

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
КЪМ Рег. № 20240031/32/33/34
Разрешение № 68105-8 / 11-03-2025
BG/MA/MP -
Датум на издана №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зетовар 10 mg/10 mg филмирани таблетки
Зетовар 10 mg/20 mg филмирани таблетки
Зетовар 10 mg/40 mg филмирани таблетки
Зетовар 10 mg/80 mg филмирани таблетки

Zetovar 10 mg/10 mg film-coated tablets
Zetovar 10 mg/20 mg film-coated tablets
Zetovar 10 mg/40 mg film-coated tablets
Zetovar 10 mg/80 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg езетимиб (ezetimibe) и 10, 20 40 или 80 mg аторвастатин (atorvastatin) като аторвастатин калций трихидрат (atorvastatin calcium trihydrate).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка 10 mg/10 mg филмирана таблетка съдържа 153,83 mg лактоза (под формата на монохидрат).

Всяка 10 mg/20 mg филмирана таблетка съдържа 180,79 mg лактоза (под формата на монохидрат).

Всяка 10 mg/40 mg филмирана таблетка съдържа 234,71 mg лактоза (под формата на монохидрат).

Всяка 10 mg/80 mg филмирана таблетка съдържа 342,55 mg лактоза (под формата на монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

10 mg/10 mg таблетка: Бели до почти бели, продълговати, с размери приблизително 13 mm x 5 mm, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „1Т“ от едната страна и гладки от другата страна.

10 mg/20 mg таблетка: Бели до почти бели, продълговати, с размери приблизително 15 mm x 6 mm, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „2Т“ от едната страна и гладки от другата страна.

10 mg/40 mg таблетка: Бели до почти бели, продълговати, с размери приблизително 16 mm x 6 mm, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „4Т“ от едната страна и гладки от другата страна.

10 mg/80 mg таблетка: Бели до почти бели, продълговати, с размери приблизително 19 mm x 8 mm, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „8Т“ от едната страна и гладки от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Предотвратяване на сърдечно-съдови събития

Зетовар е показан за намаляване на риска от сърдечно-съдови събития (вж. точка 5.1) при



пациенти с коронарна болест на сърцето (КБС) и анамнеза за остър коронарен синдром (ОКС), преди това лекувани или не със статин.

Хиперхолестеролемия

Зетовар е показан като допълнителна терапия към диета за употреба от възрастни с първична (хетерозиготна фамилна и нефамилна) хиперхолестеролемия или смесена хиперлипидемия, когато употребата на комбиниран продукт е подходяща.

- пациенти, при които не се постига нужният контрол само със статин
- пациенти, които вече са лекувани със статин и езетимиб

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХоФХ)

Зетовар е показан като допълнителна терапия към диетата за употреба от възрастни с ХоФХ. Пациентите могат да получават и допълнителни лечения (напр. афереза на липопротеини с ниска плътност [ЛНП]).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Хиперхолестеролемия и/или коронарна болест на сърцето (с анамнеза за ОКС)

Пациентът трябва да е поставен на подходяща липидопонижаваща диета и да продължи с тази диета по време на лечението с езетимиб/аторвастатин.

Дозовият диапазон на езетимиб/аторвастатин е от 10/10 mg/ден до 10/80 mg/ден. Стандартната доза е 10/10 mg веднъж дневно. Нивото на холестерола на липопротеините с ниска плътност (ЛНП-Х) на пациента, статусът на риска от коронарна болест на сърцето и отговорът към текущата холестерол-понижаваща терапия трябва да се имат предвид при започване на лечението или при коригиране на дозата.

Дозата езетимиб/аторвастатин трябва да бъде определена индивидуално въз основа на известната ефикасност на различните дозировки езетимиб/аторвастатин (вж. точка 5.1, таблица 4) и отговора към текущата холестерол-понижаваща терапия. Коригирането на дозата трябва да се извършва на интервали от 4 седмици или повече.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХоФХ)

Дозата на езетимиб/аторвастатин при пациенти с ХоФХ е от 10/10 до 10/80 mg дневно. Езетимиб/аторвастатин може да се използва като допълнение към други липидопонижаващи лечения (напр. афереза на ЛНП) при тези пациенти или ако такива лечения не са налични.

Едновременно приложение с други лекарства

Дозата езетимиб/аторвастатин трябва да се приема или ≥ 2 часа преди или ≥ 4 часа след приложение на секвестрант на жлъчната киселина.

При пациенти, приемащи антивирусните средства срещу хепатит С елбасвир/гразопревир едновременно с езетимиб/аторвастатин, дозата на езетимиб/аторвастатин не трябва да надвишава 10/20 mg/ден (вж. точки 4.4 и 4.5).

При пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

При пациенти с чернодробна недостатъчност

Езетимиб/аторвастатин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2). Езетимиб/аторвастатин е ~~противопоказан~~ при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

При пациенти с бъбречна недостатъчност

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).



Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на езетимиб/аторвастатин при деца не са установени (вж. точка 5.2). Липсват данни.

Начин на приложение

Езетимиб/аторвастатин е за перорално приложение. Езетимиб/аторвастатин може да се прилага като еднократна доза по всяко време на деня, със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Лечението с езетимиб/аторвастатин е противопоказано по време на бременност и кърмене и при жени с детороден потенциал, които не използват подходящи контрацептивни мерки (вж. точка 4.6).

Езетимиб/аторвастатин е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване или необясними персистиращи завишени нива на серумните трансаминази, надвишаващи 3-кратно горната граница на нормата (ГГН).

Езетимиб/аторвастатин е противопоказан при пациенти, лекувани с антивирусните средства срещу хепатит С глекапревир/пибрентасвир.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миастения гравис и очна миастения

При няколко случая се съобщава, че статините индуцират *de novo* или влошават вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приемът на Зетовар трябва да се преустанови в случай на влошаване на симптомите. Съобщава се за рецидиви, когато същият или различен статин е бил (повторно) приложен.

Миопатия/рабдомиолиза

В постмаркетинговия опит с езетимиб се съобщават случаи на миопатия и рабдомиолиза. Повечето пациенти, развили рабдомиолиза, са приемали статин едновременно с езетимиб. Въпреки това, рабдомиолиза се съобщава много рядко при монотерапия с езетимиб и много рядко при добавяне на езетимиб към други средства, за които е известно, че са свързани с повишен риск от рабдомиолиза.

Таблетката Зетовар съдържа активното вещество аторвастатин.

Аторвастатин, подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, може в редки случаи да засегне скелетната мускулатура и да причини миалгия, миозит и миопатия, които могат да прогресират до рабдомиолиза, потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се със значително завишени нива на креатин фосфокиназата (КФК) (> 10 пъти над горната граница на нормата), миоглобинемия и миоглобинурия, което може да доведе до бъбречна недостатъчност.

Преди лечението

Езетимиб/аторвастатин трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с предразполагащи към рабдомиолиза фактори. Нивото на креатин фосфокиназата (КФК) трябва да се изследва преди започване на лечението в следните ситуации:

- бъбречна недостатъчност,
- хипотиреоидизъм,
- лична или фамилна анамнеза за наследствени заболявания на мускулите,
- предишна анамнеза за мускулна токсичност със статин или фибрат,
- предишна анамнеза за чернодробно заболяване и/или при консумиране на значителни количества алкохол,



- при пациенти в старческа възраст (> 70 години) трябва да се има предвид необходимостта от такова измерване, в зависимост от наличието на други предразполагащи фактори за рабдомиолиза,
- ситуации, при които може да възникне повишаване на плазмените нива, като взаимодействия (вж. точка 4.5) и специални популации, включително генетични субпопулации (вж. точка 5.2).

В тези случаи, рискът от лечението трябва да се прецени спрямо възможните ползи и се препоръчва клинично наблюдение.

Ако нивата на КФК са значително повишени при изходното ниво (> 5 пъти над горната граница на нормата), лечението не трябва да се започва.

Изследване на креатин фосфокиназата

Креатин фосфокиназата (КФК) не трябва да се изследва след интензивно физическо натоварване или в случай на друга възможна причина за повишаване на КФК, тъй като това затруднява тълкуването на стойностите. Ако нивата на КФК са значително повишени при изходното ниво (> 5-кратно над горната граница на нормата), по-късно нивата трябва да бъдат изследвани повторно в рамките на 5 до 7 дни, за да се потвърдят резултатите.

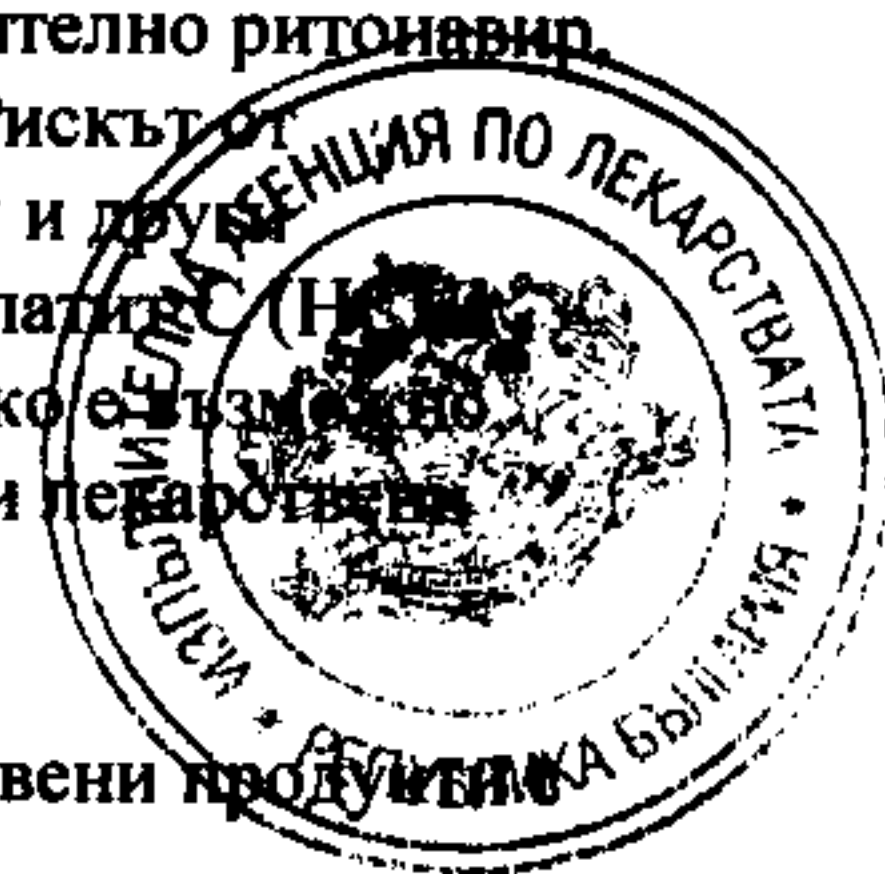
По време на лечението

- Пациентите трябва да бъдат помолени незабавно да съобщят за мускулна болка, крампи или слабост, особено ако са придружени от неразположение или висока температура или ако мускулните признаци и симптоми продължават след преустановяване на приема на езетимиб/аторвастатин.
- Ако такива симптоми се появят, докато пациентът получава лечение с езетимиб/аторвастатин, нивата на КФК трябва да бъдат изследвани. Ако се установи, че тези нива са значително завишени (> 5-кратно над горната граница на нормата), лечението трябва да бъде прекратено.
- Ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт, дори ако нивата на КФК са завишени до ≤ 5 -кратно над горната граница на нормата, трябва да се обмисли прекратяване на лечението.
- Ако симптомите отзвучат и нивата на КФК се върнат към нормалните, тогава може да се обмисли повторно въвеждане на езетимиб/аторвастатин или въвеждане на друг продукт, съдържащ статин, при най-ниската доза и при внимателно наблюдение.
- Приемът на Езетимиб/аторвастатин трябва да се преустанови, ако се появи клинично значимо завишаване на нивата на КФК (> 10 пъти над горната граница на нормата) или ако се диагностицира или подозира рабдомиолиза.
- В много редки случаи се съобщава за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време на или след лечение с някои статини. ИМНМ се характеризира клинично с постоянна проксимална мускулна слабост и повишена серумна креатинкиназа, които продължават въпреки прекратяването на лечението със статини.

