

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АТОЗЕТ 10 mg/40 mg филмирани таблетки
ATOZET 10 mg/40 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка филмирана таблетка от 10 mg/40 mg съдържа 230 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

10 mg/40 mg таблетка: бяла до почти бяла, продълговата, двойно изпъкнала филмирана таблетка с размери 16,38 mm x 6,27 mm, с вдлъбнато релефно означение „337“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Профилактика на сърдечно-съдови събития

АТОЗЕТ е показан за понижаване на риска от сърдечно-съдови събития (вж. точка 5.1) при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) и анамнеза за остър коронарен синдром (ОКС), със или без предшестващо лечение със статин.

Хиперхолестеролемия

АТОЗЕТ е показан като допълнителна терапия към диетата при възрастни с първична (хетерозиготна фамилна и нефамилна) хиперхолестеролемия или смесена хиперлипидемия, където приложението на комбиниран продукт е подходящо:

- пациенти с недобър контрол единствено със статин
- пациенти вече лекувани със статин и езетимиб

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХоФХ)

АТОЗЕТ е показан като допълнителна терапия към диетата при възрастни с ХоФХ. Пациентите могат също така да провеждат допълнителна терапия (напр. афереза на липопротеините с ниска плътност [LDL]).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20140383
Разрешение №	ВГ-ИМА-ИР-15810
Оборение №	27.08.2021



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Пациентът трябва да е на подходяща диета за понижаване на липидите и трябва да продължи тази диета по време на лечението с АТОЗЕТ.

Дозовият обхват на АТОЗЕТ е от 10 mg/10 mg дневно до 10 mg/80 mg дневно. Обичайната доза е 10 mg/10 mg веднъж дневно. При започване на терапията или коригиране на дозата следва да се имат предвид стойностите на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-C), рискът за коронарна болест на сърцето и отговорът на провеждана терапия за понижаване на холестерола.

Дозата на АТОЗЕТ трябва да бъде индивидуализирана на базата на познатата ефикасност на различните дозови режими на АТОЗЕТ (вж. точка 5.1, Таблица 4) и на отговора на провежданата в момента холестерол-понижаваща терапия. Коригирането на дозата трябва да бъде направено през времеви интервали от 4 седмици или повече.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Дозата на АТОЗЕТ при пациенти с хомозиготна ФХ е от 10 mg/10 mg до 10 mg/80 mg дневно. АТОЗЕТ може да бъде използван като допълнение към други липидопонижаващи лечения (напр. афереза на LDL) при тези пациенти или в случай, че такова лечение не се прилага.

Едновременно приложение с други лекарства

Приемът на АТОЗЕТ трябва да става или ≥ 2 часа преди, или ≥ 4 часа след приема на секвестрант на жлъчните киселини.

При пациенти, приемащи антивирусни средства за лечение на хепатит С елбасвир/гразопревир едновременно с АТОЗЕТ, дозата на АТОЗЕТ не трябва да надвишава 10 mg/20 mg дневно (вж. точки 4.4 и 4.5).

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на АТОЗЕТ при деца все още не са установени (вж. точка 5.2). Липсват данни.

Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

АТОЗЕТ е за перорално приложение. АТОЗЕТ може да се прилага като единична 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.

Терапията с АТОЗЕТ е противопоказана по време на бременност и кърмене, и при жени с детероден потенциал, които не използват подходящи контрацептивни мерки (вж. точка 4.6).

АТОЗЕТ е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване или необяснимо персистиращо покачване на серумните трансаминази, превишаващи 3 пъти горната граница на нормата (ГН).

АТОЗЕТ е противопоказан при пациенти, лекувани с антивирусни средства за лечение на хепатит С - глекапревир/пибрентасвир.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миопатия/Рабдомиолиза

В постмаркетингов опит с езетимиб са били докладвани случаи на миопатия и рабдомиолиза. Повечето пациенти, при които се е развила рабдомиолиза, са приемали статин едновременно с езетимиб. Рабдомиолиза обаче е била докладвана много рядко при монотерапия с езетимиб и много рядко при добавяне на езетимиб към други продукти, за които е известно, че повишават риска от рабдомиолиза.

АТОЗЕТ съдържа аторвастатин. Аторвастатин, като други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, в редки случаи може да засегне скелетните мускули и да причини миалгия, миозит и миопатия, която може да прогресира до рабдомиолиза, потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се със значително повишаване на нивата на креатинфосфокиназата (КФК) (> 10 пъти ГН), миоглобинемия и миоглобинурия, които може да доведат до бъбречна недостатъчност.

Преди началото на лечението

АТОЗЕТ трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори към рабдомиолиза. Нивото на КФК трябва да бъде измерено преди началото на лечението в следните ситуации:

- бъбречно увреждане,
- хипотиреоидизъм,
- индивидуална или фамилна анамнеза за наследствени мускулни нарушения,
- предхождаща анамнеза за мускулна токсичност при използването на статин или фибрат,
- предхождаща анамнеза на чернодробно заболяване и/или когато са консумирани значителни количества алкохол,
- при пациенти в старческа възраст (възраст > 70 години), необходимостта от такива мерки трябва да се обмисли 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 и генетични субпопулации (вж. точка 5.2).

При такива ситуации, рискът от провеждане на лечение трябва да се оценява спрямо вероятните благоприятни резултати, като се препоръчва клинично проследяване.



Ако стойностите на КФК са значително повишени (> 5 пъти ГГН) в началото, не трябва да се започва лечение.

Определяне на креатинфосфокиназата

Креатинфосфокиназата (КФК) не трябва да се определя след тежки физически натоварвания или при наличието на други вероятни алтернативни причини за повишение на КФК, тъй като в тези случаи интерпретацията на установените стойности е затруднена. Ако изходните стойности на КФК са значително повишени (> 5 пъти ГГН), определянето на стойностите следва да бъде повторено в рамките на 5 до 7 дни по-късно за потвърждение на получените резултати.

По време на лечението

- Пациентите трябва да бъдат уведомени, че е необходимо незабавно да съобщават за всяка болка в мускулите, крампи или слабост, особено ако са придружени от неразположение или висока температура, или ако мускулните признаци и симптоми персистират след прекратяване приема на АТОЗЕТ.
- Ако по време на лечение на пациент с АТОЗЕТ се появят такива симптоми, неговите нива на КФК трябва да бъдат измерени. Ако се установи, че тези нива са значително повишени (> 5 пъти ГГН), лечението трябва да бъде прекратено.
- Ако мускулните симптоми са сериозни и причиняват ежедневно дискомфорт, дори и стойностите на КФК да са завишени до ≤ 5 пъти ГГН, трябва да се обмисли прекратяване на лечението.
- При изчезване на симптомите и нормализиране на стойностите на КФК, може да се започне отново лечение с АТОЗЕТ или с друг лекарствен продукт, който съдържа статин, като се стартира с най-ниската доза и при стриктно проследяване.
- Лечението с АТОЗЕТ трябва да се преустанови, ако се появи клинично значимо повишаване на стойностите на КФК (> 10 пъти ГГН) или ако е диагностицирана или подозирана рабдомиолиза.
- По време на или след лечение с някои статини е имало много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ). Клинично ИМНМ се характеризира с персистираща проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатин киназата, които персистират въпреки прекратяването на лечението със статини.

Поради наличието на аторвастатин като компонент на АТОЗЕТ, рискът от рабдомиолиза е повишен, когато АТОЗЕТ се прилага едновременно с определени лекарствени продукти, които може да повишат плазмената концентрация на аторвастатин, като мощни инхибитори на СУР3А4 или транспортни протеини (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делапирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и HIV протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и други). Рискът от миопатия също може да бъде повишен при едновременната употреба с гемфиброзил и други прозводни на фибриновата киселина, антивирусни средства за лечение на хепатит С (HCV) (боцепревил, телапревил, елбасвир/гразопревил), еритромицин или ниацин. Ако е възможно, трябва да се обмислят алтернативни (невзаимодействащи) терапии вместо тези лекарствени продукти (вж. точка 4.8).

В случаите, когато едновременното приложение на тези лекарствени продукти с АТОЗЕТ е наложително, ползата и рискът от едновременно лечение трябва внимателно да се обмисли. Когато пациенти приемат лекарствени продукти, които повишават плазмената концентрация на аторвастатин, се препоръчва по-ниската максимална доза АТОЗЕТ. В допълнение, в случай на



мощни СУРЗА4 инхибитори, по-ниската начална доза на АТОЗЕТ трябва да се обмисли и се препоръчва подходящо клинично проследяване на тези пациенти (вж. точка 4.5).

Аторвастатин не трябва да се прилага едновременно с фузидова киселина за системно приложение или в рамките на 7 дни след преустановяване на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които системната употреба на фузидова киселина е крайно необходима, лечението със статин трябва да се преустанови по време на лечението с фузидова киселина. При пациенти, приемащи фузидова киселина и статини в комбинация, са съобщавани случаи на рабдомиолиза (включително някои с фатален изход) (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да потърсят медицинска помощ, ако изпитат някакви симптоми на мускулна слабост, болка или болезненост.

Лечението със статин може да бъде възстановено седем дни след последната доза на фузидова киселина.

В редки случаи, когато се налага продължителна системна употреба на фузидова киселина, напр. за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно приложение на Атозет с фузидова киселина трябва да се обмисли за всеки конкретен случай поотделно под стриктно лекарско наблюдение.

