

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. №
Разрешение № BG/147/116-59099-51
30-05-2022
Датум на изготвяне №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Езехрон Дуо 5 mg/10 mg таблетки
Езехрон Дуо 10 mg/10 mg таблетки
Езехрон Дуо 20 mg/10 mg таблетки

Ezehron Duo 5 mg/10 mg tablets
Ezehron Duo 10 mg/10 mg tablets
Ezehron Duo 20 mg/10 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Езехрон Дуо 5 mg/10 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 5 mg розувастатин (rosuvastatin) (като розувастатин калций) и 10 mg езетимиб (ezetimibe).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат (всяка таблетка съдържа 243,89 mg лактоза монохидрат)

Езехрон Дуо 10 mg/10 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 10 mg розувастатин (rosuvastatin) (като розувастатин калций) и 10 mg езетимиб (ezetimibe).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат (всяка таблетка съдържа 238,39 mg лактоза монохидрат)

Езехрон Дуо 20 mg/10 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 20 mg розувастатин (rosuvastatin) (като розувастатин калций) и 10 mg езетимиб (ezetimibe).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат (всяка таблетка съдържа 228,29 mg лактоза монохидрат)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Езехрон Дуо 5 mg/10 mg таблетки: бяла до белезникава, кръгла, плоска, необвита таблетка, гравирана с E2 от едната и 2 от другата страна. Диаметърът на таблетката е 10 mm.

Езехрон Дуо 10 mg/10 mg таблетки: бяла до белезникава, елипсовидна, двойноизпъкнала, необвита таблетка, гравирана с E1 от едната страна и 1 от другата страна. Размерите на таблетката са 15 mm x 7 mm.

Езехрон Дуо 20 mg/10 mg таблетки: бяла до белезникава, кръгла, двойноизпъкнала, необвита таблетка, с диаметър 11 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания



Първична хиперхолестеролемия

Езехрон Дуо е показан като добавка към диетата за лечение на първична хиперхолестеролемия, вместо прилагане на двете активни вещества поотделно при възрастни пациенти, адекватно контролирани от отделните вещества, приемани едновременно в същите дози като тези на фиксираната комбинация, но като отделни продукти.

Предотвратяване на сърдечно-съдови събития

Езехрон Дуо е показан вместо прилагане на двете активни вещества поотделно за понижаване на риска от сърдечно-съдови инциденти при пациенти с коронарна болест на сърцето (CHD) и анамнеза за остър коронарен синдром (ACS), при които е постигнат задоволителен контрол при прилагане на отделните вещества като отделни продукти в същата дозировка, както при фиксираната дозова комбинация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Езехрон Дуо е показан при възрастни пациенти, чиято хиперхолестеролемия е адекватно контролирана при едновременно приложение на монокомпонентни лекарствени продукти в същите дози като тези на препоръчаната комбинация. Пациентът трябва да е на подходяща липидопонижаваща диета и трябва да продължи тази диета по време на лечението с таблетките Езехрон Дуо.

Препоръчваната дневна доза е една таблетка от дадената концентрация с или без храна. Езехрон Дуо не са подходящи за първоначално лечение. Началото на лечението или коригиране на дозата, ако е необходимо, трябва да се извършва само с еднокомпонентни продукти и след определяне на подходящите дози е възможно преминаването към фиксирана дозова комбинация с подходяща концентрация. Таблетките Езехрон Дуо 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg и 20 mg/10 mg не са подходящи за лечение на пациенти, за които е необходима доза от 40 mg розувастатин.

Езехрон Дуо трябва да се прилага ≥ 2 часа преди или ≥ 4 часа след приложение на секвестранти на жлъчните киселини.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Езехрон Дуо при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Употреба при пациенти в старческа възраст

При пациенти на възраст >70 години се препоръчва начална доза от 5 mg розувастатин (вж. точка 4.4). Комбинацията не е подходяща за начална терапия. Започване на лечението или корекция на дозата, ако е необходима, трябва да се направи само с монокомпонентните продукти и след определяне на подходящите дози може да се премине към фиксираната дозова комбинация.

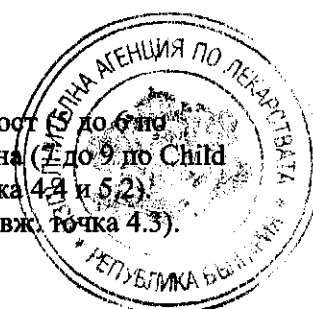
Дозировка при пациенти с бъбречна недостатъчност

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Препоръчителната начална доза розувастатин е 5 mg при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс <60 ml/min). Фиксираната дозова комбинация не е подходяща за първоначална терапия. Монокомпонентните продукти трябва да се използват за начало на лечението или до модифициране на дозата.

Употребата на розувастатин при пациенти с тежко бъбречно увреждане е противопоказана във всички дози (вж. точки 4.3 и 5.2).

Дозировка при пациенти с чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека чернодробна недостатъчност (до 6 по Child Pugh score). Лечение с Езехрон Дуо не се препоръчва при пациенти с умерена (7 до 9 по Child Pugh score) или тежка (>9 по Child Pugh score) чернодробна дисфункция (вж. точка 4.4 и 5.2). Езехрон Дуо е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).