Едновременен прием с други лекарствени продукти

Поради компонента аторвастатин в комбинацията езетимиб/аторвастатин, рискът от рабдомиолиза се увеличава, когато езетимиб/аторвастатин се прилага едновременно с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на аторвастатин, като силни инхибитори на CYP3A4 или транспортни протеини (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ХИВ протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и др.). Рискът от миопатия може да се увеличи и при едновременната употреба на гемфиброзил и други производни на фибриновата киселина, антивирусни средства за лечение на хепатит С (НЗС) (боцепревив, телапревив, елбасвир/гразопревив), еритромицин или ниацин. Ако е възможно, трябва да се обмислят алтернативни (невзаимодействащи) терапии вместо тези лекарствени продукти (вж. точка 4.8).

В случаите, когато е необходимо едновременното приложение на тези лекарствени продукти



езетимиб/аторвастатин, трябва внимателно да се преценят ползите и рискът от едновременното лечение. Когато пациентите получават лекарствени продукти, които повишават плазмената концентрация на аторвастатин, се препоръчва по-ниска максимална доза езетимиб/аторвастатин. Освен това, в случай на силни инхибитори на СYP3A4, трябва да се предвиди по-ниска начална доза езетимиб/аторвастатин и се препоръчва съответно клинично наблюдение на тези пациенти (вж. точка 4.5).

Аторвастатин не трябва да се прилага едновременно със системни форми на фузидова киселина или в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които употребата на системна фузидова киселина се счита за належаща, лечението със статини трябва да се преустанови по време на лечението с фузидова киселина. Съобщават се случаи на рабдомиолиза (включително някои смъртни случаи) при пациенти, получаващи фузидова киселина и статини като комбинирано лечение (вж. точка 4.5). Пациентът трябва да бъде посъветван да потърси незабавно медицинска помощ, ако усети симптоми на мускулна слабост, болка или чувствителност.

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

При изключителни обстоятелства, когато е необходима продължителна системна употреба на фузидова киселина, например за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно приложение на езетимиб/аторвастатин и фузидова киселина трябва да се обмисли за всеки отделен случай и под строго медицинско наблюдение.

Даптомицин

Рискът от миопатия и/или рабдомиолиза може да се повиши при съпътстващо приложение на HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. аторвастатин) и даптомицин (вж. точка 4.5). Трябва да се обмисли временно спиране на езетимиб/аторвастатин при пациенти, приемащи даптомицин, освен ако ползите от съпътстващото приложение не превишават риска. Ако съвместното приложение не може да се избегне, нивата на КК трябва да се измерват 2-3 пъти седмично и пациентите трябва да се наблюдават внимателно за всякакви признаци или симптоми, които биха могли да са изява на миопатия.

Чернодробни ензими

При контролирани изпитвания за едновременно приложение при пациенти, получаващи езетимиб и аторвастатин, са наблюдавани последователни повишения на трансaminaзите (≥ 3 -кратно над горната граница на нормата [ГГН]) (вж. точка 4.8).

Изследванията на чернодробната функция трябва да се извършват преди започване на лечението и периодично след това. Пациентите, които развият признаци или симптоми, предполагащи чернодробно увреждане, трябва да бъдат подложени на изследвания на чернодробната функция. Пациентите, които развият повишени нива на трансaminaзи, трябва да бъдат наблюдавани, докато аномалията(ите) отшуми(ят). Ако повишаването на трансaminaзите повече от 3-кратно над горната граница на нормата продължи, се препоръчва намаляване на дозата или спиране на езетимиб/аторвастатин.

Езетимиб/аторвастатин трябва да се използва внимателно при пациенти, които консумират значителни количества алкохол и/или имат минала анамнеза за чернодробно заболяване.

Чернодробна недостатъчност

Поради неизвестните ефекти от повишената експозиция на езетимиб при пациенти с умерена или тежка чернодробна недостатъчност, езетимиб/аторвастатин не се препоръчва (вж. точка 5.2).

Фибрати

Безопасността и ефикасността на езетимиб, прилаган с фибрати, не са установени. Затова едновременното приложение на езетимиб/аторвастатин и фибрати не се препоръчва (вж. точка 4.5).



Циклоспорин

Необходимо е повишено внимание при започване на прием на езетимиб/аторвастатин заедно с циклоспорин. Концентрациите на циклоспорин трябва да се проследяват при пациенти, получаващи езетимиб/аторвастатин и циклоспорин (вж. точка 4.5).

Антикоагуланти

Ако езетимиб/аторвастатин се добави към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, международното нормализирано съотношение (INR) трябва да бъде подходящо наблюдавано (вж. точка 4.5).

Предотвратяване на инсулт чрез агресивно намаляване на нивата на холестерола (SPARCL)

В последващ анализ на подтиповете инсулти при пациенти без коронарна болест на сърцето (КБС), които са имали скорошен инсулт или преходна исхемична атака (ПИА), има по-висока честота на хеморагичен инсулт при пациенти, започнали лечение с аторвастатин 80 mg в сравнение с плацебо. Повишеният риск е отбелязан най-вече при пациенти с предшестваш хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт при включване в изпитването. При пациенти с предшестваш хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт съотношението между рисковете и ползите от аторвастатин 80 mg е несигурно и потенциалният риск от хеморагичен инсулт трябва внимателно да се разгледа преди започване на лечението (вж. точка 5.1).

Интерстициално белодробно заболяване

Съобщават се изключителни случаи на интерстициално белодробно заболяване при някои статини, особено при дългосрочно лечение (вж. точка 4. 8). Признаците могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото здраве (умора, загуба на тегло и висока температура). Ако има подозрения, че даден пациент е развил интерстициална белодробна болест, лечението със статини трябва да бъде спряно.

Захарен диабет

Някои данни показват, че статините като клас повишават кръвната захар и при някои пациенти с висок риск от бъдещ диабет могат да предизвикат ниво на хипергликемия, при което е подходящо съответното лечение на диабет. Този риск обаче се компенсира от намаляването на съдовата опасност при приема на статини и следователно не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статини. Пациентите в риск (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/L, ИТМ > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат наблюдавани както клинично, така и биохимично съгласно националните насоки.

Помощни вещества

Зетовар съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, тотална лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Зетовар съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на таблетка и може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Множество механизми могат да допринесат за потенциални взаимодействия с инхибиторите на HMG-CoA редуктазата. Лекарства или растителни продукти, които инхибират определени ензими (напр. CYP3A4) и/или транспортерни пътища (напр. на OATP1B), могат да повлияят плазмените концентрации на аторвастатин и могат да доведат до повишен риск от миопатия/рабдомиолиза.

Запознайте се с информацията за предписване на всички едновременно използвани лекарства, за да получите допълнителна информация за техните потенциални взаимодействия с аторвастатин и/или потенциала за промени в ензимите или транспортерите и възможните корекции на дозата и схемите.



Фармакодинамични взаимодействия

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на чернодробните транспортери, транспортиращия органични аниони полипептид 1B1 (OATP1B1) и транспортера 1B3 (OATP1B3). Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Аторвастатин се идентифицира и като субстрат на протеина, свързан с мултилекарствена резистентност 1 (MDR1) и протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP), което може да ограничи чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин (вж. точка 5.2).

Едновременното приложение на лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 или транспортни протеини, може да доведе до повишени плазмени концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът може също да се повиши при едновременно приложение на езетимиб/аторвастатин с други лекарствени продукти, които имат потенциал да индуцират миопатия, като производни на фибриновата киселина и езетимиб (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Езетимиб/аторвастатин в комбинация

Не е наблюдавано клинично значимо фармакокинетично взаимодействие при едновременно приложение на езетимиб с аторвастатин.

Ефекти на други лекарствени продукти върху езетимиб/аторвастатин

Езетимиб

Антиациди: Едновременното приложение на антиацидни средства намалява скоростта на абсорбция на езетимиб, но няма ефект върху бионаличността му. Тази намалена скорост на абсорбция не се счита за клинично значима.

Холестирамин: Едновременното приложение на холестирамин намалява средната площ под кривата (AUC) на общия езетимиб (езетимиб + езетимиб глюкуронид) с приблизително 55%. Инкременталното намаляване на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C), дължащо се на добавяне на езетимиб/аторвастатин към холестирамин, може да бъде ограничено от това взаимодействие (вж. точка 4.2).

Циклоспорин: В изпитване с осем пациенти след бъбречна трансплантация с креатининов клирънс > 50 mL/min на постоянна доза циклоспорин, единична доза от 10 mg езетимиб води до 3,4-кратно (диапазон 2,3- до 7,9-кратно) увеличение на средната AUC за общия езетимиб в сравнение със здрава контролна популация, получаваща езетимиб самостоятелно, от друго изпитване (n=17). В друго изпитване пациент с бъбречна трансплантация с тежка бъбречна недостатъчност, който получава циклоспорин и множество други лекарствени продукти, демонстрира 12-кратно по-голяма експозиция на общ езетимиб в сравнение със съпътстващите контроли, получаващи езетимиб самостоятелно. В кръстосано изпитване с два периода при дванадесет здрави участници, ежедневното приложение на 20 mg езетимиб в продължение на 8 дни с единична доза 100 mg циклоспорин в Ден 7 води до средно 15% увеличение на AUC на циклоспорин (диапазон от 10% намаление до 51% увеличение) в сравнение с единична доза 100 mg циклоспорин самостоятелно. Не е провеждано контролирано изпитване за ефекта от едновременното приложение на езетимиб върху експозицията на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация. Необходимо е повишено внимание при започване на прием на езетимиб/аторвастатин заедно с циклоспорин. Концентрациите на циклоспорин трябва да се проследяват при пациенти, получаващи езетимиб/аторвастатин и циклоспорин (вж. точка 4.4).

Фибрати: Едновременното приложение на фенофибрат или гемфиброзил повишава общите концентрации на езетимиб съответно приблизително 1,5 и 1,7-кратно. Въпреки че тези увеличения не се считат за клинично значими, едновременното приложение на езетимиб/аторвастатин с фибрати не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Аторвастатин

Инхибитори на CYP3A4: Доказано е, че силните инхибитори на CYP3A4 водят до значително повишени концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1 и специфична информация по-долу). Едновременното приложение на силни инхибитори на CYP3A4 (напр. циклоспорин,



телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, някои антивирусни средства, използвани за лечение на HCV (напр. елбасвир/гразопревир) и инхибитори на HIV протеазата, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.) трябва да се избягва, ако е възможно. В случаите, когато едновременното приложение на тези лекарствени продукти с езетимиб/аторвастатин не може да се избегне, трябва да се обмислят по-ниски начални и максимални дози езетимиб/аторвастатин и се препоръчва подходящо клинично наблюдение на пациента (вж. Таблица 1).

Умерените инхибитори на CYP3A4 (напр. еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могат да повишат плазмените концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1). Наблюдаван е повишен риск от миопатия при употребата на еритромицин в комбинация със статини. Не са провеждани проучвания за взаимодействие, оценяващи ефектите на амиодарон или верапамил върху аторвастатин. Известно е, че амиодарон и верапамил инхибират активността на CYP3A4 и едновременното приложение с езетимиб/аторвастатин може да доведе до повишена експозиция на аторвастатин. Поради това трябва да се предвиди по-ниска максимална доза езетимиб/аторвастатин и се препоръчва подходящо клинично наблюдение на пациента, когато лечението се използва едновременно с умерени инхибитори на CYP3A4. Препоръчва се подходящо клинично наблюдение след започване или след коригиране на дозата на инхибитора.