Даптомицин

Съобщавани са случаи на миопатия и/или рабдомиолиза при HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. аторвастатин и езетимиб/аторвастатин) едновременно прилагани с даптомицин. Необходимо е повишено внимание, когато се предписват HMG-CoA редуктазни инхибитори в комбинация с даптомицин, тъй като всеки от тях може да причини миопатия и/или рабдомиолиза, когато се прилагат самостоятелно. Трябва да се обмисли временно спиране на Атозет при пациенти, приемащи даптомицин, освен ако ползите от едновременното приложение не надхвърлят риска. Консултирайте се с информацията за предписване на даптомицин, за да получите допълнителна информация за това потенциално взаимодействие с HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. аторвастатин и езетимиб/аторвастатин) и за допълнителни указания, свързани с мониторирането (вж. точка 4.5).

Чернодробни ензими

При контролирани изпитвания за комбинирана терапия при пациенти, получаващи езетимиб и аторвастатин, е било наблюдавано последващо повишаване на стойностите на трансаминазите (≥ 3 пъти горната граница на нормата [ГГН]) (вж. точка 4.8).

Трябва да се извършват чернодробни функционални тестове преди започване на лечението и периодически след това. Пациенти, които развият някакви признаци или симптоми, предполагащи увреждане на черния дроб трябва да проведат чернодробни функционални тестове. Пациенти, при които се повишават стойностите на трансаминазите трябва да бъдат проследявани до изчезване на отклонението (отклоненията). В случай, че повишаването на трансаминазите над 3 пъти ГГН персистира, се препоръчва намаляване на дозата или прекратяване на АТОЗЕТ.

АТОЗЕТ трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които консумират значителни количества алкохол и/или имат предхождащо чернодробно заболяване.

Чернодробна недостатъчност

Поради неизвестни ефекти при продължителна експозиция на езетимиб при пациенти с умерена или тежка по степен чернодробна недостатъчност, АТОЗЕТ не се препоръчва (вж. точка 4.2).



Фибрати

Безопасността и ефикасността на езетимиб приложен едновременно с фибрати не са установени; по тази причина не се препоръчва едновременното приложение на АТОЗЕТ и фибрати (вж. точка 4.5).

Циклоспорин

Необходимо е повишено внимание при започване на лечението с АТОЗЕТ при определяне на циклоспорин. Концентрациите на циклоспорин трябва да бъдат проследявани при пациенти, приемащи АТОЗЕТ и циклоспорин (вж. точка 4.5).

Антикоагуланти

Ако АТОЗЕТ се прибави към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, международното нормализирано съотношение (INR) трябва да бъде контролирано по подходящ начин (вж. точка 4.5).

Предотвратяване на инсулт чрез агресивно намаляване нивата на холестерола (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)

При post-hoc анализ на подвидове на инсулт при пациенти без исхемична болест на сърцето (ИБС), които са имали скорошен инсулт или преходна исхемична атака (ТИА), честотата на хеморагичен инсулт при пациенти, започнали лечение с аторвастатин 80 mg е по-висока в сравнение с тези на плацебо. Повишен риск е отбелязан предимно при пациенти с преходен хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт при включване в проучването. При пациенти с преходен хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт, балансът между рисковете и ползите от аторвастатин 80 mg е несигурен и потенциалният риск от хеморагичен инсулт трябва внимателно да се обмисли преди започване на лечението (вж. точка 5.1).

Интерстициална белодробна болест

Изключително редки случаи на интерстициална белодробна болест са съобщени при някои статини, особено при продължително лечение (вж. точка 4.8). Началните симптоми могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото здравословно състояние (умора, загуба на тегло и висока температура). Ако има съмнения, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, лечението със статини трябва да бъде преустановено.

Захарен диабет

Някои данни предполагат, че статините като клас, повишават кръвната захар и при някои пациенти с висок риск от развитие на диабет могат да доведат до ниво на хипергликемия, при което е показана подходяща грижа за диабета. Този риск обаче се компенсира от понижаването на съдовия риск със статини и следователно не трябва да бъде причина за преустановяване на лечението със статин. Пациентите с риск (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, индекс на телесна маса (BMI) > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат клинично и биохимично проследявани съгласно националните препоръки.

Помощни вещества

АТОЗЕТ съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

АТОЗЕТ 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

Множество механизми могат да допринесат за потенциални взаимодействия с HMG-CoA редуктазни инхибитори. Лекарствени или растителни продукти, които инхибират метаболитните пътища на определени ензими (напр. CYP3A4) и/или транспортери (напр. OATP1B) могат да повишат плазмените концентрации на аторвастатин и могат да доведат до повишен риск от миопатия/рабдомиолиза.

Консултирайте се с информацията за предписване на всички едновременно приемани лекарства, за да получите допълнителна информация за техните потенциални взаимодействия с аторвастатин и/или потенциала за промени на ензима или транспортера, и възможно коригиране на дозата или схемата на прилагане.

Фармакодинамични взаимодействия

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на чернодробните транспортери, органичния анион-транспортиращ полипептид 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3) транспортер. Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Аторвастатин е идентифициран също като субстрат на протеина, свързан с мултилекарствената резистентност 1 (MDR1) и протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP), които може да ограничат интестиналната абсорбция и билиарния клирънс на аторвастатин (вж. точка 5.2). Едновременното приложение на лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 или транспортни протеини, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът също така може да бъде повишен при едновременна употреба на АТОЗЕТ с други лекарствени продукти, които имат потенциал да предизвикват миопатия, като производни на фибринова киселина и езетимиб (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

АТОЗЕТ

Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия, когато езетимиб е едновременно приложен с аторвастатин.

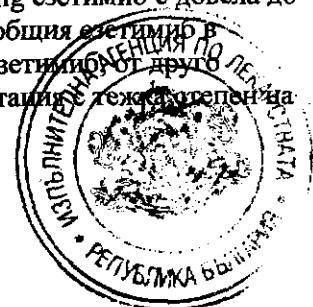
Ефекти на други лекарствени продукти върху АТОЗЕТ

Езетимиб

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

Холестирамин: Едновременното приложение на холестирамин намалява средната площ под кривата (AUC) на общия езетимиб (езетимиб + езетимиб-глюкуронид) до приблизително 55 %. Процесът на нарастване на снижението на LDL-C в резултат на добавянето на АТОЗЕТ към холестирамина може да бъде намалено поради това взаимодействие (вж. точка 4.2).

Циклоспорин: При проучване с 8 пациенти след бъбречна трансплантация с креатининов клирънс от > 50 ml/min при стабилна доза на циклоспорин, еднократна доза от 10 mg езетимиб е довела до 3,4-кратно (обхват от 2,3- до 7,9-кратно) увеличение на средната AUC за общия езетимиб в сравнение с групата на здравата контролна популация, получавали само езетимиб от друго проучване (n = 17). В друго проучване при пациент с бъбречна трансплантация тежък степен на



бъбречна недостатъчност, който е приемал с циклоспорин и множество други лекарствени продукти, е демонстрирана 12-пъти по-голяма експозиция на общия езетимиб в сравнение с контроли, получавали само езетимиб. В едно дупериодично кръстосано проучване при 12 здрави участници, приложението на 20 mg дневно езетимиб в продължение на 8 дни с еднократна доза от 100 mg циклоспорин на седмия ден, е довело до незначително 15 % увеличение на AUC за циклоспорин (в границите от 10 % намаляване до 51 % увеличаване), в сравнение с еднократна доза от 100 mg циклоспорин приложен самостоятелно. Контролирано проучване върху ефекта от едновременното приложение на езетимиб и циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация на лечение с циклоспорин не е провеждано. Необходимо е повишено внимание при започване на АТОЗЕТ при определяне на циклоспорин. Концентрациите на циклоспорин трябва да бъдат проследявани при пациенти, приемащи АТОЗЕТ и циклоспорин (вж. точка 4.4).

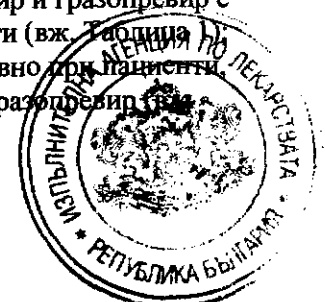
Фибрати: Едновременното приложение на фенофибрат или гемфиброзил с езетимиб увеличава общата концентрация на езетимиб съответно приблизително 1,5-и 1,7 пъти. Въпреки че тези увеличения на концентрацията не са клинично значими, едновременното приложение на АТОЗЕТ с фибрати не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Аторвастатин

СУРЗА4 инхибитори: Показано е, че мощните инхибитори на СУРЗА4 могат да доведат до значително повишаване на концентрациите на аторвастатин (вж. Таблица 1 и специфичната информация по-долу). Едновременното приложение на мощни СУРЗА4 инхибитори (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, някои антивирусни средства за лечение на HCV (напр. елбасвир/гразопревивир) и HIV-протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.) трябва да се избягва, ако е възможно. В случаи, когато едновременното приложение на тези лекарствени продукти с АТОЗЕТ не може да бъде избегнато, трябва да се обмислят по-ниски начална и максимална дози АТОЗЕТ и се препоръчва подходящо клинично проследяване на пациента (вж. Таблица 1).

Умерените СУРЗА4 инхибитори (напр. еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) може да повишат плазмените концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1). Наблюдаван е повишен риск от миопатия при употреба на еритромицин в комбинация със статини. Не са провеждани проучвания на взаимодействията, които да оценят ефектите на амиодарон или верапамил върху аторвастатин. Известно е, че амиодарон и верапамил инхибират активността на СУРЗА4 и едновременното приложение на АТОЗЕТ може да доведе до повишена експозиция на аторвастатин. Затова трябва да се обмисли по-ниска максимална доза на АТОЗЕТ и се препоръчва подходящо клинично проследяване на пациента, когато се прилага едновременно с умерени СУРЗА4 инхибитори. Препоръчва се подходящо клинично проследяване след започване или след адаптиране дозата на инхибитора.