Раса

При хора с азиатски произход се наблюдава повишена системна експозиция на розувастатин (вж. точки 4.4 и 5.2). Препоръчителната начална доза за пациенти с азиатски произход е 5 mg розувастатин. Фиксираната дозова комбинация не е подходяща за начална терапия. Монокомпонентните препарати трябва да се използват за начало на лечението или за модифициране на дозата.

Генетичен полиморфизъм

Известни са специфични типове на генетичен полиморфизъм, които могат да доведат до повишена експозиция на розувастатин (вж. точка 5.2). За пациенти, за които е известно, че имат такива специфични типове полиморфизъм, се препоръчва по-ниска дневна доза Езехрон Дуо.

Дозировка при пациенти с фактори, предразполагащи към миопатия

Препоръчителната начална доза е 5 mg розувастатин при пациенти с предразполагащи към миопатия фактори (вж. точка 4.4). Фиксираната дозова комбинация не е подходяща за начална терапия. Монокомпонентните препарати трябва да се използват за започване на лечението или за модифициране на дозата.

Съпътстваща терапия

Розувастатин е субстрат на различни транспортни протеини (например OATP1B1 и BCRP). Рискът от миопатия (включително рабдомиолиза) се повишава, когато Езехрон Дуо таблетки се прилага едновременно с лекарства, за които е известно, че могат да повишат плазмената концентрация на розувастатин поради взаимодействия с тези транспортни протеини (напр. циклоспорин и известни протеазни инхибитори, вкл. комбинации от ритонавир с атазанавир, лопинавир и/или типранавир; (вж. точки 4.4 и 4.5).

Когато е възможно, трябва да се имат предвид алтернативни медикаменти и ако е необходимо, да се обмисли временно преустановяване на терапията с Езехрон Дуо. В случаи, когато съвместният прием на тези лекарствени продукти с Езехрон Дуо не може да се избегне, ползата и риска от едновременната терапия и адаптирането на дозата на розувастатин трябва да се обмислят внимателно (вж. точка 4.5).

Начин на приложение

Перорално приложение.

Езехрон Дуо таблетки трябва да се приемат веднъж дневно, всеки ден по едно и също време с или без храна.

Таблетката трябва да се поглъща цяла с вода.

4.3 Противопоказания

Езехрон Дуо е противопоказан:

- при пациенти със свръхчувствителност към активните вещества (розувастатин, езетимиб) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- при пациенти с активно чернодробно заболяване включващо неочаквано, продължително покачване на серумните трансаминази и всяко покачване на серумна трансаминаза, превишаващо три пъти горната граница на нормата (ГГН).
- по време на бременност, кърмене и при жени с детероден потенциал, неприлагащи подходящи контрацептивни мерки.
- при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min).
- при пациенти с миопатия.
- при пациенти, приемащи едновременно софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вж. точка 4.5)
- при пациенти, приемащи едновременно циклоспорин (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху скелетната мускулатура



Ефекти върху скелетната мускулатура, напр. миалгия, миопатия и рядко рабдомиолиза са съобщавани при лекувани с розувастатин пациенти при всички дози и особено при дози >20 mg. След пускането на пазара за езетимиб са съобщавани случаи на миопатия и рабдомиолиза. Въпреки това, рабдомиолиза е съобщавана много рядко при монотерапия с езетимиб и много рядко при добавяне на езетимиб към други средства, за които е известно, че повишават риска от рабдомиолиза. При подозиране на миопатия поради мускулни симптоми или когато е потвърдена от нивото на креатинкиназата, езетимиб, всеки статин и всяко друго средство, за което е известно, че повишава риска от рабдомиолиза, които пациентът приема едновременно, трябва незабавно да бъдат спрени. Всички пациенти, които започват лечение, трябва да бъдат информирани да съобщават за мускулна болка, чувствителност или слабост без известна причина (вж. точка 4.8).

Измерване на креатинкиназата

Креатинкиназата (КК) не трябва да се измерва след усилените упражнения или при наличие на друга причина за повишаване на КК, което може да затрудни интерпретирането на резултатите. Ако преди започване на употребата на продукта нивата на КК са значително повишени ($\geq 5 \times \text{ГН}$), е необходимо да се проведе изследване за потвърждаване на резултата в рамките на 5-7 дни. Ако повторното изследване потвърди изходно ниво на КК $\geq 5 \times \text{ГН}$, не трябва да се започва лечение с Езехрон Дуо.

Преди лечението

Езехрон Дуо, както и други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори за миопатия/рабдомиолиза. Тези фактори включват:

- бъбречно увреждане
- хипотиреоидизъм
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания
- предшестваща анамнеза за мускулна токсичност с друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата или фибрат
- злоупотреба с алкохол
- възраст >70 години
- ситуации, при които може да възникне повишаване на плазмените нива (вж. точка 5.2)
- едновременна употреба на фибрати.

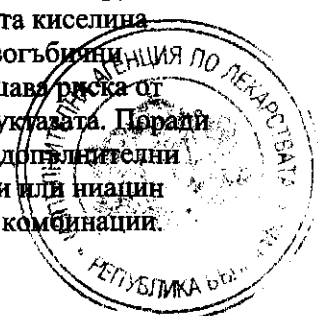
При такива пациенти трябва да се обсъди съотношението на риска от лечението и възможната полза и се препоръчва клинично наблюдение. Ако преди започване на лечението нивата на КК са значително повишени ($\geq 5 \times \text{ГН}$), не трябва да се започва лечение с Езехрон Дуо.