Инхибитори на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP): Едновременното приложение на продукти, които са инхибитори на BCRP (напр. елбасвир и гразопревир), може да доведе до повишени плазмени концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия; следователно трябва да се обмисли коригиране на дозата на аторвастатин в зависимост от предписаната доза. Едновременното приложение на елбасвир и гразопревир с аторвастатин повишава плазмените концентрации на аторвастатин 1,9-кратно (вж. Таблица 1); поради това дозата на езетимиб/аторвастатин не трябва да надвишава 10/20 mg дневно при пациенти, получаващи съпътстващи лекарства, съдържащи елбасвир или гразопревир (вж. точки 4.2 и 4.4).

Индуктори на цитохром P450 3A4: Едновременното приложение на аторвастатин с индуктори на цитохром P450 3A4 (напр. ефавиренц, рифампицин, жълт кантарион) може да доведе до променливо намаляване на плазмените концентрации на аторвастатин. Поради двойния механизъм на взаимодействие на рифампицин (индукция на цитохром P450 3A4 и инхибиране на транспортера на хепатоцитното захващане OATP1B1) се препоръчва едновременно приложение на езетимиб/аторвастатин с рифампицин, тъй като забавеното приложение на аторвастатин след приложение на рифампицин се свързва със значително намаляване на плазмените концентрации на аторвастатин. Ефектът на рифампицин върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите обаче не е известен и ако едновременното приложение не може да бъде избегнато, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за ефикасност.

Инхибитори на транспортери: Инхибиторите на транспортните протеини (напр. циклоспорин) могат да увеличат системната експозиция на аторвастатин (вж. Таблица 1). Ефектът от инхибирането на транспортерите на хепатоцитното захващане върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите не е известен. В случай че едновременното приложение не може да се избегне, се препоръчва намаляване на дозата на езетимиб/аторвастатин и клинично проследяване за ефикасност (вж. Таблица 1).

Производни на гемфиброзил/фибринова киселина: Използването само на фибрати понякога се свързва със събития, свързани с мускулите, включително рабдомиолиза. Рискът от тези събития може да се увеличи при едновременната употреба на производни на фибриновата киселина и аторвастатин.

Езетимиб: Самостоятелната употреба на езетимиб е свързана с мускулни събития, включително рабдомиолиза. Поради тази причина рискът от тези събития може да бъде повишен при едновременна употреба на езетимиб и аторвастатин. Препоръчва се съответното клинично наблюдение на тези пациенти.



Колестипол: Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са пониски (с около 25%), когато се прилага колестипол едновременно с аторвастатин. Все пак, липидните ефекти са по-големи, когато аторвастатин и колестипол се прилагат едновременно, отколкото когато някой от лекарствените продукти се прилага самостоятелно.

Фузидова киселина: Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се увеличи при едновременното приложение на системна фузидова киселина със статини. Механизмът на това взаимодействие (фармакодинамично или фармакокинетично, или и двете) все още не е известен. Има съобщения за рабдомиолиза (включително някои смъртни случаи) при пациенти, приемащи тази комбинация.

Ако е необходимо лечение със системна фузидова киселина, лечението с аторвастатин трябва да се преустанови през целия период на лечение с фузидова киселина. **Вижте също и точка 4.4.**

Колхицин: Въпреки че не са провеждани проучвания за взаимодействията на аторвастатин и колхицин, съобщавани са случаи на миопатия, когато аторвастатин е прилаган едновременно с колхицин. Необходимо е повишено внимание при предписването на аторвастатин с колхицин.

Даптомицин: Съобщавани са случаи на миопатия и/или рабдомиолиза при съвместно приложение на HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. аторвастатин) и даптомицин. Трябва да се обмисли временно прекратяване на приема на езетимиб/аторвастатин при пациенти, приемащи даптомицин, освен ако ползите от едновременното приложение не надхвърлят рисковете. Ако съвместното приложение не може да бъде избегнато, се препоръчва подходящо клинично наблюдение (вж. точка 4.4).

Боцепревир: Експозицията на аторвастатин се е повишила, когато е прилаган с боцепревир. Когато е необходимо едновременно приложение с езетимиб/аторвастатин, като се започне с най-ниската възможна доза езетимиб/аторвастатин, трябва да се обмисли титриране до желания клиничен ефект, като се проследява безопасността, без да се превишава дневната доза от 10/20 mg. При пациенти, които в момента приемат езетимиб/аторвастатин, дозата на езетимиб/аторвастатин не трябва да надвишава дневна доза от 10/20 mg по време на едновременното приложение с боцепревир.

Ефекти на езетимиб/аторвастатин върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Езетимиб

В предклинични проучвания е доказано, че езетимиб не индуцира ензими от групата на цитохром P450, метаболизиращи лекарства. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между езетимиб и лекарства, за които е известно, че се метаболизират от цитохроми P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4, или N-ацетилтрансфераза.

Антикоагуланти: Едновременното приложение на езетимиб (10 mg веднъж дневно) няма значим ефект върху бионаличността на варфарин и протромбиновото време в изпитване при дванадесет здрави възрастни мъже. Има обаче постмаркетингови съобщения за повишено международно нормализирано съотношение (INR) при пациенти, които са приемали езетимиб с варфарин или флуиндион. Ако езетимиб/аторвастатин се добави към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, INR трябва да се проследява по подходящ начин (вж. точка 4.4).

Аторвастатин

Дигоксин: При едновременно приложение на многократни дози дигоксин и 10 mg аторвастатин концентрациите на дигоксин в стабилно състояние леко се повишават. Пациентите, приемащи дигоксин, трябва да бъдат наблюдавани по подходящ начин.

Перорални контрацептиви: Едновременното приложение на аторвастатин с перорален контрацептив води до повишаване на плазмените концентрации на норетистерон и естрадиол.

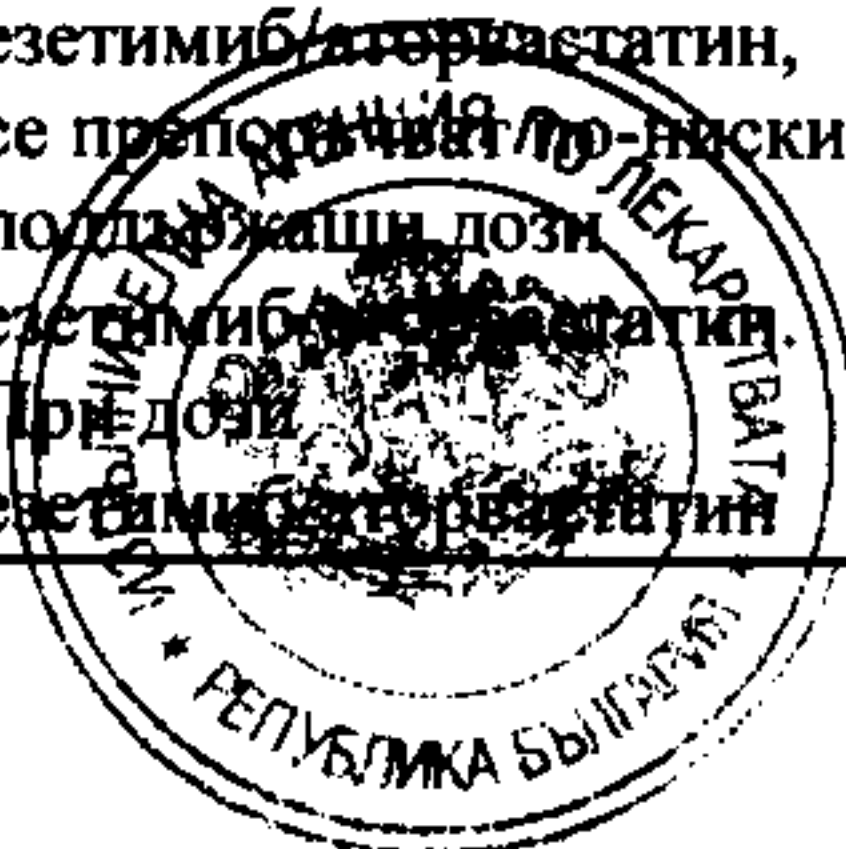


Варфарин: В клинично изпитване при пациенти, получаващи хронична терапия с варфарин, едновременното приложение на аторвастатин 80 mg дневно с варфарин причинява леко понижение с около 1,7 секунди на протромбиновото време през първите 4 дни от приложението, което се връща към нормалното в рамките на 15 дни от лечението с аторвастатин. Въпреки че се съобщават много редки случаи на клинично значими антикоагулантни взаимодействия, протромбиновото време трябва да се определи преди започване на лечение с езетимиб/аторвастатин при пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти, и достатъчно често в ранните етапи на терапията, за да се гарантира, че няма да настъпи значима промяна на протромбиновото време. След като бъде документирано стабилно протромбиново време, протромбиновото време може да бъде наблюдавано през интервали, обичайно препоръчвани на пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти. Ако дозата езетимиб/аторвастатин бъде променена или прекратена, трябва да се повтори същата процедура. Лечението с аторвастатин не се свързва с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

Таблица 1

Ефект на едновременно прилагани лекарствени продукти върху фармакокинетиката на аторвастатин

Едновременно прилаган лекарствен продукт и схема на прилагане	Аторвастатин		Езетимиб/аторвастатин
	Доза (mg)	Промяна в AUC ^a	Клинична препоръка ^a
Типранавир 500 mg два пъти дневно/ ритонавир 200 mg два пъти дневно, 8 дни (от Ден 14 до 21)	40 mg в Ден 1, 10 mg в Ден 20	↑ 9,4-кратно	В случаите, когато е необходимо едновременно приложение с езетимиб/аторвастатин, не превишавайте 10/10 mg езетимиб/аторвастатин дневно. Препоръчва се клинично наблюдение на тези пациенти
Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, постоянна доза	10 mg веднъж дневно за 28 дни	↑ 8,7-кратно	
Лопинавир 400 mg два пъти дневно/ ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	20 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 5,9-кратно	В случаите, когато е необходимо едновременно приложение с езетимиб/аторвастатин, се препоръчват по-ниски поддържащи дози езетимиб/аторвастатин. При дози езетимиб/аторвастатин над 10/20 mg се препоръчва клинично наблюдение на тези пациенти.
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно, 9 дни	80 mg веднъж дневно за 8 дни	↑ 4,4-кратно	
Саквинавир 400 mg два пъти дневно/ ритонавир 300 mg два пъти дневно от Ден 5 до 7, увеличен до 400 mg два пъти дневно в ден 8, от Ден 5 до 18, 30 минути след прилагане на аторвастатин	40 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 3,9-кратно	В случаите, когато е необходимо едновременно приложение с езетимиб/аторвастатин, се препоръчват по-ниски поддържащи дози езетимиб/аторвастатин. При дози езетимиб/аторвастатин над 10/20 mg се препоръчва клинично наблюдение на тези пациенти.
Дарунавир 300 mg два пъти дневно/ ритонавир 100 mg два пъти дневно, 9 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 3,3-кратно	



Едновременно прилаган лекарствен продукт и схема на прилагане	Аторвастатин		Езетимиб/аторвастатин
	Доза (mg)	Промяна в AUC ^a	Клинична препоръка [#]
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 4 дни	40 mg единична доза	↑ 3,3-кратно	над 10/40 mg се препоръчва клинично наблюдение на тези пациенти.
Фозампренавир 700 mg два пъти дневно/ ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 2,5-кратно	
Фозампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 2,3-кратно	
Нелфинавир 1250 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 28 дни	↑ 1,7-кратно [^]	Няма конкретна препоръка.
Сок от грейпфрут, 240 mL веднъж дневно*	40 mg единична доза	↑ 37%	Не се препоръчва едновременен прием на големи количества сок от грейпфрут и езетимиб/аторвастатин.
Дилтиазем 240 mg веднъж дневно, 28 дни	40 mg единична доза	↑ 51%	След започване или след коригиране на дозата на дилтиазем се препоръчва подходящо клинично наблюдение на тези пациенти.
Еритромицин 500 mg четири-кратно дневно, 7 дни	10 mg единична доза	↑ 33% [^]	Препоръчва се по-ниска максимална доза и клинично наблюдение на тези пациенти.
Амлодипин 10 mg, единична доза	80 mg единична доза	↑ 18%	Няма конкретна препоръка.
Циметидин 300 mg четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 4 седмици	↓ под 1% [^]	Няма конкретна препоръка.
Антиацидна суспензия от магнезиеви и алуминиеви хидроксида, 30 mL четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 4 седмици	↓ 35% [^]	Няма конкретна препоръка.
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg за 3 дни	↓ 41%	Няма конкретна препоръка.
Рифампицин 600 mg веднъж дневно, 7 дни (прилаган едновременно)	40 mg единична доза	↑ 30%	Ако едновременното приложение не може да се избегне, се препоръчва едновременно приложение на езетимиб/аторвастатин с рифампицин под клинично наблюдение.
Рифампицин 600 mg веднъж дневно, 5 дни (отделни дози)	40 mg единична доза	↓ 80%	
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	40 mg единична доза	↑ 35%	Не се препоръчва.
Фенофибрат 160 mg веднъж дневно, 7 дни	40 mg единична доза	↑ 3%	Не се препоръчва.