Инхибитори на протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast Cancer Resistant Protein, BCRP): Едновременно приложение на продукти, които са инхибитори на BCRP (напр. елбасвир и гразопревивир), може да доведе до повишени плазмени концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия; следователно трябва да се обмисли коригиране на дозата аторвастатин в зависимост от предписаната доза. Едновременното приложение на елбасвир и гразопревивир с аторвастатин повишава плазмените концентрации на аторвастатин 1,9 пъти (вж. Таблица 1) следователно дозата на АТОЗЕТ не трябва да надвишава 10 mg/20 mg дневно при пациенти получаващи съпътстващо лечение с продукти, съдържащи елбасвир или гразопревивир (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 механизма за двойно взаимодействие на рифампицин (индукция на цитохром P450 3A4 и инхибиране на транспортера на хепатоцитното захващане OATP1B1) се препоръчва едновременно прилагане на АТОЗЕТ с рифампицин, тъй като покъсното приложение на аторвастатин след приложение на рифампицин е свързано със значително намаляване на плазмените концентрации на аторвастатин. Влиянието на рифампицин върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите, обаче е неизвестно и ако едновременното приложение не може да се избегне, пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно за ефикасност.

Инхибитори на транспортерите: Инхибиторите на транспортните протеини (напр. циклоспорин) могат да увеличат системната експозиция на аторвастатин (вж. Таблица 1). Ефектът от инхибиране на транспортерите на чернодробното захващане върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите е неизвестен. Ако едновременното приложение не може да се избегне, се препоръчва намаляване на дозата на АТОЗЕТ и клинично наблюдение за ефикасност (вж. Таблица 1).

Гемфиброзил/производни на фибриновата киселина: Самостоятелната употреба на фибрати понякога се свързва с мускулно-свързани събития, включително рабдомиолиза. Рискът от тези събития може да бъде повишен при едновременна употреба на производни на фибриновата киселина и аторвастатин.

Езетимиб: Употребата на езетимиб самостоятелно се свързва с мускулно-свързани събития, включително рабдомиолиза. Следователно рискът от тези събития може да бъде повишен от едновременната употреба на езетимиб и аторвастатин. Препоръчва се подходящо клинично проследяване при тези пациенти.

Колестипол: Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са по-ниски (приблизително с 25 %), когато колестипол се прилага едновременно с аторвастатин. Липидните ефекти обаче са по-големи, когато аторвастатин и колестипол се прилагат едновременно, отколкото, когато при самостоятелно приложение на всеки от лекарствените продукти.

Фузидова киселина: Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се повиши при едновременното приложение на фузидова киселина за системно приложение и статини. Механизмът на това взаимодействие (дали е фармакодинамичен или фармакокинетичен, или и двете) все още не е известен. При пациенти, приемащи тази комбинация, са съобщавани случаи на рабдомиолиза (включително някои с фатален изход).

Ако се налага лечение с фузидова киселина за системно приложение, лечението с аторвастатин трябва да бъде прекратено по време на лечението с фузидова киселина. **Вижте също точка 4.4.**

Колхицин: Въпреки че не са провеждани проучвания на взаимодействията на аторвастатин и колхицин, съобщавани са случаи на миопатия при едновременно приложение на аторвастатин с колхицин и трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се предписва аторвастатин с колхицин.

Даптомицин: Рискът от миопатия и/или рабдомиолиза може да бъде повишен при едновременно прилагане на HMG-CoA редуктазни инхибитори и даптомицин. Трябва да се обмисли временно



спиране на Атозет при пациенти, приемащи даптомицин, освен ако ползите от едновременното приложение не надхвърлят риска. (вж. точка 4.4).

Боцепревир: Експозицията на аторвастатин се увеличава, когато се прилага с боцепревир. Когато се изисква едновременно приложение с АТОЗЕТ, започвайки с най-ниската възможна доза АТОЗЕТ трябва да се обмисли титриране до желания клиничен ефект, с едновременно проследяване на безопасността, без да се надвишава дневна доза от 10 mg/20 mg. При пациенти, които в момента приемат АТОЗЕТ, дозата на АТОЗЕТ не трябва да надвишава дневна доза от 10 mg/20 mg по време на едновременното приложение с боцепревир.

Ефекти на АТОЗЕТ върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Езетимиб

В предклинични проучвания е било установено, че езетимиб не индуцира цитохром Р450 лекарство-метаболизиращите ензими. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между езетимиб и лекарства, за които е известно, че се метаболизират от цитохромите Р450 1А2, 2D6, 2С8, 2С9 и 3А4 или N-ацетилтрансферазата.

Антикоагуланти: В едно проучване при дванадесет здрави възрастни мъже, едновременното приложение на езетимиб (10 mg веднъж дневно) не е имало значителен ефект върху бионаличността на варфарин и протромбиновото време. Въпреки това има постмаркетингови доклади на случаи на повишено международно нормализирано съотношение (INR) при пациенти, при които езетимиб е добавен към варфарин или флуиндион. Ако АТОЗЕТ се прибави към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, INR трябва да бъде контролирано по подходящ начин (вж. точка 4.4).

Аторвастатин

Дигоксин: При многократно прилагане на дигоксин едновременно с аторвастатин 10 mg, концентрациите в стационарно състояние на дигоксин се увеличават леко. Пациенти, приемащи дигоксин трябва да бъдат проследявани по подходящ начин.

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

Варфарин: В клинично проучване при пациенти, получаващи продължителна терапия с варфарин, едновременното приложение на аторвастатин 80 mg дневно с варфарин причинява леко намаление от 1,7 секунди на протромбиновото време през първите 4 дни на дозиране, което се връща към нормалното в рамките на 15 дни от лечението с аторвастатин. Въпреки че много рядко са съобщавани клинично значими взаимодействия с антикоагуланти, протромбиновото време трябва да се определи преди започване на АТОЗЕТ при пациенти, получаващи кумаринови антикоагуланти и достатъчно често в началото на терапията, за да се гарантира, че не възниква значителна промяна в протромбиновото време. Когато се документира стабилно протромбиново време, то може да бъде мониторирано на интервали, което обикновено се препоръчва при пациенти на кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на АТОЗЕТ е променена или преустановена, същата процедура трябва да бъде повторена. Терапията с аторвастатин не се свързва с повишаване или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

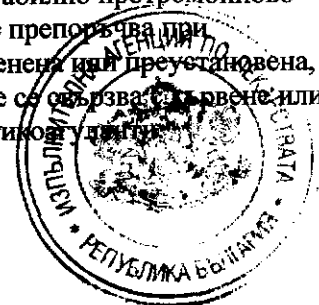


Таблица 1

Ефект на едновременно приложение на лекарствени продукти върху фармакокинетиката на аторвастатин

Едновременно приложение на лекарствен продукт и дозов режим	Аторвастатин		АТОЗЕТ
	Доза (mg)	Промяна в AUC ^{&}	Клинична препоръка [#]
Типранавир 500 mg два пъти дневно/ритонавир 200 mg два пъти дневно, 8 дни (от ден 14 до 21)	40 mg на Ден 1, 10 mg на Ден 20	↑ 9,4 пъти	В случаите, в които е необходимо едновременно приложение с АТОЗЕТ не трябва да се надвишава 10 mg/10 mg АТОЗЕТ дневно. Препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти.
Циклоспорин 5,2 mg/kg дневно, стабилна доза	10 mg веднъж дневно за 28 дни	↑ 8,7 пъти	В случаите, в които е необходимо едновременно приложение с АТОЗЕТ се препоръчват по-ниски поддържащи дози. При дози надвишаващи 10 mg/20 mg се препоръчва клинично проследяване на тези пациенти.
Лопинавир 400 mg два пъти дневно/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	20 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 5,9 пъти	В случаите, в които е необходимо едновременно приложение с АТОЗЕТ се препоръчват по-ниски поддържащи дози. При дози надвишаващи 10 mg/20 mg се препоръчва клинично проследяване на тези пациенти.
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно, 9 дни	80 mg веднъж дневно за 8 дни	↑ 4,4 пъти	В случаите, в които е необходимо едновременно приложение с АТОЗЕТ се препоръчват по-ниски поддържащи дози. При дози надвишаващи 10 mg/40 mg се препоръчва клинично проследяване на тези пациенти.
Саквинавир 400 mg два пъти дневно/ритонавир 300 mg два пъти дневно от дни 5-7, увеличен до 400 mg два пъти дневно на ден 8), дни 5-18, 30 min след дозиране на аторвастатин	40 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 3,9 пъти	В случаите, в които е необходимо едновременно приложение с АТОЗЕТ се препоръчват по-ниски поддържащи дози. При дози надвишаващи 10 mg/40 mg се препоръчва клинично проследяване 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 пъти	В случаите, в които е необходимо едновременно приложение с АТОЗЕТ се препоръчват по-ниски поддържащи дози. При дози надвишаващи 10 mg/40 mg се препоръчва клинично проследяване на тези пациенти.
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 4 дни	40 mg еднократна доза	↑ 3,3 пъти	В случаите, в които е необходимо едновременно приложение с АТОЗЕТ се препоръчват по-ниски поддържащи дози. При дози надвишаващи 10 mg/40 mg се препоръчва клинично проследяване на тези пациенти.