По време на лечението

Пациентите трябва да бъдат помолени да съобщават незабавно за необясними мускулни болки, слабост или спазми, особено, ако са свързани с неразположение или треска. При тези пациенти трябва да се измерят нивата на КК. Лечението трябва да се спре, ако нивата на КК са значително повишени ($\geq 5 \times \text{ГН}$) или ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневно неразположение (дори ако нивата на КК са $\leq 5 \times \text{ГН}$). Рутинното проследяване на нивата на КК при пациенти без симптоми не е оправдано.

Има много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (IMNM) по време на или след лечение със статини, включително розувастатин. IMNM клинично се характеризира с проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатинкиназа, които персистират независимо от прекъсването на лечението със статини.

При клиничните изпитвания липсват доказателства за повишени ефекти върху скелетната мускулатура при малкия брой пациенти, лекувани с розувастатин и друго съпътстващо лечение. Наблюдавана е обаче повишена честота на миозит и миопатия при пациенти, приемащи други инхибитори на HMG-CoA редуктазата едновременно с производни на фибриновата киселина (включително гемфиброзил), циклоспорин, никотинова киселина, азолови противогъбични средства, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзил повишава риска от миопатия, когато се приема едновременно с някои инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Поради това, не се препоръчва комбинацията на Езехрон Дуо и гемфиброзил. Ползата от допълнителни промени на липидните нива при комбинирана употреба на Езехрон Дуо с фибрати или ниацин трябва да бъде внимателно преценена спрямо потенциалните рискове при такива комбинации.



Езехрон Дуо таблетки не трябва да се използва при пациенти с остри, сериозни състояния, предполагащи миопатия или предразполагащи към развитие на бъбречна недостатъчност вследствие на рабдомиолиза (напр. сепсис, хипотония, значителна хирургична операция, травма, тежки метаболитни, ендокринни или електролитни нарушения или неконтролирани гърчове).

Ефекти върху черния дроб

При контролирани проучвания за едновременно приложение при пациенти, приемащи езетимиб със статини, е наблюдавано увеличение на трансaminaзите ($\geq 3 \times$ горната граница на нормата [ГГН]).

Препоръчително е да се направят функционални чернодробни изследвания 3 месеца след започване на лечението с розувастатин. Лечението с розувастатин трябва да се преустанови или дозировката да се намали, ако нивото на серумните трансaminaзи надвишава 3 пъти ГГН.

При пациенти с вторична хиперхолестеролемия, причинена от хипотиреоидизъм или нефротичен синдром, трябва да се лекува основното заболяване преди започване на лечение с Езехрон Дуо. Поради неизвестните ефекти от повишената експозиция на езетимиб при пациенти с умерена до тежка чернодробна недостатъчност, при тях не се препоръчва Езехрон Дуо (вж. точка 5.2).

Ефекти върху бъбреците

При пациенти, лекувани с по-високи дози розувастатин, особено с 40 mg, е наблюдавана протеинурия, която е установена при изследване с тест-лентички и е предимно с тубулен произход. В повечето случаи тя е била временна или периодична. Не е доказано, че протеинурията предсказва остро или прогресиращо бъбречно заболяване (вж. точка 4.8).

Фузидова киселина

Езехрон Дуо таблетки не трябва да се прилагат едновременно с фузидова киселина в лекарствена форма за системно приложение, а също и през следващите 7 дни след спирането на лечението с нея. При пациенти, при които приложението на фузидова киселина е от съществено клинично значение, лечението със статини трябва да бъде спряно през цялото време на лечение с фузидова киселина. Докладвани са случаи на рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти получаващи едновременно фузидова киселина и статини (вж. точка 4.5). Пациентът трябва да бъде посъветван да потърси незабавно лекарска помощ, ако получи мускулна слабост, болка или чувствителност.

Лечението със статини може да бъде започнато отново 7 дни след последния прием на фузидова киселина.

При изключителни случаи, когато е необходимо продължително системно приложение на фузидова киселина, например за лечение на тежки инфекции, нуждата от едновременно приложение на Езехрон Дуо таблетки и фузидова киселина трябва да бъде разглеждана за всеки индивидуален случай и едновременната употреба да се извършва под стриктен медицински контрол.

Раса

Фармакокинетичните проучвания на розувастатин показват повишена експозиция при пациентите от азиатската раса в сравнение с европейдната раса (вж. точки 4.2 и 5.2).

Протеазни инхибитори

Повишена системна експозиция на розувастатин е наблюдавана при пациенти, приемащи розувастатин едновременно с различни протезани инхибитори в комбинация с ритонавир. Трябва да се прецени ползата от понижаване на липидите чрез употреба на Езехрон Дуо при пациенти с HIV, приемащи протеазни инхибитори, и възможността за повишени плазмени концентрации на розувастатин, при започване на лечение и при увеличаване на дозата на розувастатин при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори. Едновременното приложение с някои протеазни инхибитори не се препоръчва, освен ако дозата на Езехрон Дуо се коригира съответно (вж. точки 4.2 и 4.5).



Интерстициална белодробна болест

Има съобщения за изолирани случаи на интерстициална белодробна болест при приложение на някои статини, особено при продължително лечение (вж. точка 4.8). Клиничните прояви могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло и треска). Ако има подозрение, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, лечението със статин трябва да се преустанови.