Едновременно прилаган лекарствен продукт и схема на прилагане	Аторвастатин		Езетимиб/аторвастатин
	Доза (mg)	Промяна в AUC ^{&}	Клинична препоръка [#]
Боцепревир 800 mg три пъти дневно, 7 дни	40 mg единична доза	↑ 2,3-кратно	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично наблюдение на тези пациенти. Дозата езетимиб/аторвастатин не трябва да надвишава дневна доза от 10/20 mg по време на едновременно приложение с боцепревир.
Елбасвир 50 mg веднъж дневно/ гразопревир 200 mg веднъж дневно, 13 дни	10 mg, единична доза	↑ 1,94-кратно	Дозата езетимиб/аторвастатин не трябва да надвишава дневна доза от 10/20 mg по време на едновременно приложение с продукти, съдържащи елбасвир или гразопревир.
Глекапревир 400 mg веднъж дневно/ пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	10 mg веднъж дневно за 7 дни	↑ 8,3-кратно	Едновременното приложение с продукти, съдържащи глекапревир или пибрентасвир е противопоказано (вж. точка 4.3).

[&] Данните, посочени като x-кратно промяна, представляват обикновено съотношение между едновременното приложение и аторвастатин самостоятелно (т.е. 1-кратно = без промяна). Данните, посочени като % промяна, представляват % разлика спрямо аторвастатин самостоятелно (т.е. 0% = без промяна).

[#] За клиничното значение вижте точки 4.4 и 4.5.

• Съдържа един или повече компоненти, които инхибират CYP3A4 и могат да повишат плазмените концентрации на лекарствени продукти, метаболизирани от CYP3A4. Приемът на една чаша сок от грейпфрут от 240 mL също води до намалена AUC от 20,4% за активния ортохидрокси метаболит. Големи количества сок от грейпфрут (над 1,2 л дневно в продължение на 5 дни) повишават AUC на аторвастатин 2,5-кратно и AUC на активните (аторвастатин и метаболити).

^ Обща еквивалентна активност на аторвастатин

Увеличението е посочено като „↑“, намалението като „↓“

Таблица 2

Ефект на аторвастатин върху фармакокинетиката на едновременно прилагани лекарствени продукти

Аторвастатин и схема на прилагане	Едновременно прилаган лекарствен продукт		Езетимиб/аторвастатин
	Лекарствен продукт/доза (mg)	Промяна в AUC ^{&}	Клинична препоръка
80 mg веднъж дневно за 10 дни	Дигоксин 0,25 mg веднъж дневно, 20 дни	↑ 15%	Пациентите, приемащи дигоксин, трябва да бъдат наблюдавани по подходящ начин
40 mg веднъж дневно за 22 дни	Перорален контрацептив веднъж дневно, 2 месеца - норетистерон 1 mg - етинилестрадиол 35 микрограма	↑ 28% ↑ 19%	Няма конкретна препоръка.



80 mg веднъж дневно за 15 дни	*Феназон, 600 mg единична доза	↑ 3%	Няма конкретна препоръка
10 mg, веднъж дневно за 4 дни	Фозампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	↓ 27%	Няма конкретна препоръка

* Данните, посочени като % промяна, представляват % разлика спрямо аторвастатин самостоятелно (т.е. 0% = без промяна)

* Едновременното прилагане на многократни дози аторвастатин и феназон показва малък или никакъв забележим ефект върху клирънса на феназон.

Увеличението е посочено като „↑“, намалението като „↓“

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват подходящи контрацептивни мерки по време на лечението (вж. точка 4.3).

Бременност

Атеросклерозата е хроничен процес и прекратяването на липидопонижаващите лекарства по време на бременност обикновено би трябвало да оказва малко влияние върху дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия.

Езетимиб/аторвастатин

Езетимиб/аторвастатин е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Липсват клинични данни за употребата на езетимиб/аторвастатин по време на бременност.

Езетимиб/аторвастатин не трябва да се използва при жени, които са бременни, които се опитват да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението с езетимиб/аторвастатин трябва да се преустанови по време на бременността или докато се потвърди, че жената не е бременна (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на езетимиб и аторвастатин при бременни плъхове показва, че има свързано с изследването повишение на скелетната вариация „намалено осифициране на гръдните кости“ в групата, приемаща високи дози езетимиб/аторвастатин. Това може да е свързано с наблюдаваното намаляване на телесното тегло на плода. При бременни зайци се наблюдава ниска честота на скелетни деформации (сраснали гръдни кости, сраснали каудални прешлени и асиметрични вариации на гръдните кости).

Аторвастатин

Безопасността при бременни жени не е установена. Не са провеждани контролирани клинични изпитвания с аторвастатин при бременни жени. Получени са редки съобщения за вродени аномалии след вътрематочна експозиция на инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Проучванията при животни са показали токсичност към репродуктивните функции (вж. точка 5.3). Лечението на майката със симвастатин може да намали нивата на мевалонат у плода, който е прекурсор в биосинтеза на холестерола.

Езетимиб

Липсват клинични данни за употребата на езетимиб по време на бременност. Проучванията при животни за употребата на езетимиб като монотерапия не показват преки или косвени вредни ефекти върху бременността, ембриофеталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Кърмене

Езетимиб/аторвастатин е противопоказан по време на кърмене. Поради потенциал за сериозни нежелани реакции, жените, приемащи езетимиб/аторвастатин, не трябва да кърмат детето си. Проучванията върху плъхове показват, че езетимиб се екскретира в кърмата. При плъховете плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са подобни на тези в млякото. Не е известно дали активните компоненти на езетимиб/аторвастатин се екскретират в



кърмата. (Вж. точка 4.3)

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за фертилитет с езетимиб/аторвастатин.

Аторвастатин

В проучвания при животни аторвастатин няма ефект върху мъжкия или женския фертилитет.

Езетимиб

Езетимиб няма ефект върху фертилитета на мъжки или женски плъхове.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Езетимиб/аторвастатин повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. В същото време при шофиране на превозни средства или работа с машини, трябва да се има предвид, че са докладвани случаи на замайване.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Едновременното приложение на езетимиб и аторвастатин е оценено за безопасност при повече от 2400 пациенти в 7 клинични изпитвания.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани в клинични проучвания на езетимиб/аторвастатин или (едновременно приложение на езетимиб и аторвастатин, еквивалентно на езетимиб/аторвастатин) или езетимиб или аторвастатин, или съобщени от постмаркетинговата употреба на езетимиб/аторвастатин или езетимиб или аторвастатин, са изброени в таблица 3. Тези реакции са представени по системно-органни класове и честота. Честотата на реакциите се определя по следния начин: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3 Нежелани реакции

Системно-органен клас Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	
Нечести	грип
С неизвестна честота	назофарингит
Нарушения на кръвта и лимфната система	
С неизвестна честота	тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, ангиоедем, обрив и уртикария
Нарушения на метаболизма и храненето	
С неизвестна честота	намален апетит; анорексия; хипергликемия; хипогликемия
Психични нарушения	
Нечести	депресия; безсъние; нарушение на съня
С неизвестна честота	кошмари
Нарушения на нервната система	
Нечести	замайване; дисгеузия; главоболие; парестезия
С неизвестна честота	хипоестезия; амнезия; периферна невропатия; миастения гравис
Зрителни нарушения	
С неизвестна честота	замъглено зрение; зрителни нарушения; миастения
Нарушения на ухото и лабиринта	



Системно-органен клас	Нежелана реакция
Честота	
С неизвестна честота	шум в ушите; загуба на слуха
Сърдечни нарушения	
Нечести	синусова брадикардия
Съдови нарушения	
Нечести	горещи вълни
Редки	васкулит
С неизвестна честота	хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	диспнея
С неизвестна честота	кашлица; фаринголарингеална болка; епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	диария
Нечести	абдоминален дискомфорт; раздуване на корема; коремна болка; болка в долната част на корема; болка в горната част на корема; запек; диспепсия; метеоризъм; чести изхождания; гастрит; гадене; стомашен дискомфорт
С неизвестна честота	панкреатит; гастроезофагеална рефлуксна болест; оригване; повръщане; сухота в устата
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	хепатит; холелитиаза; холецистит; холестаза; фатална и нефатална чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	акне; уртикария
Редки	лихеноидна лекарствена реакция
С неизвестна честота	алопеция; кожен обрив; пруритус; еритема мултиформе; ангионевротичен едем; булозен дерматит, включително еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	миалгия
Нечести	артралгия; болки в гърба; мускулна умора; мускулни спазми; мускулна слабост; болка в крайник
С неизвестна честота	миопатия/рабдомиолиза; мускулна руптура; тендинопатия, понякога усложнена от руптура; болка във врата; подуване на ставите; миозит; лупус-подобен синдром; имуномедирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдите	
С неизвестна честота	гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести	астения; умора; неразположение; оток
С неизвестна честота	болка в гърдите; болка; периферен оток; пирексия
Изследвания	
Нечести	Повишени нива на аланин аминотрансфераза (ALT) и/или аспартат аминотрансфераза (AST); повишена алкална фосфатаза; повишена креатин фосфокиназа (КФК) в кръвта; повишена гама-глутамилтрансфераза; повишени чернодробни ензими; отклонения в чернодробните функционални показатели; повишено тегло
С неизвестна честота	положителни резултати за бели кръвни клетки в



Системно-органен клас Честота	Нежелана реакция
	урината

Лабораторни стойности

В контролирани клинични изпитвания честотата на клинично значими повишения на серумните трансминази (ALT и/или AST ≥ 3 пъти горна граница на нормата, последователно) е 0,6% при пациенти, лекувани с езетимиб/аторвастатин. Тези повишения са като цяло асимптоматични, не са свързани с холестаза и се връщат към изходното ниво спонтанно или след прекратяване на терапията (вж. точка 4.4.).

Съобщават се следните нежелани събития с някои статини:

- сексуална дисфункция
- в изключителни случаи, интерстициално белодробно заболяване, особено при дългосрочно лечение (вж. точка 4.4)
- захарен диабет: честотата зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (кръвна захар на гладно $\geq 5,6$ mmol/L, ИТМ > 30 kg/ m², повишени триглицериди, анамнеза за хипертония)

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.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Езетимиб/аторвастатин

В случай на предозиране, да се започне симптоматично и поддържащо лечение. Трябва да се извършат изследвания на чернодробната функция и да се следят серумните нива на КФК.