Едновременно приложение на лекарствен продукт и дозов режим	Аторвастатин		АТОЗЕТ
	Доза (mg)	Промяна в AUC ^{&}	Клинична препоръка [#]
Фозампренавир 700 mg два пъти дневно/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 2,5 пъти	
Фозампренавир 1 400 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 2,3 пъти	
Нелфинавир 1 250 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 28 дни	↑ 1,7 пъти [^]	Няма специфична препоръка.
Сок от грейпфрут, 240 ml веднъж дневно*	40 mg еднократна доза	↑ 37 %	Не се препоръчва едновременен прием на големи количества сок от грейпфрут и АТОЗЕТ.
Дилтиазем 240 mg веднъж дневно, 28 дни	40 mg еднократна доза	↑ 51 %	След започване на терапията или след адаптиране на дозата на дилтиазем се препоръчва подходящо клинично проследяване на тези пациенти.
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	10 mg еднократна доза	↑ 33 % [^]	Препоръчва се по-ниска максимална доза и клинично проследяване на тези пациенти.
Амлодипин 10 mg, еднократна доза	80 mg еднократна доза	↑ 18 %	Няма специфична препоръка.
Циметидин 300 mg четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 4 седмици	↓ по-малко от 1 % [^]	Няма специфична препоръка.
Антиацидна суспензия от магнезиев и алуминиев хидроксид, 30 ml четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 4 седмици	↓ 35 % [^]	Няма специфична препоръка.
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg за 3 дни	↓ 41 %	Няма специфична препоръка.
Рифампицин 600 mg веднъж дневно, 7 дни (едновременно приложение)	40 mg еднократна доза	↑ 30 %	Ако едновременното приложение не може да бъде избегнато се препоръчва приемите на АТОЗЕТ и рифампицин да са по отделно, също време
Рифампицин 600 mg веднъж дневно, 5 дни (разделени дози)	40 mg еднократна доза	↓ 80 %	



Едновременно приложение на лекарствен продукт и дозов режим	Аторвастатин		АТОЗЕТ
	Доза (mg)	Промяна в AUC ^{&}	Клинична препоръка [#]
			при клинично проследяване.
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	↑ 35 %	Не се препоръчва.
Фенофибрат 160 mg веднъж дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	↑ 3 %	Не се препоръчва.
Боцепревир 800 mg три пъти дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	↑ 2,3 пъти	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично проследяване на тези пациенти. При едновременното приложение с боцепревир дневната доза на АТОЗЕТ не трябва да надвишава 10 mg/20 mg.
Елбасвир 50 mg веднъж дневно/Гразопревир 200 mg веднъж дневно, 13 дни	10 mg еднократна доза	↑ 1,94 пъти	Дозата на АТОЗЕТ не трябва да надвишава дневна доза от 10 mg/20 mg по време на едновременното 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 пъти	Едновременното приложение с продукти, съдържащи глекапревир или пибрентасвир, е противопоказано (вж. точка 4.3).

[&] Данните, дадени като x-пъти промяна, представляват просто съотношение между едновременно приложение и самостоятелно приложение на аторвастатин (т.е. 1-път = без промяна). Данните, дадени като % промяна, представляват % разлика в сравнение с аторвастатин приложен самостоятелно (т.е. 0 % = без промяна)

[#] Вижте точки 4.4 и 4.5 за клиничната значимост

^{*} Съдържа една или повече съставки, които инхибират CYP3A4 и могат да повишат плазмените концентрации на лекарствени продукти метаболизирани от CYP3A4. Приемът на една чаша 240 ml сок от грейфруйт или вода до понижаване на AUC с 20,4 % за активния ортохидрокси метаболит. Големи количества сок от грейфруйт (над 1,2 l дневно в продължение на 5 дни) повишават AUC на аторвастатин 2,5 пъти и AUC на активните съставки (аторвастатин и метаболити)

[^] Обща еквивалентна активност на аторвастатин
Повишението е отбелязано като "↑", понижението като "↓"

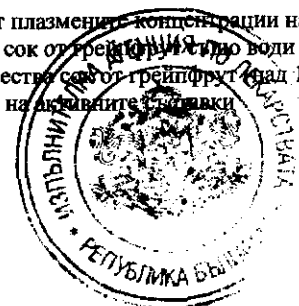


Таблица 2

Ефект на аторвастатин върху фармакокинетиката на едновременно приложени лекарствени продукти

Аторвастатин и схема на дозиране	Едновременно приложен лекарствен продукт		АТОЗЕТ
	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 %	Пациенти, приемащи дигоксин, трябва да бъдат внимателно проследявани.
40 mg веднъж дневно за 22 дни	Перорален контрацептив веднъж дневно, 2 месеца -норетистерон 1 mg -етинилестрадиол 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Няма специфична препоръка.
80 mg веднъж дневно за 15 дни	* Феназон, 600 mg еднократна доза	↑ 3 %	Няма специфична препоръка.
10 mg, веднъж дневно за 4 дни	Фозампренавир 1 400 mg два пъти дневно, 14 дни	↓ 27 %	Няма специфична препоръка.

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

* Едновременното приложение на многократни дози аторвастатин и феназон показва малък или недоловим ефект върху клирънса на феназон

Повишението е отбелязано като "↑", понижението 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 обикновено прекъсване на липидопонижаващите лекарства по време на бременността трябва да има незначително влияние върху дългосрочния риск асоцииран с първична хиперхолестеролемия.

АТОЗЕТ

АТОЗЕТ е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Няма налични клинични данни относно употребата на АТОЗЕТ по време на бременност. Атозет не трябва да се прилага при жени, които са бременни, опитват се да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението с Атозет трябва да бъде преустановено по време на бременността или докато се установи, че жената не е бременна (вж. точка 4.3).

Има статия на базата на проведени тестове за едновременното приложение на езетимиб и аторвастатин при бременни плъхове, свързана с увеличение на скелетната промяна "намалена осификация на гръдната кост" в групата езетимиб/аторвастатин при високата доза. Това може да е свързано с наблюдаваното намаление в теглото на плода. При бременни зайци са наблюдавани



по-ниска честота на скелетни деформации (разтопен стернум, разтопен опашен прешлен и асиметрична гръдна промяна).

Аторвастатин

Безопасността при бременни жени не е установена. Не са провеждани контролирани клинични проучвания с аторвастатин при бременни жени. Получените съобщения са редки за вродени аномалии вследствие на вътрематочна експозиция към HMG-CoA редуктазни инхибитори. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Лечението на майката с аторвастатин може да намали феталните нива на мевалонат, който е прекурсор в биосинтеза на холестерол.

Езетимиб

Няма налични клинични данни относно употребата на езетимиб по време на бременност. Проучванията при животни относно употребата на езетимиб в монотерапия не показват преки или непреки вредни ефекти върху бременността, ембриофеталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Кърмене

АТОЗЕТ е противопоказан по време на кърмене. Поради вероятността от сериозни нежелани реакции, жени приемащи АТОЗЕТ не трябва да кърмят своите бебета. Проучвания с пльхове са показали, че езетимиб се излъчва в кърмата. При пльхове, плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са сходни с тези в млякото. Не е известно дали активните компоненти на АТОЗЕТ преминават в кърмата при хора (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Няма проведени проучвания за ефектите на АТОЗЕТ върху фертилитета.

Аторвастатин

Проучванията при животни не показват влияние на аторвастатин върху мъжкия или женския фертилитет.

Езетимиб

Езетимиб не е имал ефект върху фертилитета при мъжки и женски пльхове.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

АТОЗЕТ има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Независимо от това, в случай че трябва да се шофира или да се работи с машини е необходимо да се има предвид, че е било съобщавано за замаяност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

АТОЗЕТ (или едновременно приложение на езетимиб и аторвастатин в еквивалентни на АТОЗЕТ дози) е оценен за безопасност при повече от 2 400 пациенти в 7 клинични изпитвания.

Табличен списък на нежеланите реакции

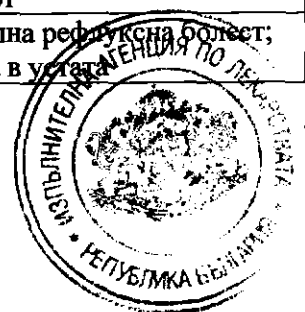
В таблица 3 са изброени нежелани реакции, наблюдавани при клинични проучвания с АТОЗЕТ (или едновременно приложение на езетимиб и аторвастатин в дози еквивалентни на АТОЗЕТ), или езетимиб, или аторвастатин, или съобщавани от постмаркетингова употреба на АТОЗЕТ или езетимиб, или аторвастатин.



