/10 mg таблетки – рег. № 20180115

## **9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 08.05.2018 г.

## **10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

PL/H/0500/01-03/1B/012