Езетимиб

В клинични изпитвания прилагането на езетимиб в доза 50 mg/ден при 15 здрави лица за период до 14 дни, или 40 mg/ден при 18 пациенти с първична хиперлипидемия за период до 56 дни, като цяло се понася добре. Съобщени са няколко случая на предозиране; повечето не са свързани с нежелани реакции. Съобщените нежелани реакции не са били сериозни. При животни не се наблюдава токсичност след еднократни перорални дози от 5000 mg/kg езетимиб при плъхове и мишки и 3000 mg/kg при кучета.

Аторвастатин

Поради екстензивното свързване на аторвастатин с плазмените протеини, не се очаква хемодиализата значително да повиши клирънса на аторвастатин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Липидомодифициращи средства, комбинации от различни липидомодифициращи средства, АТС код: С10ВА05

Езетимиб/аторвастатин е липидопонижаващ продукт, който селективно инхибира чревната абсорбция на холестерол и свързаните с него растителни стероли и инхибира ендогенния синтез на холестерол.

Механизъм на действие

Езетимиб/аторвастатин

Плазменият холестерол е продукт на чревна абсорбция и ендогенен синтез. Езетимиб и



аторвастатин са две липидопонижаващи съединения с допълващи се механизми на действие. Езетимиб/аторвастатин намалява повишения общ холестерол, LDL-C, аполипопротеин В (Аpo В), триглицеридите (TG) и холестерола на липопротеините с ниска плътност (не-HDL-C) и повишава холестерола на липопротеините с висока плътност (HDL-C) чрез двойно инхибиране на абсорбцията и синтеза на холестерол.

Езетимиб

Езетимиб инхибира чревната абсорбция на холестерола. Езетимиб е перорално активен и има механизъм на действие, който се различава от другите класове съединения, намаляващи холестерола (напр. статини, секвестранти на жлъчната киселина [смоли], производни на фибриновата киселина и растителни станколи). На молекулярно ниво целта на езетимиб е стероловият транспортер Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), който е отговорен за чревното поемане на холестерола и фитостеролите.

Езетимиб се локализира в „четковидната“ граница на тънките черва и инхибира абсорбцията на холестерол, което води до намаляване на доставката на чревен холестерол към черния дроб; статините намаляват синтеза на холестерол в черния дроб и заедно тези отделни механизми осигуряват допълнително намаляване на холестерола. В 2-седмично клинично изпитване при 18 пациенти с хиперхолестеролемиа, езетимиб е инхибирал абсорбцията на чревния холестерол с 54% в сравнение с плацебо.

Проведени са серия предклинични изпитвания за определяне на селективността на езетимиб за инхибиране на абсорбцията на холестерол. Езетимиб е инхибирал абсорбцията на [¹⁴C]-холестерола без ефект върху абсорбцията на триглицеридите, мастните киселини, жлъчните киселини, прогестерона, етинил естрадиола или мастноразтворимите витамини А и D.

Аторвастатин

Аторвастатин е селективен, конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата – ограничаващият скоростта ензим, отговорен за превръщането на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А в мевалонат, прекурсор на стеролите, сред които холестерола. Триглицеридите и холестеролът в черния дроб се включват в липопротеините с много ниска плътност (VLDL) и се освобождават в плазмата за доставяне до периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се образуват от VLDL и се катаболизират главно чрез рецептора с висок афинитет към LDL (LDL рецептора).

Аторвастатин понижава плазмения холестерол и липопротеиновите серумни концентрации чрез инхибиране на HMG-CoA редуктазата и последващия биосинтез на холестерол в черния дроб и увеличава броя на чернодробните LDL рецептори на клетъчната повърхност за засилено усвояване и катаболизъм на LDL.

Аторвастатин намалява производството на LDL и броя на LDL частиците. Аторвастатин води до дълбоко и устойчиво повишаване на активността на LDL рецепторите, съчетано с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL частици. Аторвастатин е ефективен за намаляване на LDL-C при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемиа – популация, която обикновено не се повлиява от липидопонижаващи лекарствени продукти.

Доказано е, че аторвастатин намалява концентрациите на общия холестерол (30% – 46%), LDL-C (41% – 61%), аполипопротеин В (34% – 50%) и триглицеридите (14% – 33%), като същевременно води до променливо увеличение на HDL-C и аполипопротеин А1 в изпитване на зависимостта между доза и отговор. Тези резултати са потвърдени и при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа, нефамилни форми на хиперхолестеролемиа, смесена хиперлипидемия, включително пациенти с неинсулинозависим захарен диабет.

Клинична ефикасност и безопасност

В контролирани клинични изпитвания езетимиб/аторвастатин значително намалява общия холестерол, LDL-C, Аpo В и TG и повишава HDL-C при пациенти с хиперхолестеролемиа.



Първична хиперхолестеролемия

В плацебо-контролирано изпитване 628 пациенти с хиперлипидемия са рандомизирани да получават плацебо, езетимиб (10 mg), аторвастатин (10 mg, 20 mg, 40 mg или 80 mg) или едновременно прилагани езетимиб и аторвастатин, еквивалентни на езетимиб/аторвастатин (10/10, 10/20, 10/40 и 10/80) в продължение на до 12 седмици.

Пациентите, получаващи езетимиб/аторвастатин на всички дози, са сравнени с тези, получаващи аторвастатин на всички дози. Езетимиб/аторвастатин е понижил общия холестерол, LDL-C, Apo B, TG и не-HDL-C и е повишил HDL-C значително повече от аторвастатин самостоятелно. (Вж. таблица 4)

Таблица 4

Отговор към езетимиб/аторвастатин при пациенти с първична хиперлипидемия (Среден^a процент промяна от изходно ниво без лечение^b в 12-та седмица)

Лечение (дневна доза)	N	Общ холестерол	LDL-C	Apo B	TG ^a	HDL-C	Не-HDL-C
Сборни данни (всички дози езетимиб/аторвастатин) ^b	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Сборни данни (всички дози аторвастатин) ^b	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
Езетимиб 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18
Плацебо	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
Езетимиб/аторвастатин по доза							
10/10	65	-38	-53	-43	-31	+9	-49
10/20	62	-39	-54	-44	-30	+9	-50
10/40	65	-42	-56	-45	-34	+5	-52
10/80	63	-46	-61	-50	-40	+7	-58
Аторвастатин по доза							
10 mg	60	-26	-37	-28	-21	+6	-34
20 mg	60	-30	-42	-34	-23	+4	-39
40 mg	66	-32	-45	-37	-24	+4	-41
80 mg	62	-40	-54	-46	-31	+3	-51

^a За триглицеридите, среден % промяна от изходното ниво

^b Изходно ниво – без липидопонижаващ лекарствен продукт

^c При сборните данни езетимиб/аторвастатин (10/10 – 10/80 mg) значително намалява общия холестерол, LDL-C, Apo B, TG, не-HDL-C и значително увеличава HDL-C в сравнение със сборните данни за всички дози аторвастатин (10 – 80 mg).

В контролирано изпитване за титриране на аторвастатин спрямо езетимиб като добавка към аторвастатин при пациенти с хиперхолестеролемия (TEMPO) 184 пациенти с нива на LDL-C \geq 2,6 mmol/L и \leq 4,1 mmol/L и с умерено висок риск за КБС са получавали аторвастатин 20 mg в продължение на минимум 4 седмици преди рандомизация. Пациентите, които не са с ниво на LDL-C < 2,6 mmol/L, са рандомизирани да получават едновременно езетимиб и аторвастатин (еквивалентно на езетимиб/аторвастатин 10/20) или аторвастатин 40 mg в продължение на 6 седмици.

Езетимиб/аторвастатин 10/20 е бил значително по-ефективен, отколкото удвояването на дозата на аторвастатин до 40 mg, за по-нататъшно намаляване на общия холестерол (-20% спрямо -10%), LDL-C (-31% спрямо -11%), Apo B (-21% спрямо -8%) и не-HDL-C (-27% спрямо -10%). Резултатите за HDL-C и TG между двете терапевтични групи не се различават значително. Също така, значително повече пациенти, получаващи езетимиб/аторвастатин 10/20, достигат LDL-C < 2,6 mmol/L в сравнение с тези, получаващи аторвастатин 40 mg, 84% спрямо 46%.

В контролирано изпитване на езетимиб плюс аторвастатин спрямо титрация на аторвастатин за



постигане на по-ниски цели за LDL-C при пациенти с хиперхолестеролемиа (EZ-PATH) 556 пациенти с висок сърдечно-съдов риск с ниво на LDL-C $\geq 1,8$ mmol/L и $\leq 4,1$ mmol/L са получавали аторвастатин 40 mg в продължение на минимум 4 седмици преди рандомизацията. Пациентите, които не са с ниво на LDL-C $<1,8$ mmol/L, са рандомизирани да получават едновременно езетимиб и аторвастатин (еквивалентно на езетимиб/аторвастатин 10/40) или аторвастатин 80 mg в продължение на 6 седмици.

Езетимиб/аторвастатин 10/40 е бил значително по-ефективен от удвояването на дозата на аторвастатин до 80 mg за по-нататъшно намаляване на общия холестерол (-17% спрямо -7%), LDL-C (-27% спрямо -11%), Apo B (-18% спрямо -8%), TG (-12% спрямо -6%) и не-HDL-C (-23% спрямо -9%). Резултатите за HDL-C между двете терапевтични групи не се различават значително. Също така, значително повече пациенти, получаващи езетимиб/аторвастатин 10/40, постигат LDL-C $<1,8$ mmol/L в сравнение с тези, получаващи аторвастатин 80 mg, 74% спрямо 32%.

В плацебо-контролирано, 8-седмично изпитване, 308 пациенти с хиперхолестеролемиа, получаващи аторвастатин, които не са достигнали целта на Националната програма за обучение за холестерола (NCEP) за LDL-C (цел за LDL-C, базирана на изходния LDL-C и рисков статус за КБС), са рандомизирани да получават или езетимиб 10 mg, или плацебо, в допълнение към тяхната текуща терапия с аторвастатин.

Сред пациентите, които не са постигнали целта за LDL-C при изходното ниво (~83%), значително повече пациенти, получаващи езетимиб, прилаган едновременно с аторвастатин, са постигнали целта си за LDL-C в сравнение с пациентите, получаващи плацебо, прилагано съвместно с аторвастатин, 67% спрямо 19%. Езетимиб, добавен към терапията с аторвастатин, понижава LDL-C значително повече от плацебо, добавено към терапията с аторвастатин, 25% спрямо 4%. Езетимиб, добавен към терапията с аторвастатин, също значително намалява общия холестерол, Apo B и TG в сравнение с плацебо, добавено към терапията с аторвастатин.

В контролирано, 12-седмично, 2-фазно изпитване, 1539 пациенти с висок сърдечно-съдов риск, с ниво на LDL-C между 2,6 и 4,1 mmol/L, на аторвастатин 10 mg дневно, са рандомизирани да получават: аторвастатин 20 mg, розувастатин 10 mg или езетимиб/аторвастатин 10/10. След 6-седмично лечение (Фаза I) пациентите, приемащи аторвастатин 20 mg, които не са успели да достигнат ниво на LDL-C $<2,6$ mmol/L, са преминали или на аторвастатин 40 mg, или на езетимиб/аторвастатин 10/20 в продължение на 6 седмици (Фаза II), а недостигналите това ниво пациенти, приемащи розувастатин 10 mg по време на Фаза I, са преминали или на розувастатин 20 mg, или на езетимиб/аторвастатин 10/20. Намаляването на LDL-C и сравненията между групата на езетимиб/аторвастатин и други изпитвани групи на лечение са показани в таблица 5.