аторвастатин. Тези реакции са представени по системно-органен клас и по честота. Честотата се дефинира като: много чести ($\geq 1/10$); 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 ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3
Нежелани реакции

Системо-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	свръхчувствителност, включително анафилаксия, ангиоедем, обрив и уртикария
Нарушения на метаболизма и храненето	
С неизвестна честота	понижен апетит; анорексия; хипергликемия; хипогликемия
Психични нарушения	
Нечести	депресия; безсъние; нарушения на съня
С неизвестна честота	кошмари
Нарушения на нервната система	
Нечести	замайване; дисгеузия; главоболие; парестезия
С неизвестна честота	хипоестезия; амнезия; периферна невропатия
Нарушения на очите	
С неизвестна честота	замъглено виждане; зрителни нарушения
Нарушения на ухото и лабиринта	
С неизвестна честота	шум в ушите; загуба на слуха
Сърдечни нарушения	
Нечести	синусова брадикардия
Съдови нарушения	
Нечести	горещи вълни
С неизвестна честота	хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	диспнея
С неизвестна честота	кашлица; фаринголарингеална болка; епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	диария
Нечести	коремен дискомфорт; раздуване на корема; коремна болка; болка в долната част на корема; болка в горната част на корема; констипация; диспепсия; флатуленция; чести движения на червата; гастрит; гадене; стомашен дискомфорт
С неизвестна честота	панкреатит; гастро-езофагеална рефлуксна болест; оригване; повръщане; сухота в устата



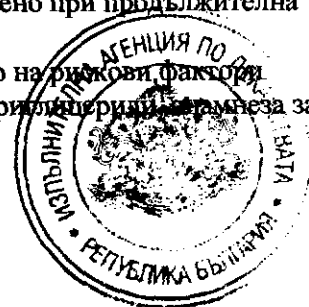
Системо-органичен клас Честота	Нежелана реакция
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	хепатит; холелитиаза; холецистит; холестаза; фатална и нефатална чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	акне; уртикария
С неизвестна честота	алопеция; кожен обрив; сърбеж; еритема мултиформе; ангионевротичен оток; булезен дерматит, включително еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson 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 крайниците
С неизвестна честота	миопатия/рабдомиолиза; руптура на мускула; тендинопатия, понякога усложнена от разкъсване; болка във врата; подуване на ставите; миозит; лупус-подобен синдром; имуномедирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
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	повишаване на АЛАТ и/или АСАТ; повишаване на алкална фосфатаза; повишени нива на креатинфосфокиназата (КФК) в кръвта; повишаване на гама-глутамилтрансфераза; повишаване на чернодробни ензими; нарушена чернодробна функция; повишено телесно тегло
С неизвестна честота	положителна урина за бели кръвни клетки

Лабораторни резултати

При контролирани клинични изпитвания, честотата на повишения на серумните трансминази с клинична значимост (АЛАТ и/или АСАТ ≥ 3 X ГГН, съответно) е наблюдавана при 0,6 % от пациентите, лекувани с АТОЗЕТ. Тези повишения са били най-общо безсимптомни, не са били асоциирани с холестаза и са обратими с връщане към изходните стойности спонтанно или след прекратяване на терапията (вж. точка 4.4).

Следните нежелани реакции са съобщени при някои статини:

- сексуална дисфункция
- изключителни случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.4)
- захарен диабет: честотата ще зависи от наличието или отсъствието на ризици фактори (кръвна захар на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², повишени триглицериди, хиперлипидемия 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.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

АТОЗЕТ

В случай на предозиране трябва да се предприемат поддържащи и симптоматични мерки. Трябва да се направят чернодробни функционални тестове и нивата на КФК трябва да бъдат проследявани.

Езетимиб

В клинични проучвания, приложението на езетимиб в доза 50 mg дневно на 15 здрави участници за време до 14 дни, или в доза 40 mg дневно на 18 пациенти с първична хиперлипидемия за време до 56 дни, като цяло е добре понасяно. Докладвани са няколко случая на предозиране, повечето от които не са асоциирани с нежелани реакции. Съобщените нежелани реакции не са сериозни. При животни не е наблюдавана токсичност след еднократна перорална доза от 5 000 mg/kg езетимиб при плъхове и мишки и 3 000 mg/kg при кучета.

Аторвастатин

Поради високата степен на свързване на аторвастатин с плазмените протеини, не се очаква хемодиализата да ускори значително клирънса на аторвастатин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Липидомодифициращи агенти, инхибитори на HMG-CoA редуктазата в комбинация с други липидомодифициращи агенти, АТС код: C10BA05

АТОЗЕТ (езетимиб/аторвастатин) е липидопонижаващ продукт, който селективно инхибира интестиналната абсорбция на холестерол и свързани растителни стероли и инхибира ендогенната синтеза на холестерола.

Механизъм на действие

АТОЗЕТ

Холестеролът в плазмата се получава от интестинална абсорбция и ендогенна синтеза. АТОЗЕТ съдържа езетимиб и аторвастатин, две съставки, които понижават нивото на липидите посредством комплементарни механизми на действие. АТОЗЕТ намалява повишения общ холестерол (общ-С), LDL-С, аполипопротеин В (Апо В), триглицеридите (TG) и холестерола в липопротеините с не-висока плътност (non-HDL-С) и повишава холестерола в липопротеините с висока плътност (HDL-С) чрез двоен механизъм на действие - инхибиране на абсорбцията на холестерола и неговия синтез.



Езетимиб

Езетимиб инхибира интестиналната абсорбция на холестерол. Езетимиб е активен при перорално приложение и притежава механизъм на действие, който се различава от този на останалите вещества от групата на съединенията, понижавачи холестерола (напр. статини, секвестранти на жлъчните киселини [смоли], производни на фибриновата киселина и растителните станולי). Прицелната точка на молекулно ниво на езетимиб е преносителят на стероли Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), който е отговорен за абсорбцията на холестерол и фитостероли в тънките черва.

Езетимиб се позиционира на границата на власинките в тънките черва и инхибира абсорбцията на холестерол, което води до намаление на количеството холестерол, което се насочва от червата към черния дроб; статините намаляват синтеза на холестерол в черния дроб и заедно посредством тези два отделни механизма на действие се постига допълнително намаление на холестерола. При 2-седмично клинично проучване с 18 пациенти с хиперхолестеролемия, езетимиб инхибира интестиналната абсорбция на холестерол с 54 % в сравнение с плацебо.

Проведена е серия от предклинични проучвания за установяване на селективността на езетимиб при инхибиране на абсорбцията на холестерол. Езетимиб инхибира абсорбцията на [¹⁴C]-холестерол без да влияе върху абсорбцията на триглицеридите, мастните киселини, жлъчните киселини, прогестерона, егинилестрадиола или мастно разтворимите витамини А и D.

Аторвастатин

Аторвастатин е селективен, конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, ограничаваш скоростта ензим, отговорен за превръщането на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А в мевалонат, прекурсор на стероли, включително холестерола. Триглицеридите и холестеролът в черния дроб са включени в липопротеини с много ниска плътност (VLDL) и се освобождават в плазмата, за да се доставят на периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се образуват от VLDL и се катаболизират главно чрез рецептора с висок афинитет към LDL (LDL рецептор).

Аторвастатин понижавача холестерола в плазмата и концентрациите на липопротеини в серума чрез инхибиране на HMG-CoA редуктазата и последваща биосинтеза на холестерол в черния дроб и увеличавача броя на чернодробните LDL рецептори на клетъчната повърхност за увеличено усвояване и катаболизъм на LDL.

Аторвастатин намалява образуването на LDL и броя на LDL частиците. Аторвастатин причинява значително и продължително повишение на активността на LDL рецепторите, свързано с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL частици. Аторвастатин е ефективен за намаляване на LDL-C при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, популация, която обикновено не отговаря на лечението с понижавачи липидите лекарствени продукти.

Установено е, че аторвастатин понижавача концентрациите на общия-С (30 % - 46 %), LDL-C (41 % - 61 %), аполипопротеин В (34 % - 50 %) и триглицериди (14 % - 33 %), като същевременно води до променливо повишаване на HDL-C и аполипопротеин А1 в доза-отговор проучване. Тези резултати са приложими при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилна хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, включително пациенти с неинсулинозависим захарен диабет.

Клинична ефикасност и безопасност



При контролирани клинични проучвания, АТОЗЕТ значително понижава общия-С, LDL-С, Аро В, TG и увеличава HDL-С при пациенти с хиперхолестеролемия.

Първична хиперхолестеролемия

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

Пациенти, получаващи всички дози АТОЗЕТ са сравнени с тези, получаващи всички дози аторвастатин. АТОЗЕТ понижава общия-С, LDL-С, Аро В, TG, и non-HDL-С, и повишава HDL-С значително повече от аторвастатин, приеман самостоятелно (вж. Таблица 4).

Таблица 4
Отговор към АТОЗЕТ при пациенти с първична хиперлипидемия
(Средна^a % промяна спрямо нелекувани пациенти с изходни стойности^b след 12 седмици)

Лечение (Дневна Доза)	N	Общ-С	LDL-С	Аро В	TG ^a	HDL-С	non-HDL-С
Обобщени данни (всички дози АТОЗЕТ) ^c	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Обобщени данни (всички дози аторвастатин) ^c	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
АТОЗЕТ дози							
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 дози							
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, средна (%) промяна спрямо изходната стойност

^b Изходни стойности – без лекарствен продукт за понижаване на липидите

^c АТОЗЕТ като цяло (10/10-10/80 mg) значително намалява общ-С, LDL-С, Аро В, TG, non-HDL-С и значително повишава HDL-С в сравнение с всички дози аторвастатин (10-80 mg)

В контролирано проучване, Титрирането на аторвастатин спрямо добавянето на езетимиб към аторвастатин при пациенти с хиперхолестеролемия (Titration of Atorvastatin vs Ezetimibe Add-On to Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia, TEMPO), 184 пациенти с LDL-С ниво $\geq 2,6$ mmol/l и $\leq 4,1$ mmol/l и умерено висок риск за ИБС, получавали аторвастатин 20 mg за минимум 4 седмици преди рандомизирането. Пациенти, чието ниво на LDL-С не е $< 2,6$ mmol/l са рандомизирани да получават или езетимиб и аторвастатин едновременно (в дози еквивалентни на АТОЗЕТ 10/20) или аторвастатин 40 mg в продължение на 6 седмици.