Захарен диабет

Някои доказателства предполагат, че статините като клас повишават кръвната глюкоза и при някои пациенти с висок риск за развитие на диабет в бъдеще, могат да доведат до такова ниво на хипергликемия, при което е подходящо прилагане на лечение за диабет. Този риск, обаче, се надделява от понижаването на съдовия риск със статини и следователно не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статини. Рисковите пациенти (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/L, индекс на телесната маса (BMI) > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат проследявани както клинично, така и биохимично, според националните ръководства.

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

Фибрати

Безопасността и ефикасността на езетимиб, прилаган с фибрати не е установена.

При съмнения за холелитиаза при пациенти, приемащи Езехрон Дуо и фенофибрат, са показани изследвания на жлъчния мехур и това лечение трябва да бъде преустановено (вж. точки 4.5 и 4.8).

Антикоагуланти

Интернационалното нормализирано съотношение (International Normalised Ratio (INR)) трябва да се проследява подходящо, ако Езетимиб Дуо се добави към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион (вж. точка 4.5).

Циклоспорин: Вижте точки 4.3 и 4.5.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Езехрон Дуо при деца на възраст под 18 години все още не е установена, поради това не се препоръчва употребата му в тази възрастова група.

Чернодробно заболяване и алкохол

Езехрон Дуо трябва да се използва с особено внимание при пациенти, които консумират прекомерни количества алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване.

Лактоза

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

Натрий

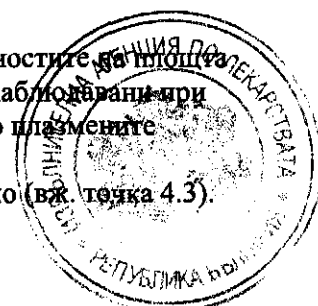
Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказания

Циклоспорин: При едновременно лечение с розувастатин и циклоспорин, стойностите на площта под кривата (AUC) на розувастатин са били средно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци (вж. точка 4.3). Едновременното приложение не е повлияло плазмените концентрации на циклоспорин.

Едновременното приложение на Езехрон Дуо с циклоспорин е противопоказано (вж. точка 4.3).



При проучване с осем пациенти след бъбречна трансплантация с креатининов клирънс >50 ml/min с постоянна доза циклоспорин, еднократна доза езетимиб от 10 mg е довела до 3,4 пъти (в граници от 2,3 до 7,9 пъти) увеличаване на средната AUC за общия езетимиб в сравнение със стойностите при контролната група от здрави индивиди, приемащи само езетимиб при друго проучване (n=17). В друго проучване, при един пациент с бъбречна трансплантация и тежка бъбречна недостатъчност, приемащ циклоспорин и множество други лекарства, е била установена 12 пъти по-висока експозиция на общия езетимиб в сравнение с контролната група, приемаща само езетимиб. В едно двупериодично кръстосано проучване при дванадесет здрави доброволци, прилагането на 20 mg езетимиб дневно за 8 дни с еднократна доза 100 mg циклоспорин на 7-ия ден, е довело до средно 15% увеличение на AUC на циклоспорин (в граници от 10% намаляване до 51% увеличаване) в сравнение с еднократна доза от 100 mg циклоспорин, приложена самостоятелно. Контролирано проучване върху ефекта от едновременно приложение на езетимиб върху експозицията на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация не е провеждано.

Комбинации, които не се препоръчват

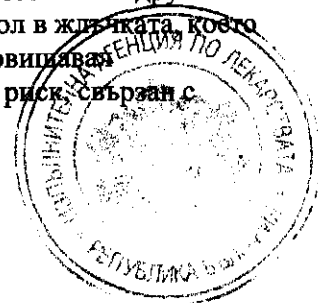
Протеазни инхибитори: Въпреки че точният механизъм на взаимодействие не е известен, едновременната употреба на протеазен инхибитор може рязко да повиши експозицията на розувастатин (вж. таблицата в точка 4.5). Например, при едно фармакокинетично проучване едновременното приложение на 10 mg розувастатин и комбиниран продукт от два протеазни инхибитора (300 mg атазанавир/100 mg ритонавир) при здрави доброволци, е било свързано с приблизително три- и седемкратно увеличаване съответно на AUC и C_{max} на розувастатин. Едновременно приложение на розувастатин и някои комбинации от протеазни инхибитори може да се има предвид след внимателно преценяване на корекциите на дозата розувастатин въз основа на очакваното повишение на експозицията на розувастатин (вж. точки 4.2, 4.4 и таблицата в т. 4.5). Комбинацията не е подходяща за начално лечение. Започване на лечение или корекция на дозата, ако е необходима, следва да се извършва само с монокомпонентни продукти и след определяне на подходящите дози е възможно да се премине към фиксираната комбинация с подходяща концентрация.

Инхибитори на транспортните протеини: Розувастатин е субстрат на определени транспортни протеини, включително чернодробно захващащия транспортер OATP1B1 и ефлукс транспортера BCRP. Едновременното приложение на Езехрон Дуо с лекарствени продукти, които са инхибитори на тези транспортни протеини, може да доведе до повишени плазмени концентрации на розувастатин и повишен риск от миопатия (вж. точки 4.2, 4.4 и таблицата в т. 4.5).