Таблица 5

Отговор към езетимиб/аторвастатин* при високорискови пациенти с ниво на LDL-C между 2,6 и 4,1 mmol/L на аторвастатин 10 mg дневно при изходното ниво

Лечение	N	Процентна промяна от изходното ниво [†]					
		Общ холестерол	LDL-C	Apo B	TG [‡]	HDL-C	He-HDL-C
Фаза I							
Преминаване от аторвастатин 10 mg							
Езетимиб/аторвастатин 10/10	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3
Аторвастатин 20 mg	480	-6,4 [§]	-9,5 [§]	-6,0 [†]	-3,9	-1,1	-8,1 [§]
Розувастатин 10 mg	939	-7,7 [§]	-13,0 [§]	-6,9 [#]	-1,1	+1,1	-10,6 [§]
Фаза II							
Преминаване от аторвастатин 20 mg							
Езетимиб/аторвастатин 10/20	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-11,1
Аторвастатин 40 mg	124	-3,8 ^p	-6,9 ^p	-5,4	-3,1	+1,2	-3,8 ^p
Преминаване от розувастатин 10 mg							
Езетимиб/аторвастатин 10/20	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2 [¶]



Розувастатин 20 mg	205	-4,5 [‡]	-7,5 [‡]	-4,1 [‡]	-3,2 [‡]	+0,8	-6,4 [‡]
--------------------	-----	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------	------	-------------------

* Едновременно прилагани езетимиб и аторвастатин, еквивалентни на езетимиб/аторвастатин 10/10 или езетимиб/аторвастатин 10/20

† М-оценки (базирани на метода на Huber; 95% CI и p-стойност са получени с използване на стабилен регресионен модел с условия за лечение и изходно ниво)

‡ Средногеометричните процентни промени спрямо изходното ниво на TG са изчислени въз основа на обратна трансформация чрез експоненциране на базираните на модела средни стойности на най-малкия квадрат (LS) и изразени като (средногеометрична стойност – 1), умножена по 100.

§ p<0,001 спрямо езетимиб/аторвастатин 10/10

¶ p<0,01 спрямо езетимиб/аторвастатин 10/10

p<0,05 спрямо езетимиб/аторвастатин 10/10

‡ p<0,001 спрямо езетимиб/аторвастатин 10/20

‡ p<0,05 спрямо езетимиб/аторвастатин 10/20

Таблица 5 не съдържа данни, сравняващи ефектите на езетимиб/аторвастатин 10/10 или 10/20 с дози, по-високи от аторвастатин 40 mg или розувастатин 20 mg.

В плацебо-контролирано изпитване за намаляване на миокардната исхемия с агресивно понижаване на холестерола (MIRACL) пациенти с остър коронарен синдром (инфаркт на миокарда без Q-вълна или нестабилна стенокардия) са рандомизирани да получават аторвастатин 80 mg/ден (n=1538) или плацебо (n=1548). Лечението е започнало по време на острата фаза след приемане в болница и е продължило 16 седмици. Аторвастатин 80 mg/ден осигурява 16% (p=0,048) намаление на риска от комбинираната първична крайна точка: смърт по каквато и да е причина, нефатален инфаркт на миокарда, реанимиран сърдечен арест или ангина пекторис с данни за миокардна исхемия, изискваща хоспитализация. Основната причина за това е била намалената с 26% рехоспитализация за ангина пекторис с данни за миокардна исхемия (p=0,018).

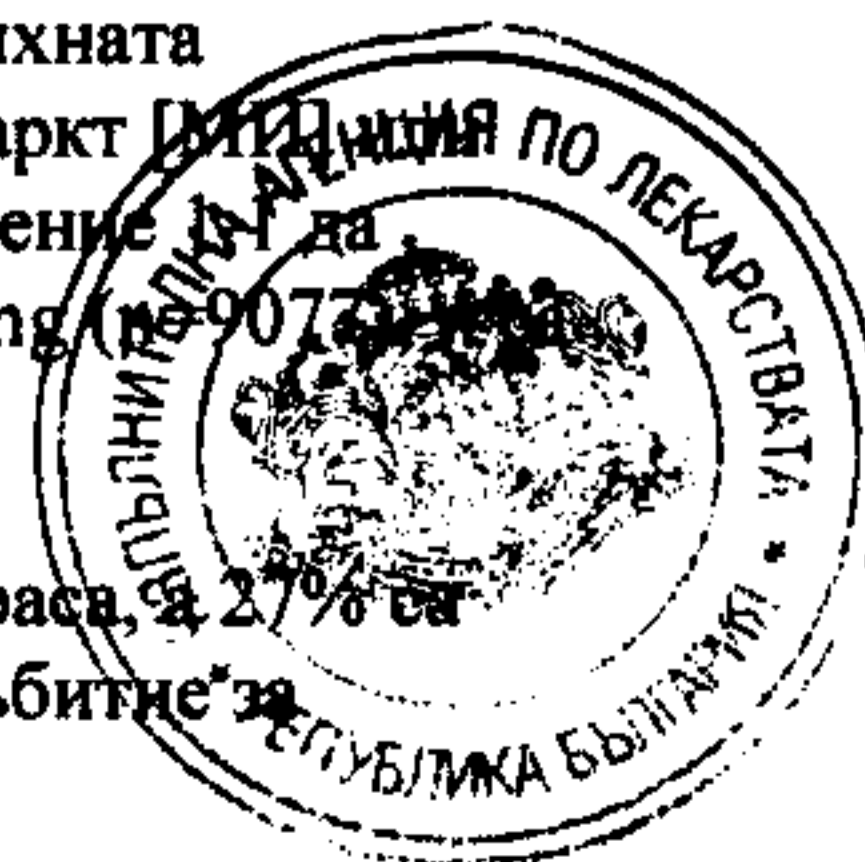
Езетимиб/аторвастатин съдържа аторвастатин. В плацебо-контролирано англо-скандинавско изпитване за сърдечно-съдови усложнения, липидопонижаващо рамо (ASCOT-LLA), ефектът на аторвастатин 10 mg върху фатална и нефатална КБС е бил оценен при 10 305 пациенти с хипертония, на възраст между 40 и 80 години, с нива на общия холестерол ≤ 6,5 mmol/L и поне три сърдечно-съдови рискови фактора. Пациентите са проследявани средно в продължение на 3,3 години. Аторвастатин 10 mg значимо (p<0,001) намалява относителния риск за: фатална КБС плюс нефатален МИ с 36% (намаляване на абсолютния риск = 1,1%); общите сърдечно-съдови събития и процедурите за реваскуларизация с 20% (намаляване на абсолютния риск = 1,9%); и общите коронарни събития с 29% (намаляване на абсолютния риск = 1,4%).

В плацебо-контролирано съвместното изпитване за диабет с аторвастатин (CARDS), ефектът на аторвастатин 10 mg върху крайните точки за сърдечно-съдови заболявания (CC3) е бил оценен при 2838 пациенти на възраст 40-75 години, с диабет тип 2, един или повече сърдечно-съдови рискови фактори, LDL ≤ 4,1 mmol/L и TG ≤ 6,8 mmol/L. Пациентите са проследявани средно в продължение на 3,9 години. Аторвастатин 10 mg значимо (p<0,05) намалява: честотата на големите сърдечно-съдови събития с 37% (намаляване на абсолютния риск = 3,2%); риска от инсулт с 48% (намаляване на абсолютния риск = 1,3%); и риска от инфаркт на миокарда с 42% (намаляване на абсолютния риск = 1,9%).

Предотвратяване на сърдечно-съдови събития

В многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, активно-контролирано изпитване на езетимиб/симвастатин, са включени 18 144 пациенти в рамките на 10 дни от тяхната хоспитализация за остър коронарен синдром (ОКС; или остър миокарден инфаркт [МИ] или нестабилна стенокардия [НС]). Всички пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или езетимиб/симвастатин 10/40 mg (n=9067), или симвастатин 40 mg (n=9077) и са проследявани средно в продължение на 6 години.

Пациентите са на средна възраст 63,6 години; 76% са мъже, 84% са от бялата раса, а 27% са диабетици. Средната стойност на LDL-C към момента на квалифициращото събитие за



изпитването е 80 mg/dL (2,1 mmol/L) за пациентите на липидопонижаваща терапия (n=6390) и 101 mg/dL (2,6 mmol/L) за тези, които не са на предшестваща липидопонижаваща терапия (n=11 594). Преди хоспитализацията за квалифициращото събитие с ОКС 34% от пациентите са получавали терапия със статини. Първата година средният LDL-C за пациентите, продължаващи терапията, е 53,2 mg/dL (1,4 mmol/L) за групата на езетимиб/симвастатин и 69,9 mg/dL (1,8 mmol/L) за групата на симвастатин като монотерапия.

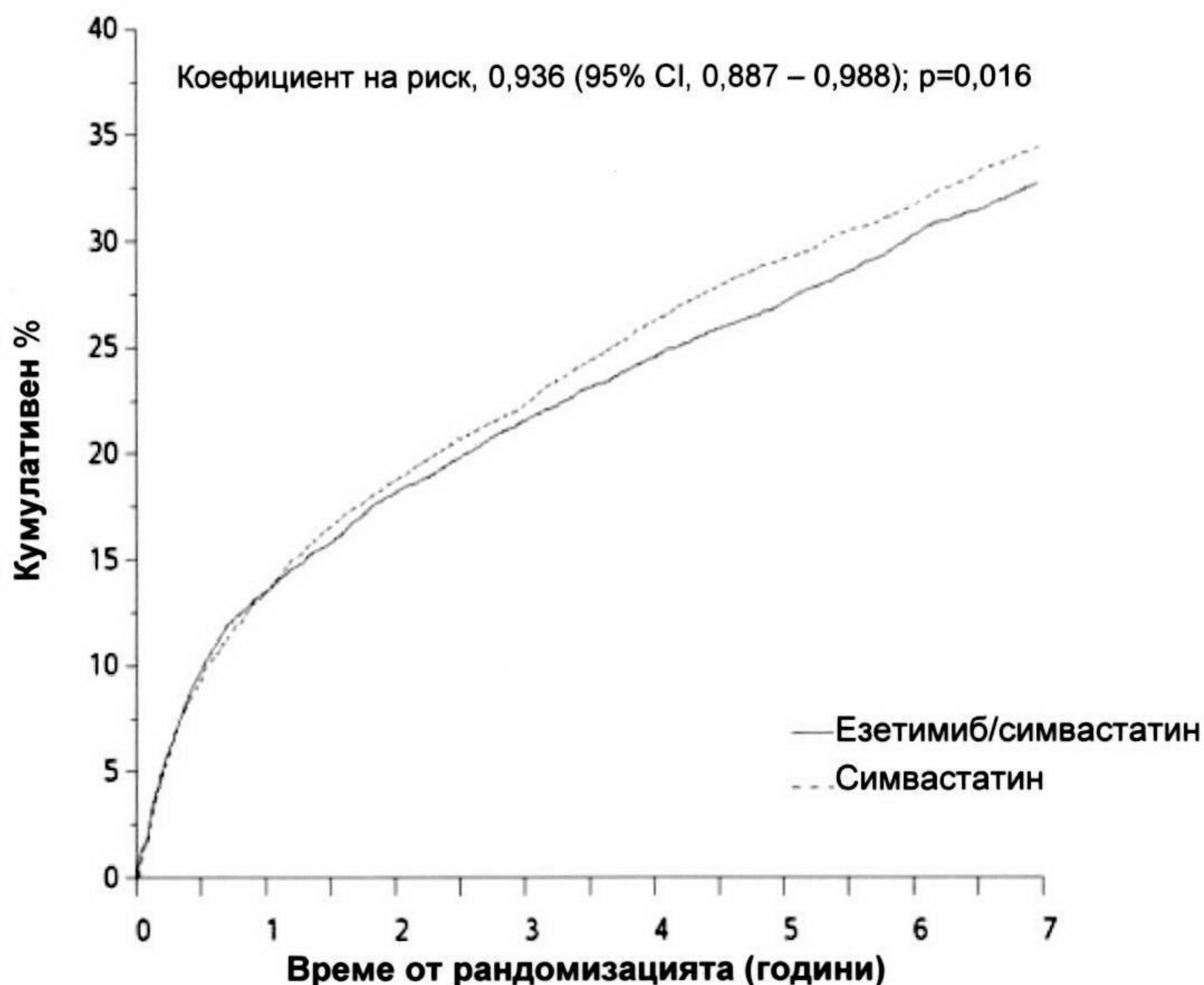
Първичната крайна точка е съставна и включва сърдечно-съдова смърт, големи коронарни събития (МСЕ; дефинирани като нефатален инфаркт на миокарда, документирана нестабилна стенокардия, която изисква хоспитализация, или каквато и да е процедура за коронарна реваскуларизация, настъпила най-малко 30 дни след рандомизирано назначаване на лечение) и нефатален инсулт. Изпитването показва, че лечението с езетимиб/симвастатин осигурява инкрементална полза за намаляване на първичната съставна крайна точка на сърдечно-съдова смърт, МСЕ и нефатален инсулт в сравнение със симвастатин самостоятелно (намаляване на относителния риск с 6,4%, $p=0,016$). Първичната крайна точка се наблюдава при 2572 от 9067 пациенти (7-годишен процент на Каплан-Майер [KM] 32,72%) в групата на езетимиб/симвастатин и 2742 от 9077 пациенти (7-годишен процент на Каплан-Майер [KM] 34,67%) в групата на симвастатин самостоятелно. (Вж. фигура 1 и таблица 6) Очаква се тази инкрементална полза да бъде подобна при едновременното приложение на езетимиб и аторвастатин. Общата смъртност остава непроменена в тази високорискова група.