АТОЗЕТ 10/20 е значително по-ефективен от удвояването на дозата на аторвастатин до 40 mg при по-нататъшното намаляване на общ-С (-20 % спрямо -7 %), LDL-С (-31 % спрямо -11 %), Аро В



(-21 % спрямо -8 %), и non-HDL-C (-27 % спрямо -10 %). Резултатите за HDL-C и TG между двете групи на лечение не са значително различни. Също така, значително повече пациенти получаващи АТОЗЕТ 10/20 постигнали LDL-C < 2,6 mmol/l в сравнение с тези, които приемат аторвастатин 40 mg, 84 % спрямо 49 %.

В контролирано проучване - Езетимиб плюс аторвастатин спрямо титриране на аторвастатин за постигането на по-ниски стойности на LDL-C при пациенти с хиперхолестеролемия (The Ezetimibe Plus Atorvastatin vs Atorvastatin Titration in Achieving Lower LDL-C Targets in Hypercholesterolaemic Patients, EZ-PATH), 556 пациенти с висок кардиоваскуларен риск с LDL-C ниво $\geq 1,8$ mmol/l и $\leq 4,1$ mmol/l получавали аторвастатин 40 mg за минимум 4 седмици преди рандомизацията. Пациенти, чието ниво на LDL-C не е < 1,8 mmol/l са рандомизирани да получават едновременно езетимиб и аторвастатин (в дози еквивалентни на АТОЗЕТ 10/40) или аторвастатин 80 mg в продължение на 6 седмици.

АТОЗЕТ 10/40 е значително по-ефективен от удвояване на дозата аторвастатин до 80 mg при по-нататъшното намаляване на общ-С (-17 % спрямо -7 %), LDL-C (-27 % спрямо -11 %), Apo B (-18 % спрямо -8 %), TG (-12 % спрямо -6 %), и non-HDL-C (-23 % спрямо -9 %). Резултатите за HDL-C между двете групи на лечение не са значително различни. Също така, значително повече пациенти получаващи АТОЗЕТ 10/40 постигнали LDL-C < 1,8 mmol/l в сравнение с тези, които приемат аторвастатин 80 mg, 74 % спрямо 32 %.

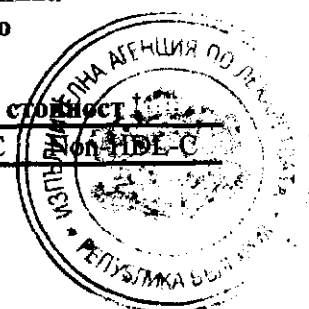
В плацебо контролирано 8-седмично проучване, 308 пациенти с хиперхолестеролемия, получаващи аторвастатин и които не са постигнали желаното ниво на LDL-C с Националната холестеролова обучителна програма (National Cholesterol Education Program, NCEP) (желано ниво на LDL-C въз основа на изходното ниво на LDL-C и риск от ИБС) са рандомизирани да получат или езетимиб 10 mg или плацебо в допълнение към тяхната действаща терапия с аторвастатин.

Сред пациентите, които нямат желаното ниво на LDL-C въз основа на изходното ниво (~ 83 %), значително повече пациенти, получаващи езетимиб прилаган едновременно с аторвастатин постигнали своето желано ниво на LDL-C в сравнение с пациентите, получаващи плацебо, прилагано едновременно с аторвастатин, 67 % спрямо 19 %. Езетимиб добавен към терапия с аторвастатин понижава LDL-C значително повече в сравнение с плацебо добавен към терапия с аторвастатин, 25 % спрямо 4 %. Езетимиб добавен към терапия с аторвастатин също значително намалява общ-С, Apo B и TG, в сравнение с плацебо добавено към терапия с аторвастатин.

В контролирано 12-седмично, 2-фазно проучване, 1 539 пациенти с висок кардиоваскуларен 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 АТОЗЕТ 10/10. След 6 седмици лечение (Фаза I), пациенти приемащи аторвастатин 20 mg, които не могли да достигнат LDL-C ниво < 2,6 mmol/l преминали или към аторвастатин 40 mg или към АТОЗЕТ 10/20 за 6 седмици (Фаза II) и подобни пациенти, приемащи розувастатин 10 mg по време на Фаза I преминали или към розувастатин 20 mg или към АТОЗЕТ 10/20. В Таблица 5 са показани намаления на LDL-C и сравнения между групата на АТОЗЕТ и други проучвани групи на друго лечение.

Таблица 5
Отговор към АТОЗЕТ* при високорискови пациенти с LDL-C нива
между 2,6 и 4,1 mmol/l на аторвастатин 10 mg дневно спрямо
изходната стойност

Лечение	N	Процентна промяна спрямо изходната стойност				
		Общ-С	LDL-C	Apo B	TG [‡]	HDL-C



Лечение	N	Процентна промяна спрямо изходната стойност †					
Фаза I							
Преминали от							
аторвастатин 10 mg							
АТОЗЕТ 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							
Преминали от							
аторвастатин 20 mg							
АТОЗЕТ 10/20	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1
Аторвастатин 40 mg	124	-3,8 ^б	-6,9 ^б	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 ^б
Преминали от							
розувастатин 10 mg							
АТОЗЕТ 10/20	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2
Розувастатин 20 mg	205	-4,5 ^б	-7,5 ^б	-4,1 ^б	-3,2 ^б	+0,8	-6,4 ^б

* Едновременно приложени езетимиб и аторвастатин в дози еквивалентни на АТОЗЕТ 10/10 или АТОЗЕТ 10/20

† M-Estimates (въз основа на метода на Huber; 95 % CI и p-стойност били получени от приспособяването на робастен регресионен модел към условията за лечение и изходните стойности)

‡ Геометричен среден процент на промени от изходното ниво на TG се изчисляват на базата на обратна трансформация чрез степенуване на модел на базата на метода на най-малките квадрати (LS) и изразени като (средна геометрична стойност - 1), умножено по 100

§ p<0,001 спрямо АТОЗЕТ 10/10

† p<0,01 спрямо АТОЗЕТ 10/10

p<0,05 спрямо АТОЗЕТ 10/10

б p<0,001 спрямо АТОЗЕТ 10/20

б p<0,05 спрямо АТОЗЕТ 10/20

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

В плацебо-контролирано проучване, Редукция на миокардната исхемия с агресивно понижаване на холестерола (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol-Lowering, MIRACL), пациенти с остър коронарен синдром (МИ без Q- зъбец или нестабилна ангина пекторис) са рандомизирани да получават аторвастатин 80 mg дневно (n = 1 538) или плацебо (n = 1 548). Лечението е започнато по време на острата фаза след хоспитализиране и е продължило за период от 16 седмици. Аторвастатин 80 mg дневно подsigурява 16 % (p = 0,048) намаляване на риска от комбинираната първична крайна точка: смърт по всякаква причина, нефатален МИ, ресусцитиран сърдечен арест или ангина пекторис с данни за исхемия на миокарда, изискващи хоспитализация. Това се дължи главно на 26 % намаление на рехоспитализацията за ангина пекторис с данни за исхемия на миокарда (p = 0,018).

АТОЗЕТ съдържа аторвастатин. В плацебо-контролирано проучване, Англо-скандинавско проучване за сърдечно-съдов изход-клон с понижаване на липидите (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm, ASCOT-LLA), ефектът на аторвастатин 10 mg върху фатална и нефатална ИБС е оценен при 10 305 пациенти с хипертония, на възраст 40-80 години, с нива на общ холестерол ≤ 6,5 mmol/l и най-малко три сърдечно-съдови рискови фактора. Пациентите са проследявани за средна продължителност от 3,3 години. Аторвастатин 10 mg значително (p < 0,001) намалява относителния риск за: фатална ИБС плюс нефатален МИ с 36 % (намаляване на абсолютния риск = 1,1 %); общият брой на сърдечно-съдови събития и процедури за реваскуларизация с 20 % (намаляване на абсолютния риск = 1,9 %); и общо коронарни събития с 29 % (намаляване на абсолютния риск = 1,4 %).



В плацебо-контролирано проучване, Проучване за аторвастатин при диабет (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, CARDS), ефектът на аторвастатин 10 mg при сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) е оценен при 2 838 пациенти, на възраст 40-75 години, с диабет тип 2, един или повече сърдечно-съдови рискови фактори, LDL \leq 4,1 mmol/l, и TG \leq 6,8 mmol/l. Пациентите са проследявани за средна продължителност от 3,9 години. Аторвастатин 10 mg значително ($p < 0,05$) намалява: броят 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 МИ с 42 % (намаляване на абсолютния риск=1,9 %).

Профилактика на сърдечно-съдови събития

В едно многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо проучване, с езетимиб/симвастатин, контролирано с активно вещество, са включени 18 144 пациенти в рамките на 10 дни от хоспитализацията за остър коронарен синдром (ОКС; или остър инфаркт на миокарда [ИМ], или нестабилна стенокардия [НС]). Всички пациенти са рандомизирани в отношение 1:1 да получават или езетимиб/симвастатин 10 mg/40 mg ($n = 9 067$) или симвастатин 40 mg ($n = 9 077$) и проследявани с медиана на продължителност от 6,0 години.

Средната възраст на пациентите е 63,6 години; 76 % са мъже, 84 % са от европейската раса и 27 % са диабетици. Средната стойност на LDL-C по време на определящото проучването събитие, е 80 mg/dl (2,1 mmol/l) за тези на липидо-понижаваща терапия ($n = 6 390$) и 101 mg/dl (2,6 mmol/l) за тези, които са без предшестваща липидо-понижаваща терапия ($n = 11 594$). Преди хоспитализацията за определяне на ОКС, 34 % от пациентите са били на лечение със статин. На първата година, средната стойност на LDL-C при пациенти, продължаващи терапия, 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 монотерапия със симвастатин.