Гемифиброзил и други липидопонижаващи продукти: Едновременното приложение на розувастатин и гемифиброзил е довело до двукратно увеличение на C_{max} и AUC на розувастатин (вж. точка 4.4). Въз основа на данните от специфични проучвания за взаимодействия не може да се очаква фармакокинетично значимо взаимодействие с фенофибрат, но е възможно фармакодинамично взаимодействие.

Гемифиброзил, фенофибрат, други фибрати и липидопонижаващите дози (≥ 1 g/дневно) на ниацин (никотинова киселина) повишават риска от миопатия, когато се приемат едновременно с инхибитори на HMG-CoA редуктазата, вероятно поради факта, че те могат да предизвикат миопатия при самостоятелно прилагане.

При пациенти, приемащи фенофибрат и езетимиб, лекарят трябва да има предвид възможния риск от холелитиаза и заболяване на жлъчния мехур (вж. точки 4.4 и 4.8). При съмнения за холелитиаза при пациенти, приемащи езетимиб и фенофибрат, са показани изследвания на жлъчния мехур и това лечение трябва да бъде преустановено (вж. точка 4.8). Едновременното прилагане на фенофибрат или гемифиброзил умерено увеличава общата концентрация на езетимиб (приблизително 1,5 или 1,7 пъти, съответно). Едновременното приложение на езетимиб и други фибрати не е проучено. Фибратите могат да увеличат екскрецията на холестерол в жлъчката, което да причини холелитиаза. При проучвания при животни понякога езетимиб е повишавал холестерола в жлъчката, но не при всички видове (вж. точка 5.3). Литогенният риск, свързан с терапевтичната употреба на езетимиб, не може да бъде изключен.



Фузидова киселина: Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза може да бъде увеличен от едновременното системно приложение на фузидова киселина и статини. Механизмът на това взаимодействие (дали фармакодинамичен или фармакокинетичен или двата) е все още неясен. Има докладвани случаи на рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, получаващи тази комбинация.

Ако системното лечение с фузидова киселина е необходимо, лечението с розувастатин трябва да бъде преустановено по време на лечението с нея. **Виж също точка 4.4.**

Други взаимодействия

Антиацид: Едновременното прилагане на розувастатин с антиацидна суспензия, съдържаща алуминиев и магнезиев хидроксид, е довело до понижаване плазмените концентрации на розувастатин приблизително с 50%. Този ефект е по-слаб, когато антиацидният продукт се приема 2 часа след розувастатин. Клиничното значение на това взаимодействие не е изследвано. Едновременното прилагане на антиацидно средство е понижало скоростта на абсорбция на езетимиб, но не е оказало ефект върху бионаличността на езетимиб. Това понижение на скоростта на абсорбция не се счита за клинично значимо.

Еритромицин: Едновременната употреба на розувастатин и еритромицин е довела до 20% намаление на AUC_{0-t} и 30% понижение на C_{max} на розувастатин. Това взаимодействие може да е предизвикано от повишения чревен мотилитет, причинен от еритромицин.

Цитохром P450 ензими: Резултатите от *in vitro* и *in vivo* проучвания показват, че розувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензимите. Освен това розувастатин е слаб субстрат на тези изоензими. Поради това лекарствени взаимодействия в резултат на цитохром P450 медирания метаболизъм не се очакват. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между розувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоназол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4).

В предклинични проучвания е установено, че езетимиб не води до индукция на лекарствометаболизиращите ензими от групата на цитохром P450. 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.

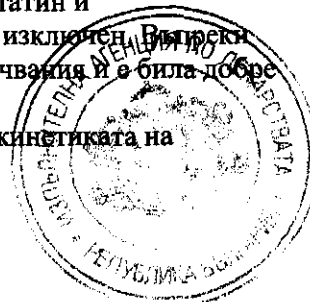
Антагонисти на витамин К: Както и при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, започване на лечение или титриране за повишаване на дозата розувастатин при пациенти, лекувани едновременно с антагонисти на витамин К (напр. варфарин или други кумаринови антикоагуланти) може да доведе до повишаване на Интернационалното нормализирано съотношение (International Normalised Ratio (INR)).

Прекъсване на употребата или намаляване на дозата розувастатин може да доведе до понижаване на INR. В такива случаи е желателно подходящо проследяване на INR.

В проучване на дванадесет здрави мъже едновременното приложение на езетимиб (10 mg веднъж дневно) не е повлияло бионаличността на варфарин и протромбиновото време. Въпреки това има съобщения от периода след пускане на пазара за повишаване на Интернационалното нормализирано съотношение (INR) при пациенти, при които езетимиб е добавен към варфарин или флуиндион. Ако Езетимиб Дуо се добави към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, INR трябва да бъде подходящо проследявано (вж. точка 4.4).

Перорални контрацептиви/хормонзаместителна терапия (ХЗТ): Едновременната употреба на розувастатин и перорални контрацептиви е довела до повишаване на AUC на етинил естрадиол и норгестрел съответно с 26% и 34%. Тези повишени плазмени концентрации трябва да се имат предвид, когато се определя дозировката на пероралните контрацептиви. Няма налични фармакокинетични данни при пациентки, приемащи едновременно розувастатин и хормонзаместителна терапия, поради което подобен ефект не може да бъде изключен. Въпреки това комбинацията е била широко употребявана при жени в клинични проучвания и е била добре понасяна.