Наблюдава се обща полза за всички инсулти; въпреки това, се отчита малко и незначително увеличение на хеморагичния инсулт в групата на езетимиб-симвастатин в сравнение със симвастатин самостоятелно. Рискът от хеморагичен инсулт за езетимиб, прилаган едновременно със статини с по-висока потентност в изпитвания, ориентирани към дългосрочни резултати, не е оценен.

Ефектът от лечението с езетимиб/симвастатин като цяло съответства на общите резултати в много подгрупи, включително пол, възраст, раса, анамнеза за захарен диабет, изходни нива на липидите, предшестваща терапия със статин, предшестващ инсулт и хипертония.



Фигура 1: Ефект на езетимиб/симвастатин върху първичната съставна крайна точка на сърдечно-съдова смърт, голямо коронарно събитие или нефатален инсулт



Участници в риск

Езетимиб/симвастатин	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Симвастатин	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Таблица 6

Големи сърдечно-съдови събития по терапевтична група при всички рандомизирани пациенти в IMPROVE-IT

Резултат	Езетимиб/симвастатин 10/40 mg* (N = 9067)		Симвастатин 40 mg† (N = 9077)		Коефициент на риск (95% CI)	p-стойност
	n	K-M %‡	n	K-M %‡		
Първична комбинирана съставна точка за ефикасност						
(сърдечно-съдова смърт, големи коронарни събития и нефатален инсулт)	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887, 0,988)	0,016
Компоненти на първичната съставна крайна точка и избрани крайни точки за ефикасност (първи случаи на определено събитие по всяко време)						
Сърдечно-съдова смърт	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887, 1,127)	0,997
Голямо коронарно събитие						
Нефатален МИ	945	12,77%	1083	14,41 %	0,871 (0,828, 0,950)	0,002
Нестабилна стенокардия, изискваща хоспитализация	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846, 1326)	0,618
Коронарна реваскуларизация след 30 дни	1690	21,84%	1793	23,36 %	0,947 (0,886, 1,012)	0,107

Резултат	Езетимиб/симвастатин 10/40 mg* (N = 9067)		Симвастатин 40 mg† (N = 9077)		Коефициент на риск (95% CI)	p-стойност
	Численост	Процент	Численост	Процент		
Нефатален инсулт	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678, 0,949)	0,010

* При 6% дозата е повишена на езетимиб/симвастатин 10/80 mg.

† При 27% дозата е повишена на симвастатин 80 mg.

‡ Оценка по Каплан-Майер на 7-та година.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХоФХ)

Проведено е двойно-сляпо, рандомизирано, 12-седмично изпитване при пациенти с клинична и/или генотипна диагноза за ХоФХ. Данните са анализирани от подгрупа пациенти (n=36), получаващи аторвастатин 40 mg при изходното ниво. Увеличаването на дозата на аторвастатин от 40 на 80 mg (n=12) води до намаляване на LDL-C с 2% от изходното ниво на аторвастатин 40 mg.

Едновременното приложение на езетимиб и аторвастатин, еквивалентни на езетимиб/аторвастатин (10/40 и 10/80 сборно, n=24), води до намаляване на LDL-C с 19% от изходното ниво на аторвастатин 40 mg. При тези пациенти, при които е прилаган едновременно езетимиб и аторвастатин, еквивалентен на езетимиб/аторвастатин (10/80, n=12), е постигнато намаление на LDL-C с 25% от изходното ниво на аторвастатин 40 mg.

След приключване на 12-седмичното изпитване, отговарящите на изискванията пациенти (n=35), които са получавали аторвастатин 40 mg при изходното ниво, са назначени да приемат едновременно езетимиб и аторвастатин, еквивалентни на езетимиб/аторвастатин 10/40 за до 24 допълнителни месеца. След най-малко 4 седмици лечение е възможно удвояване на дозата на аторвастатин до максимална доза от 80 mg. В края на 24-те месеца, езетимиб/аторвастатин (10/40 и 10/80 сборно) води до намаляване на LDL-C, което съответства на наблюдавания резултат в 12-седмичното изпитване.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от изпитванията с езетимиб/аторвастатин за всички подгрупи от педиатричната популация при лечението на хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба при педиатричната популация).

5.2 Фармакокинетични свойства

Езетимиб/аторвастатин в комбинация

Доказано е, че езетимиб/аторвастатин е биоеквивалентен на едновременното приложение на съответните дози езетимиб и аторвастатин на таблетки.

Абсорбция

Езетимиб/аторвастатин в комбинация

Ефектите на храната с високо съдържание на мазнини върху фармакокинетиката на езетимиб и аторвастатин, когато се прилагат като таблетки езетимиб/аторвастатин, са сравними с тези, съобщени за отделните таблетки.

Езетимиб

След перорално приложение езетимиб се абсорбира бързо и се конюгира екстензивно във фармакологично активен фенолов глюкуронид (езетимиб-глюкуронид). Средните максимални плазмени концентрации (C_{max}) се достигат в рамките на 1 до 2 часа за езетимиб-глюкуронид и 4 до 12 часа за езетимиб. Абсолютната бионаличност на езетимиб не може да бъде определена, тъй като съединението е практически неразтворимо във водна среда, подходяща за инжектиране.

Едновременното приемане на храна (храни с високо съдържание на мазнини или без мазнини) няма ефект върху пероралната бионаличност на езетимиб, когато се прилага като таблетки от 10 mg.



Аторвастатин

Аторвастатин се абсорбира бързо след перорално приложение; максимални плазмени концентрации (C_{max}) се достигат в рамките на 1 до 2 часа. Степента на абсорбция се увеличава пропорционално на дозата аторвастатин. След перорално приложение, филмираните таблетки аторвастатин са 95% до 99% бионалични в сравнение с пероралния разтвор. Абсолютната бионаличност на аторвастатин е приблизително 12%, а системната наличност на инхибиторната активност на HMG-CoA редуктазата е приблизително 30%. Ниската системна наличност се дължи на предсистемния клирънс в стомашно-чревната лигавица и/или чернодробния метаболизъм при първо преминаване.

Разпределение

Езетимиб

Езетимиб и езетимиб-глюкуронид се свързват съответно 99,7% и 88 до 92% с човешките плазмени протеини.

Аторвастатин

Средният обем на разпределение на аторвастатин е приблизително 381 L. Аторвастатин се свързва $\geq 98\%$ с плазмените протеини.

Биотрансформация

Езетимиб

Езетимиб се метаболизира основно в тънките черва и черния дроб чрез глюкуронидна конюгация (реакция от фаза II) с последваща жлъчна екскреция. Наблюдаван е минимален окислителен метаболизъм (реакция от фаза I) при всички оценявани видове. Езетимиб и езетимиб-глюкуронид са основните лекарствени производни, открити в плазмата, съставляващи съответно приблизително 10 до 20% и 80 до 90% от общото лекарство в плазмата. Както езетимиб, така и езетимиб-глюкуронид се елиминират бавно от плазмата с доказателства за значително ентерохепатално рециклиране. Полуживотът на езетимиб и езетимиб-глюкуронид е приблизително 22 часа.

Аторвастатин

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 до орто- и парахидроксилирани производни и различни бета-оксидационни продукти. Освен по други начини, тези продукти се метаболизират допълнително чрез глюкурониране. *In vitro*, инхибирането на HMG-CoA редуктазата от орто- и парахидроксилираните метаболити е еквивалентно на това на аторвастатин. Приблизително 70% от циркулиращата инхибиторна активност за HMG-CoA редуктазата се дължи на активните метаболити.

Елиминиране

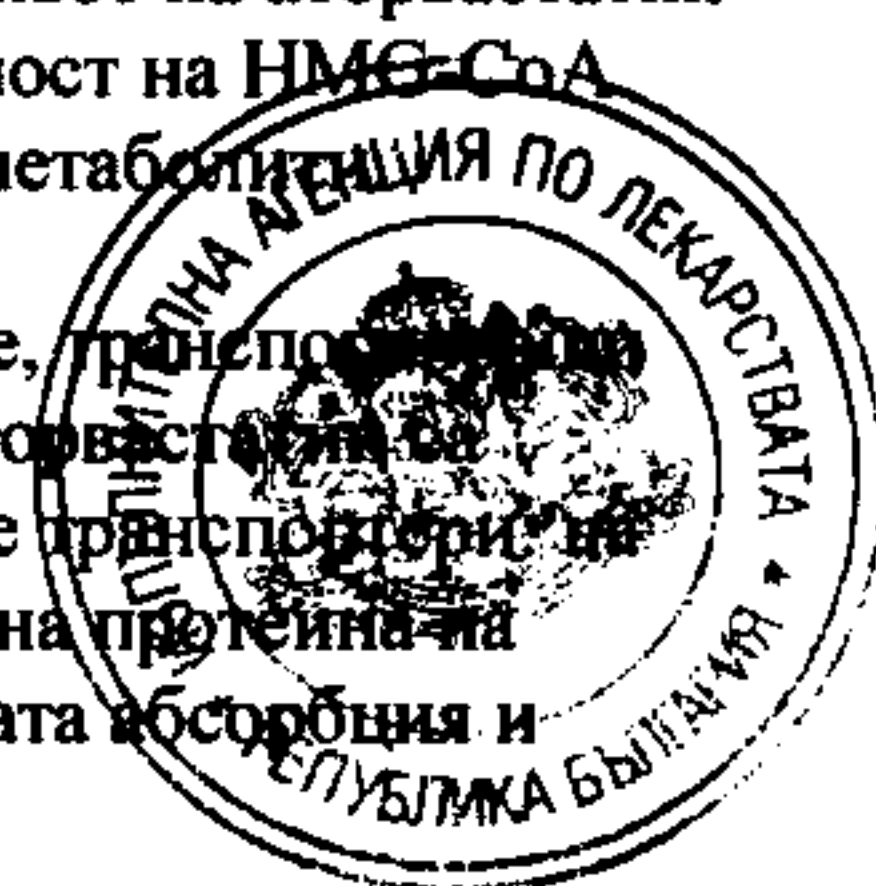
Езетимиб

След перорално приложение на ^{14}C -езетимиб (20 mg) при хора, общото количество езетимиб представлява приблизително 93% от общата радиоактивност в плазмата. Приблизително 78% и 11% от приложената радиоактивност се откриват съответно във фекалиите и урината в продължение на 10-дневен период на събиране. След 48 часа не се установяват нива на радиоактивност в плазмата.