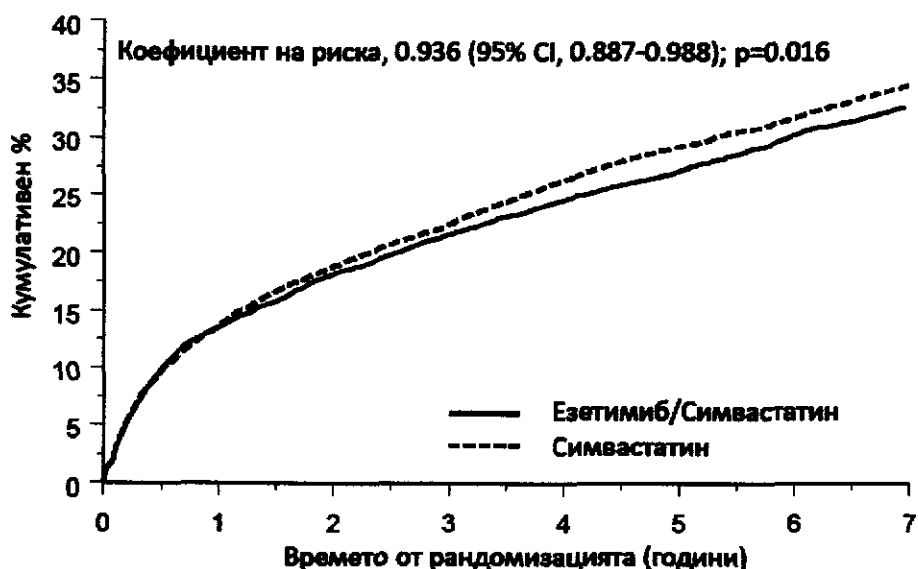
Първичната крайна точка е съставна, която включва сърдечно-съдова смърт, големи коронарни събития (МСЕ; дефинирани като нефатален инфаркт на миокарда, документирана нестабилна стенокардия, изискваща хоспитализация, или всякаква коронарна реваскуларизационна процедура, проявяваща се поне 30 дни след назначеното рандомизирано лечение) и нефатален инсулт. Проучването показва, че лечението с езетимиб/симвастатин предоставя нарастваща полза при понижаването на първичната съставна крайна точка за сърдечно-съдова смърт, МСЕ и нефатален инсулт в сравнение със симвастатин самостоятелно (намаляване на относителния риск от 6,4%, $p = 0,016$). Първичната крайна точка се появява при 2 572 от 9 067 пациенти (7-годишна оценка по Каплан Майер [KM] 32,72%) в групата на езетимиб/симвастатин и 2 742 от 9 077 пациенти (7-годишна оценка по KM 34,67%) в групата на монотерапия със симвастатин. (Вижте Фигура 1 и Таблица 6). Тази нарастваща полза се очаква да бъде сходна с едновременното прилагане на езетимиб и аторвастатин. Общата смъртност е непроменена при тази високо-рискова група.

Има цялостна полза за всички видове инсулт; обаче има малко, незначително повишение в хеморагичния инсулт в групата на езетимиб/симвастатин в сравнение с групата на монотерапия със симвастатин. Рискът от хеморагичен инсулт за езетимиб, приложен едновременно със статини с по-висока потентност в проучвания за дългосрочни резултати, не е оценяван.

Лечебният ефект на езетимиб/симвастатин е като цяло в съответствие с общите резултати сред много подгрупи, включително пол, възраст, раса, анамнеза за захарен диабет, изходни стойности на липидите, предшестваща терапия със статин, предишен инсулт и хипертония.



Фигура 1: Ефект на езетимиб/симвастатин върху първичната крайна точка на сърдечно-съдова смърт, големи коронарни събития или нефатален инсулт



Участници в риск	0	1	2	3	4	5	6	7
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 mg/40 mg* (N=9 067)		Симвастатин 40 mg† (N=9 077)		Коефициент на риска (95% CI)	p-стойност
	n	K-M %‡	n	K-M %‡		
Първична съставна крайна точка за ефикасност (Сърдечно-съдова смърт, Големи коронарни събития и нефатален инсулт)	2 572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Компоненти на първична съставна крайна точка и избрани крайни точки за ефикасност (първи прояви на специфично събитие по всяко време)						
Сърдечно-съдова смърт	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Големи коронарни събития:						
Нефатален ИМ	945	12,77%	1 083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Нестабилна стенокардия, изискваща хоспитализация	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846; 1,326)	0,618
Коронарна реваскуларизация след 30 дни	1690	21,84%	1 793	23,36%	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Нефатален инсулт	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678; 0,949)	0,010

* 6% са с титриране на дозата до езетимиб/симвастатин 10 mg/80 mg

† 27% са с титриране на дозата до симвастатин 80 mg

‡ Оценка по Каплан Майер за 7 години



Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХоФХ)

При пациенти с клинични и/или генотипни данни за ХоФХ е проведено двойно сляпо, рандомизирано, 12-седмично проучване. Анализирани са данните за подгрупа от пациенти ($n = 36$), получаващи аторвастатин 40 mg в началото на проучването. Увеличаването на дозата на аторвастатин от 40 до 80 mg ($n = 12$) е довело до понижаване на LDL-C с 2 % спрямо изходните при доза на аторвастатин 40 mg. Едновременното приложение на езетимиб и аторвастатин в дози еквивалентни на АТОЗЕТ (10/40 и 10/80 общо, $n = 24$) е довело до намаление на LDL-C с 19 % спрямо изходните стойности при терапия с аторвастатин 40 mg. При тези пациенти едновременното приложение на езетимиб и аторвастатин в дози еквивалентни на АТОЗЕТ (10/80, $n = 12$) е постигнато намаление на LDL-C с 25 % спрямо изходните стойности при лечение със аторвастатин 40 mg.

След завършване на 12-седмичното проучване, допуснатите пациенти ($n = 35$), които са получавали аторвастатин 40 mg в началото на проучването, са изложени на едновременно приложение на езетимиб и аторвастатин в дози еквивалентни на АТОЗЕТ 10/40 допълнително за 24 месеца. След най-малко 4 седмици лечение, дозата на аторвастатин може да бъде удвоена до максимална доза от 80 mg. В края на 24-те месеца, АТОЗЕТ (10/40 и 10/80 общо) довел до намаляване на LDL-C, който е в съответствие с този, наблюдаван в 12-седмичното проучване.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с АТОЗЕТ във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

АТОЗЕТ

Доказано е, че АТОЗЕТ е биоеквивалентен на приложените едновременно в съответни дози езетимиб и аторвастатин таблетки.

Абсорбция

АТОЗЕТ

Ефектите от богата на мазнини храна върху фармакокинетиката на езетимиб и аторвастатин, когато се прилагат като АТОЗЕТ таблетки, са сравними с тези при индивидуалните таблетки.

Езетимиб

След перорално приложение, езетимиб се абсорбира бързо и се конюгира в голяма степен, като се образува фармакологично активният фенолов глюкуронид (езетимиб-глюкуронид). Средните максимални плазмени концентрации (C_{max}) се достигат за 1 до 2 часа за езетимиб-глюкуронида и за 4 до 12 часа за езетимиб. Абсолютната бионаличност на езетимиб не може да бъде определена, тъй като съединението е неразтворимо във водна среда, годна за изготвяне на инжекционни разтвори.

Приложението едновременно с храна (с високо съдържание на мазнини или без мазнини) няма ефект върху бионаличността на перорално приложения езетимиб като таблетки от 10 mg.

Аторвастатин

Аторвастатин се абсорбира бързо след перорално приложение, максимални плазмени концентрации (C_{max}) се достигат за 1 до 2 часа. Степента на абсорбция се увеличава пропорционално на дозата на аторвастатин. След перорален прием, бионаличността на



аторвастатин филмирани таблетки е 95 % до 99 % в сравнение с тази на пероралния разтвор. Абсолютната бионаличност на аторвастатин е приблизително 12 %, а системната наличност на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е приблизително 30 %. Ниската системна наличност се дължи на пресистемен клирънс в стомашно-чревна лигавица и/или чернодробен „first-pass“ метаболизъм.

Разпределение

Езетимиб

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

Аторвастатин

Средният обем на разпределение на аторвастатин е приблизително 381 l. Аторвастатин се свързва с плазмените протеини в ≥ 98 %.

Биотрансформация

Езетимиб

Езетимиб се метаболизира основно в тънките черва и черния дроб чрез глюкуронова конюгация (реакция фаза II) с последваща билиарна екскреция. Оксидативният метаболизъм (реакция фаза I) е минимален и е описан при всички наблюдавани видове. Езетимиб и езетимиб-глюкуронид са основните производни на лекарството, които се установяват в плазмата, представляват съответно от 10 до 20 % и от 80 до 90 % от общото количество на лекарствения продукт в плазмата. Езетимиб и езетимиб-глюкуронид бавно се елиминират от плазмата, като е доказано, че участват в голяма степен в ентерохепатален кръговрат. 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-окислителни продукти. Освен по други пътища, тези продукти допълнително се метаболизират чрез глюкурониране. *In vitro* инхибиране 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 перорален прием на ¹⁴C-езетимиб (20 mg) от пациентите, общият езетимиб е свързан с около 93 % от общата радиоактивност в плазмата. Приблизително 78 % и 11 % от радиоактивността на приложената доза се установяват съответно в изпражненията и урината за 10 дневен период на събиране. След 48 часа не се установява доловима остатъчна радиоактивност в плазмата.