В клинични проучвания за взаимодействия езетимиб не е повлиял фармакокинетиката на пероралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел).



Колестирамин: Едновременното приложение на колестирамин намалява средната площ под кривата (AUC) на общия езетимиб (езетимиб + езетимиб глюкуронид) приблизително с 55%. Допълнителното понижаване на холестерола в липопротеините с ниска плътност (LDL-холестерол), дължащо се на добавянето на езетимиб към колестирамин, може да бъде отслабено от това взаимодействие (вж. точка 4.2).

Езетимиб: Едновременното приложение на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб води до повишаване с 1,2 пъти на AUC на розувастатин при пациенти с хиперхолестеролемия (Таблица 1). Не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие между розувастатин и езетимиб по отношение на нежелани ефекти (вж. точка 4.4). Рискът от нежелани реакции може да бъде увеличен при едновременното приложение на езетимиб и розувастатин. Препоръчително е подходящо клинично наблюдение на тези пациенти.

Други лекарствени продукти: Въз основа на данните от специфични проучвания за взаимодействия не се очаква клинично значимо взаимодействие между розувастатин и дигоксин. В клинични проучвания за взаимодействия езетимиб не е повлиял фармакокинетиката на дапсон, декстрометорфан, дигоксин, глипизид, толбутамид или мидазолам при едновременно приложение. Циметидин, приложен едновременно с езетимиб, не е повлиял бионаличността на езетимиб.

Взаимодействия, които изискват корекция на дозата на розувастатин (вж. също Таблицата по-долу): Когато е необходимо да се прилага розувастатин едновременно с други лекарствени продукти, за които е известно, че повишават експозицията на розувастатин, трябва да се коригират дозите. Започва се с доза розувастатин от 5 mg веднъж дневно, ако очакваното повишаване на експозицията (AUC) е по-висока приблизително 2 пъти или повече. Максималната дневна доза трябва да бъде коригирана така, че очакваната експозиция на розувастатин да няма вероятност да надвиши експозицията, съответстваща на дневна доза розувастатин 40 mg, приета без взаимодействащи лекарствени продукти, например 20 mg доза розувастатин с гемфиброзил (повишение 1,9 пъти) и 10 mg доза розувастатин в комбинация с атазанавир/ритонавир (повишение 3,1 пъти).

Ако се наблюдава, че лекарствен продукт повишава AUC на розувастатин по-малко от 2 пъти, началната доза не трябва да се намалява, но трябва да се подхожда с внимание, ако дозата на розувастатин се повиши над 20 mg.

Ефект на едновременно прилагани лекарствени продукти върху експозицията на розувастатин (AUC; в низходящ ред) от публикувани клинични изпитвания		
Схема на прилагане на взаимодействащото лекарство	Схема на прилагане на розувастатин	Промяна на AUC на розувастатин*
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 mg-100 mg-100 mg) + Воксилапревир (100 mg) веднъж дневно за 15 дена	10 mg еднократно	7,4-кратно ↑
Циклоспорин 75 mg два пъти дневно до 200 mg два пъти дневно, 6 месеца	10 mg веднъж дневно, 10 дена	7,1-кратно ↑
Даролутамид 600 mg два пъти дневно, 5 дена	5 mg еднократно	5,2-кратно ↑
Регорафениб 160 mg, веднъж дневно, 14 дена	5 mg, еднократно	3,8-кратно ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно, 8 дена	10 mg, единична доза	3,1-кратно ↑
Симепревир 150 mg веднъж дневно, 7 дена	10 mg, единична доза	2,8-кратно ↑
Велпатасвир 100 mg веднъж дневно	10 mg, еднократно	2,7-кратно ↑



Омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg/ ритонавир 100 mg веднъж дневно/ дазабувир 400 mg два пъти дневно, 14 дена	5 mg, еднократно	2,6-кратно ↑
Гразопревир 200 mg/елбасвир 50 mg веднъж дневно, 11 дена	10 mg, еднократно	2,3-кратно ↑
Глекапревир 400 mg/пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дена	5 mg веднъж дневно, 7 дена	2,2-кратно ↑
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 17 дена	20 mg веднъж дневно, 7 дена	2,1-кратно ↑
Клопидогрел 300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg на 24 часа	20 mg, единична доза	2-кратно ↑
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дена	80 mg, единична доза	1,9-кратно ↑
Елтромбопаг 75 mg веднъж дневно, 5 дена	10 mg, единична доза	1,6-кратно ↑
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 7 дена	10 mg веднъж дневно, 7 дена	1,5-кратно ↑
Типранавир 500 mg/ ритонавир 200 mg два пъти дневно, 11 дена	10 mg, единична доза	1,4-кратно ↑
Дронедарон 400 mg два пъти дневно	Не е известна	1,4-кратно ↑
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 5 дена	10 mg, единична доза	1,4-кратно ↑**
Езетимиб 10 mg веднъж дневно, 14 дена	10 mg, веднъж дневно, 14 дена	1,2-кратно ↑**
Фозампренавир 700 mg/ ритонавир 100 mg два пъти дневно, 8 дена	10 mg, единична доза	↔
Алеглитазар 0,3 mg, 7 дена	40 mg, 7 дена	↔
Силимарин 140 mg три пъти дневно, 5 дена	10 mg, единична доза	↔
Фенофибрат 67 mg три пъти дневно, 7 дена	10 mg, 7 дена	↔
Рифампин 450 mg веднъж дневно, 7 дена	20 mg, единична доза	↔
Кетоконазол 200 mg два пъти дневно, 7 дена	80 mg, единична доза	↔
Флуконазол 200 mg веднъж дневно, 11 дена	80 mg, единична доза	↔
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дена	80 mg, единична доза	20% ↓
Байкалин 50 mg три пъти дневно, 14 дена	20 mg, единична доза	47% ↓
* Данните, посочени като х-кратно изменение, представляват просто отношение между едновременното приложение и приложение само на розувастатин. Данните, посочени като изменение в % представляват процентната разлика спрямо самостоятелното приложение на розувастатин. Увеличението е означено като “↑”, липсата на изменение като “↔”, а понижението като “↓”. **Проведени са няколко проучвания за взаимодействие с различни дози розувастатин, като таблици представя най-значимото съотношение		