Аторвастатин

Аторвастатин се елиминира основно в жлъчката след чернодробен и/или екстрахепатален метаболизъм. Изглежда обаче, че лекарственият продукт не претърпява значителна ентерохепатална рециркуляция. Средният плазмен елиминационен полуживот на аторвастатин при хора е приблизително 14 часа. Полуживотът на инхибиторната активност на HMG-CoA редуктазата е приблизително 20 до 30 часа поради приноса на активните метаболити.

Аторвастатин е субстрат на чернодробните транспортери и полипептидите, транспортни органични аниони 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Аторвастатин е също така субстрат на ефлуксните транспортери на протеина, свързан с множествена лекарствена резистентност 1 (MDR1), и на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP), които може да ограничат чревната абсорбция и



жлъчния клирънс на аторвастатин.

Педиатрична популация

Езетимиб

Фармакокинетиката на езетимиб при деца ≥ 6 години е сходна с тази при възрастните. Липсват фармакокинетични данни при педиатричната популация на възраст < 6 години. Клиничният опит при пациенти в детска и юношеска възраст включва пациенти с ХоФХ, ХеФХ или ситостеролемия.

Аторвастатин

В отворено, 8-седмично проучване, педиатрични пациенти в стадий 1 по Танер (n=15) и стадий 2 по Танер (n=24) (на възраст 6-17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и LDL-C на изходно ниво ≥ 4 mmol/L са лекувани съответно с 5 или 10 mg таблетки за дъвчене или 10 или 20 mg филмирани таблетки аторвастатин веднъж дневно. Телесното тегло е единствената значима ковариата в популационния ФК модел на аторвастатин. Привидният перорален клирънс на аторвастатин при педиатрични пациенти изглежда подобен на този при възрастни, когато се измерва алометрично според телесното тегло. Наблюдавано е постоянно намаляване на LDL-C и общия холестерол в диапазона на експозициите на аторвастатин и о-хидроксиаторвастатин.

При пациенти в старческа възраст

Езетимиб

Плазмените концентрации на общия езетимиб са около 2-кратно по-високи при хората в старческа възраст (≥ 65 години), отколкото при по-млади хора (18 до 45 години). Намаляването на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между пациенти в старческа възраст и по-млади пациенти, лекувани с езетимиб.

Аторвастатин

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са по-високи при здрави индивиди в старческа възраст, отколкото при млади възрастни, докато липидните ефекти са сравними с тези, наблюдавани при по-млади популации пациенти.

При пациенти с чернодробна недостатъчност

Езетимиб

След единична доза от 10 mg езетимиб средната AUC за общия езетимиб се увеличава приблизително 1,7-кратно при пациенти с лека чернодробна недостатъчност (оценка по Чайлд-Пю 5 или 6), в сравнение със здрави индивиди. В 14-дневно изпитване с многократни дози (10 mg дневно) при пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (оценка по Чайлд-Пю от 7 до 9), средната AUC за общия езетимиб е увеличена приблизително 4-кратно на Ден 1 и Ден 14 в сравнение със здрави индивиди. Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека чернодробна недостатъчност. Поради неизвестните ефекти при повишена експозиция на езетимиб при пациенти с умерена или тежка (оценка по Чайлд-Пю > 9) чернодробна недостатъчност, езетимиб не се препоръчва при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 4.4).

Аторвастатин

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са значително повишени (приблизително 16-кратно при C_{max} и приблизително 11-кратно при AUC) при пациенти с хронично алкохолно чернодробно заболяване (В по Чайлд-Пю).

При пациенти с бъбречна недостатъчност

Езетимиб

След единична доза от 10 mg езетимиб при пациенти с тежко бъбречно заболяване (n=8; среден $CrCl \leq 30$ mL/min/1,73 m²), средната AUC за общия езетимиб се увеличава приблизително 12-кратно в сравнение със здрави индивиди (n=9).

При допълнителен пациент в това изпитване (след бъбречна трансплантация и получаване на множество лекарствени продукти, включително циклоспорин) е наблюдавана 12-кратно по-голяма експозиция на общ езетимиб.



Аторвастатин

Бъбречните заболявания нямат влияние върху плазмените концентрации или липидните ефекти на аторвастатин и на неговите активни метаболити.

Пол

Езетимиб

Плазмените концентрации на общия езетимиб са малко по-високи (приблизително 20%) при жените, отколкото при мъжете. Намалването на LDL-C и профилът на безопасност са сравними при мъжете и жените, лекувани с езетимиб.

Аторвастатин

Концентрациите на аторвастатин и на неговите активни метаболити при жените се различават от тези при мъжете (жени: приблизително 20% по-високи за C_{max} и приблизително 10% по-ниски за AUC). Тези разлики нямат клинично значение, което води до липса на клинично значими разлики в липидните ефекти при мъжете и при жените.

Полиморфизъм на SLCO1B1

Аторвастатин

Чернодробното усвояване на всички инхибитори на HMG-CoA редуктазата, включително аторвастатин, включва транспортера OATP1B1. При пациенти с полиморфизъм на SLCO1B1 съществува риск от повишена експозиция на симвастатин, което може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. точка 4.4). Полиморфизмът в гена, кодиращ OATP1B1 (SLCO1B1 с.521CC) е свързан с 2,4-кратно по-висока експозиция на аторвастатин (AUC), отколкото при индивиди без този генотипен вариант (с.521TT). При тези пациенти е възможно и генетично нарушено чернодробно усвояване на аторвастатин. Не са известни възможни последици за ефикасността.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Езетимиб/аторвастатин

В тримесечни изпитвания за едновременно приложение на езетимиб и аторвастатин при плъхове и кучета, наблюдаваните токсични ефекти по същество са същите, които обикновено се свързват със статините. Статин-подобните хистопатологични находки са ограничени до черния дроб. Някои от токсичните ефекти са по-изразени от тези, наблюдавани по време на лечение само със статини. Това се дължи на фармакокинетични и/или фармакодинамични взаимодействия след едновременно приложение.

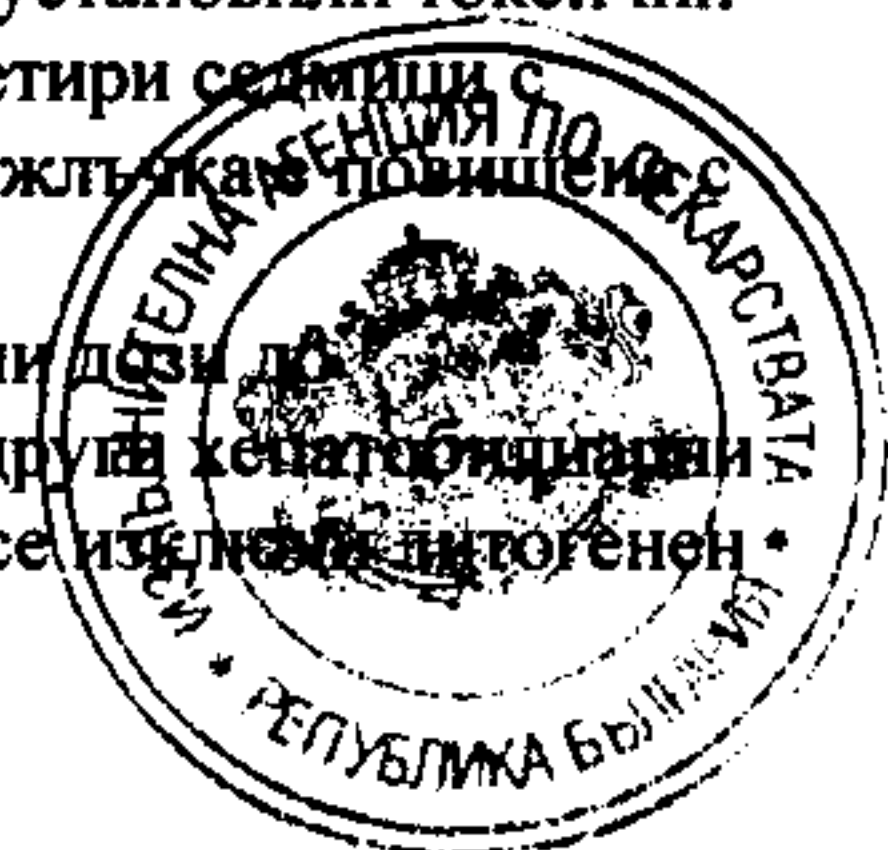
Едновременното приложение на езетимиб и аторвастатин при бременни плъхове показва, че има свързано с изследването повишение на скелетната вариация „намалено осифициране на гръдните кости“ в групата, приемаща високи дози езетимиб/аторвастатин (1000/108,6 mg/kg). Това може да е свързано с наблюдаваното намаляване на телесното тегло на плода. При бременни зайци се наблюдава ниска честота на скелетни деформации (сраснали гръдни кости, сраснали каудални прешлени и асиметрични вариации на гръдните кости).

При серия от *in vivo* и *in vitro* тестове езетимиб, прилаган самостоятелно или едновременно с аторвастатин, не показва генотоксичен потенциал.

Езетимиб

Изпитванията при животни за хроничната токсичност на езетимиб не са установили токсични ефекти за определени органи. При кучета, лекувани в продължение на четири седмици с езетимиб ($\geq 0,03$ mg/kg/ден), концентрацията на холестерол в кистозната жлъчка е повишена с коефициент от 2,5 до 3,5.

Въпреки това, при едногодишно изпитване при кучета, на които са давани дози до 300 mg/kg/ден, не е наблюдавана повишена честота на холелитиаза или други хепатохоледиазни ефекти. Значението на тези данни при хората не е известно. Не може да се изключи канцерогенен риск, свързан с терапевтичната употреба на езетимиб.



Дългосрочните тестове за канцерогенност на езетимиб са отрицателни.

Езетимиб няма ефект върху фертилитета на мъжки или женски плъхове, като не е установено да е тератогенен при плъхове или зайци или да засяга пренаталното или постнаталното развитие. Езетимиб е преминал плацентарната бариера при бременни плъхове и зайци, на които са прилагани многократни дози от 1000 mg/kg/ден.

Аторвастатин

Аторвастатин е показал отрицателно резултати за мутагенен и кластогенен потенциал в серия от 4 *in vitro* теста и 1 *in vivo* анализ. Установено е, че аторвастатин не е канцерогенен при плъхове, но високите дози при мишки (водещи от 6 до 11-кратна AUC от 0 до 24 ч, достигната при хора при най-високата препоръчителна доза) показват хепатоцелуларни аденоми при мъжките и хепатоцелуларни карциноми при женските мишки. Има доказателства от експериментални проучвания върху животни, че инхибиторите на HMG-CoA редуктазата могат да повлияят на развитието на ембриона или зародиша. При плъхове, зайци и кучета аторвастатин няма ефект върху фертилитета и не е тератогенен, но при токсични за майката дози е наблюдавана фетална токсичност при плъхове и зайци. Развитието на потомството на плъховете е забавено, а преживяемостта след раждането е намалена при излагане на майките на високи дози аторвастатин. При плъхове има данни за плацентарно преминаване. При плъхове плазмените концентрации на аторвастатин са подобни на тези в млякото. Няма данни аторвастатин или неговите метаболити да се екскретират в кърмата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Слой с езетимиб

Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Повидон
Натриев лаурилсулфат (E487)
Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат

Слой с аторвастатин

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Калциев карбонат
Кроскармелоза натрий
Хидроксипропилцелулоза
Полисорбат 80
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Филмирано покритие

Хипромелоза
Лактоза монохидрат
Титанов диоксид
Макрогол
Талк

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо



6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминий/алуминиев блистер

Опаковки от 10, 30, 90 и 100 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Prague 10
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Зетовар 10 mg/10 mg филмирани таблетки, Рег. №: 20240031
Зетовар 10 mg/20 mg филмирани таблетки, Рег. №: 20240032
Зетовар 10 mg/40 mg филмирани таблетки, Рег. №: 20240033
Зетовар 10 mg/80 mg филмирани таблетки, Рег. №: 20240034

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 05.02.2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12.02.2025 г.