Аторвастатин

Аторвастатин се елиминира предимно с жлъчката след хепатален и/или екстрахепатален метаболизъм. Въпреки това, лекарственият продукт не претърпява значителен ентерохепатален кръговрат. Средният плазмен елиминационен полуживот на аторвастатин при хора е приблизително 14 часа. Полуживотът на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е приблизително 20 до 30 часа, поради участието на активните метаболити.

Аторвастатин е субстрат на чернодробните транспортери, органичния анион-транспортиран полипептид 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3) транспортер. Метаболитите на аторвастатин са



субстрати на OATP1B1. Аторвастатин е идентифициран също като субстрат на ефлуксните транспортери: протеина, свързан с мултилекарствената резистентност 1 (MDR1) и протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP), които може да ограничат интестиналната абсорбция и билиарния клирънс на аторвастатин.

Педиатрична популация

Езетимиб

Фармакокинетиката на езетимиб е сходна между деца ≥ 6 години и възрастни. Няма данни за фармакокинетиката при педиатричната популация на възраст < 6 години. Клиничният опит при деца и юноши включва пациенти с ХоФХ, ХеФХ или ситостеролемия.

Аторвастатин

В отворено, 8-седмично проучване, педиатрични пациенти (на възраст 6-17 години) стадий I по Танер ($n = 15$) и стадий II по Танер ($n = 24$) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и изходно ниво на LDL-C ≥ 4 mmol/l били лекувани с 5 или 10 mg таблетки за дъвчене или съответно с 10 или 20 mg филмирани таблетки аторвастатин веднъж дневно. Единствената значима промяна във фармакокинетичния модел на популацията, лекувана с аторвастатин е телесното тегло. Очевидният перорален клирънс на аторвастатин при педиатрични пациенти изглеждал подобен на този при възрастни след алометрично измерване на телесното тегло. Съответно понижения на LDL-C и TC били наблюдавани в диапазона на експозиция на аторвастатин и о-хидроксиаторвастатин.

Старческа възраст

Езетимиб

Плазмените концентрации на общия езетимиб са около 2 пъти по-високи при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) в сравнение с по-младите (от 18 до 45 години). Намалението на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти, които се лекуват с езетимиб.

Аторвастатин

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

Чернодробно увреждане

Езетимиб

След еднократна доза от 10 mg езетимиб, средната AUC за общия езетимиб нараства приблизително 1,7 пъти при пациентите с леко чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh 5 или 6) в сравнение със здравите лица. При 14-дневно проучване с многократно дозиране на лекарството (10 mg дневно), пациентите с умерено чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh 7 до 9) имали увеличение на средната AUC за общия езетимиб приблизително 4 пъти през първия ден и четиринадесетия ден в сравнение със здравите лица. Не се налага коригиране на дозата за пациентите с леко по степен чернодробно увреждане. Поради липсата на данни относно ефектите на увеличената експозиция на езетимиб при пациентите с умерено или тежко чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh > 9), езетимиб не се препоръчва за приложение при такива пациенти (вж. точки 4.2 и 4.4).



Аторвастатин

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са значително повишени (около 16 пъти за C_{max} и около 11 пъти за AUC) при пациенти с хронично алкохолно чернодробно заболяване (Childs-Pugh B).

Бъбречно увреждане

Езетимиб

След еднократна доза езетимиб от 10 mg при пациенти с тежко по степен бъбречно заболяване ($n = 8$; среден $CrCl \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), средната AUC за общия езетимиб се е увеличила приблизително 1,5 пъти в сравнение със здравите лица ($n = 9$).

Един пациент в това проучване (след бъбречна трансплантация и на лечение с множество лекарствени продукти включително циклоспорин) е имал 12 пъти по-висока експозиция на общия езетимиб.

Аторвастатин

Бъбречното заболяване не оказва влияние върху плазмените концентрации или върху липидните ефекти на аторвастатин и неговите активни метаболити.

Пол

Езетимиб

Плазмените концентрации на общия езетимиб са малко по-високи (приблизително 20 %) при жените в сравнение с мъжете. Намалението на LDL-C и профилът на безопасност при мъже и жени са сравними при лечението с езетимиб.

Аторвастатин

Концентрациите на аторвастатин и 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, в резултат на което не са наблюдавани клинично значими разлики в липидните ефекти сред мъже и жени.

SLCO1B1 полиморфизъм

Аторвастатин

Чернодробното захващане на всички инхибитори на HMG-CoA редуктазата, включително аторвастатин, се извършва посредством OATP1B1 транспортер. При пациенти със SLCO1B1 полиморфизъм има риск от повишена експозиция на аторвастатин, 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 пъти по-висока системна експозиция на аторвастатин (AUC), в сравнение с индивиди без този генотипен вариант (с.521TT). При тези пациенти е възможно генетично да е нарушено чернодробното захващане на аторвастатин. Възможни последствия върху ефикасността са неизвестни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

АТОЗЕТ

В тримесечни проучвания за едновременно приложение при плъхове и кучета на езетимиб и аторвастатин, наблюдаваните токсични ефекти са основно тези обикновено свързани със статини. Хистопатологични промени са наблюдавани само на черния дроб при статини. Някои от токсичните ефекти са по-силно изразени, отколкото тези, наблюдавани по време на лечението



само със статини. Това се дължи на фармакокинетични и/или фармакодинамични взаимодействия при едновременно приложение.

Има статия на базата на проведени тестове за едновременното приложение на езетимиб и аторвастатин при бременни плъхове, свързана с увеличение на скелетната промяна „намалена осификация на гръдната кост“ в групата езетимиб/аторвастатин при високата доза (1 000/108,6 mg/kg). Това може да се дължи на наблюдаваното намаление в теглото на плода. При бременни зайци е наблюдавана по-ниска честота на скелетни деформации (разтопена гръдна кост, сливане на прешлените в каудалната част на гръбначния стълб и асиметрична промяна на гръдната кост).

В серия от проучвания с култури *in vivo* и *in vitro*, езетимиб, даден самостоятелно или заедно с аторвастатин, не е показал генотоксичен потенциал.

Езетимиб

Проучвания при животни по отношение на хроничната токсичност на езетимиб не са установили таргетни органи за токсичните ефекти. При кучета третиран с езетимиб ($\geq 0,03$ mg/kg дневно) концентрацията на холестерола в жлъчния мехур е нараснала от 2,5 до 3,5 пъти.

Независимо от това, по време на едногодишно проучване с кучета, третиран с дози до 300 mg/kg дневно, не е установена повишена честота на холелитиаза или други жлъчно-чернодробни ефекти. Не е известна значимостта на тези данни за хората. Не може да се каже, че съществува литогенен риск, свързан с терапевтичното приложение на езетимиб.

Тестовите за дългосрочна канцерогенност на езетимиб са били отрицателни.

Езетимиб не е повлиял фертилитета на мъжките или женските плъхове; не е показал тератогенен ефект при плъхове или зайци; не е повлиял върху пренаталното или постнаталното развитие. Езетимиб преминава през плацентарната бариера при бременни плъхове и зайци, когато се дава многократно в доза от 1 000 mg/kg дневно.

Аторвастатин

Аторвастатин е отрицателен за мутагенен и кластогенен потенциал в батерия от 4 *in vitro* тестове и в 1 *in vivo* анализ. Не е установено, че аторвастатин е канцерогенен при плъхове, но при прилагане на високи дози при мишки (довели до 6-11 пъти по-високи стойности на AUC (0-24 часа) в сравнение с тези при хора, приемали най-високата препоръчителна доза) са се появили случаи на хепатоцелуларен аденом при мъжките и хепатоцелуларен карцином при женските животни. Има данни от експериментални проучвания при животни, че инхибитори на HMG-CoA редуктазата могат да повлияят на развитието на ембрионите или фетусите. При плъхове, зайци и кучета аторвастатин няма ефект върху фертилитета и не е тератогенен, обаче, при токсични за майката дози е наблюдавана фетална токсичност при плъхове и зайци. развитието на поколението при плъхове е било забавено и постнаталното оцеляване намалено по време на експозиция на майката на високи дози аторвастатин. При плъхове има доказателства за преминаване на лекарството през плацентата. При плъхове, плазмените концентрации на аторвастатин са сходни с тези в млякото. Не е известно дали аторвастатин или неговите метаболити се екскретират в кърмата.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Езетимиб слой

Кроскармелоза натрий
Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат
Микрокристална целулоза
Повидон
Натриев лаурилсулфат

Аторвастатин слой

Микрокристална целулоза
Лактоза монохидрат
Хидроксипропилцелулоза
Кроскармелоза натрий
Полисорбат 80
Калциев карбонат
Магнезиев стеарат
Колоиден безводен силициев диоксид

Филмово покритие

Хипромелоза
Макрогол 8000
Титанов диоксид (E171)
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от кислород.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

АТОЗЕТ 10 mg/40 mg

Опаковки от 10, 30, 90 и 100 филмирани таблетки в алуминий/алуминиеви (oPA-Al-PVC гнездо на блистера с Al покритие) блистери, обработени с азот.

Опаковки от 30 x 1 и 45 x 1 филмирани таблетки в еднодозови алуминий/алуминиеви (oPA-Al-PVC гнездо на блистера с Al покритие) блистери, обработени с азот.



Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20140383

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

Дата на първо разрешаване: 12 декември 2014 г.
Дата на последно подновяване: 19 август 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