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



Езехрон Дуо е противопоказан по време на бременност и кърмене.
Жени с детероден потенциал трябва да прилагат подходящи контрацептивни мерки.

Бременност

Розувастатин:

Тъй като холестеролът и другите продукти от биосинтеза на холестерола са важни за развитието на фетуса, потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата превишава ползата от лечението по време на бременност. Проучванията при животни предоставят ограничени доказателства за репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ако пациентка забременее по време на употреба на Езехрон Дуо, лечението трябва незабавно да се преустанови.

Езетимиб:

Няма клинични данни за приложението на езетимиб по време на бременност. Проучванията при животни за монотерапия с езетимиб не са установили данни за директни или индиректни вредни ефекти върху бременността, ембриофеталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Кърмене

Розувастатин:

Розувастатин се екскретира в кърмата на плъхове. Липсват данни относно екскреция на розувастатин в човешка кърма (вж. точка 4.3).

Езетимиб:

Изследванията при плъхове са установили, че езетимиб се отделя в кърмата. Не е известно дали езетимиб се отделя в човешката кърма.

Фертилитет

Няма налични данни от клинични проучвания за влиянието на езетимиб върху фертилитета при хора. Езетимиб не повлиява фертилитета на мъжки или женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Езехрон Дуо не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Не са провеждани изследвания с розувастатин и/или езетимиб за определяне на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при управление на превозни средства или работа с машини, трябва да се има предвид, че по време на лечението може да се появи световъртеж.

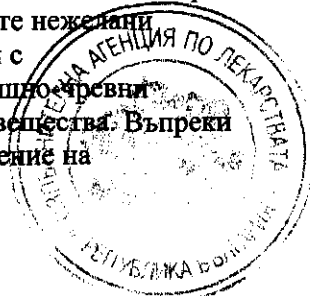
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при употреба на розувастатин, най-общо, са леки и преходни. При контролираните клинични проучвания по-малко от 4% от пациентите, лекувани с розувастатин, са прекратили лечението си поради нежелани реакции.

В клинични проучвания с продължителност до 112 седмици, 10 mg дневно езетимиб е прилаган самостоятелно при 2 396 пациенти, или със статин при 11 308 пациенти, или с фенофибрат при 185 пациенти. Нежеланите реакции обикновено са били леки и преходни. Общата честота на нежеланите лекарствени реакции е била сходна при езетимиб и плацебо. Също така, честотата на случаите на прекъсване на лечението поради поява на нежелано събитие е сравнима между езетимиб и плацебо.

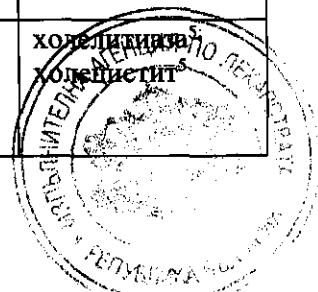
Според наличните данни 1 200 пациенти са приемали комбинация от розувастатин и езетимиб при клинични проучвания. Както е съобщено в публикуваната литература, най-честите нежелани събития, свързани с лечение с комбинацията розувастатин-езетимиб на пациенти с хиперхолестеролемия, са повишени нива на чернодробните трансаминази, стомашно-чревни проблеми и мускулна болка. Това са известни нежелани реакции към активните вещества. Въпреки това не могат да бъдат изключени фармакодинамични взаимодействия по отношение на нежеланите реакции между розувастатин и езетимиб (вж. точка 5.2).



Табличен списък на нежеланите реакции

Честотите на нежеланите реакции са класифицирани по следния начин: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо- органен клас по MedDRA	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			тромбоцитопения ²		
Нарушения на имунната система			реакции на свръхчувствител ност, вкл. ангионевро- тичен оток ²		анафилаксия
Нарушения на ендокринната система	захарен диабет ^{1,2}				
Нарушения на метаболизма и храненето		намален апетит ³			
Психични нарушения					депресия ^{2,5}
Нарушения на нервната система	главоболие ^{2,4} , замаяност ²	парестезия ⁴		полиневро- патия ² , загуба на памет ²	периферна невропатия ² , нарушения на съня (включително инсомния и кошмари) ²
Съдови нарушения		горещи вълнни ³ , хипертония ³			
Респираторни, гърдни медиастинални нарушения		кашлица ³			диспнея ^{2,5}
Стомашно- чревни нарушения	констипация ² , гадене ² , болка в корема ^{2,3} , диария ³ , метеоризъм ³	диспепсия ³ , гастроезо- фагеална рефлуксна болест ³ , гадене ³ , сухота в устата ⁴ , гастрит ⁴	панкреатит ²		
Хепатобилиарни нарушения			повишени чернодробни трансамина- зи ²	жълтеница ² , хепатит ²	холелитиаз ⁵ , холангитит ⁵



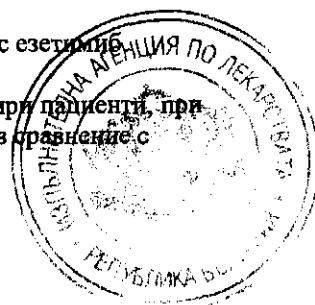
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		пруритус ^{2,4} , обрив ^{2,4} , уртикария ^{2,4}			синдром на Стивънс-Джонсън ² , еритема мултиформе ⁵
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	миалгия ^{2,4}	артралгия ³ ; мускулни спазми ³ ; болки във врата ³ , болки в гърба ⁴ ; мускулна слабост ⁴ ; болка в крайниците ⁴	миопатия (включително миозит) ² , рабдомиолиза ² , синдром, наподобяващ лупус, руптура на мускул		имуномедирана некротизираща миопатия ² , увреждания на сухожилията, понякога усложнени от руптура ²
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				хематурия ²	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				гинекомастия ²	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	астения ² , умора ³	болка в гърдите ³ , болка ³ астения ⁴ ; периферен оток ⁴			
Изследвания	повишаване на АЛАТ и/или АСАТ ⁴	повишаване на СРК (креатинфосфокиназа) ³ ; повишаване на гама-глутамил-трансферазата ³ , отклонения от нормата при изследвания на чернодробната функция			

1. Честотата зависи от наличието или липсата на рискови фактори (глюкоза на гладно $\geq 5,6$ mmol/L, индекс на телесната маса (BMI) >30 kg/m², повишени триглицериди, анамнеза за хипертония) – за розувастатин.

2. Профилът на нежелани реакции на розувастатин е въз основа на данни от клинични проучвания и богатия опит от периода след пускане на пазара.

3. Монотерапия с езетимиб. Нежеланите реакции са наблюдавани при пациенти, лекувани с езетимиб (N=2396), като честота е по-висока в сравнение с плацебо (N=1159).

4. Едновременно прилагане на езетимиб със статин. Нежеланите реакции са наблюдавани при пациенти, при които езетимиб е прилаган едновременно със статин (N=11308), като честота е по-висока в сравнение с прилагането на статин самостоятелно (N=9361).



⁵. Допълнителни нежелани реакции на езетимиб, които са съобщавани след пускане на пазара. Тъй като тези нежелани реакции са идентифицирани от спонтанни съобщения, тяхната честота не е известна и не може да бъде направена оценка.

Следните нежелани събития са съобщавани за някои статини:

-сексуална дисфункция
-отделни случаи на интерстициално белодробно заболяване, по-специално при продължителна терапия (вж. точка 4.4).

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

Ефекти върху бъбреците: При пациенти, лекувани с розувастатин, е била наблюдавана протеинурия, която е установена при изследване с тест-лентички и е предимно с тубулен произход. В определен момент от лечението при <1% от пациентите, лекувани с 10 и 20 mg, и при приблизително 3% от пациентите, лекувани с 40 mg, са наблюдавани промени в съдържанието на протеин в урината от отрицателен резултат или следи до ++ или повече. При доза 20 mg е наблюдавано малко увеличение на честотата на промяна от отрицателен резултат или следи до +. В повечето случаи протеинурията намалява или отзвучава спонтанно при продължаване на лечението. От прегледа на данните от клиничните изпитвания и опита след пускане на пазара до сега, не е установена причинна връзка между протеинурията и остро или прогресивно бъбречно заболяване.

При пациенти, лекувани с розувастатин, е наблюдавана хематурия, но данните от клиничните изпитвания показват, че честотата е ниска.

Ефекти върху скелетната мускулатура: Ефекти върху скелетната мускулатура, напр. миалгия, миопатия (включително миозит) и рядко рабдомиолиза с и без остра бъбречна недостатъчност са докладвани при пациенти, лекувани с розувастатин, с всички дози и особено при дози >20 mg.

Свързано с дозата повишаване на нивата на креатинкиназа (КК) е наблюдавано при пациенти, приемащи розувастатин, като голяма част от случаите са били леки, асимптоматични и преходни. Ако нивата на КК са увеличени ($>5 \times$ ГГН), лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4).

Ефекти върху черния дроб: Както и при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, при малък брой пациенти, приемащи розувастатин, е наблюдавано дозозависимо повишаване на трансаминазите, като голяма част от случаите са били леки, асимптоматични и преходни.

Честотите на съобщаване за рабдомиолиза, сериозни бъбречни събития и сериозни чернодробни събития (състоящи се предимно от повишени чернодробни трансаминази) са по-високи при доза розувастатин 40 mg.

Лабораторни показатели

В контролирани клинични изпитвания на монотерапия честотата на клинично значимо повишени серумни трансаминази (АЛАТ и/или АСАТ $\geq 3 \times$ ГГН, при последователни изследвания) е била сходна между езетимиб (0,5%) и плацебо (0,3%). При проучвания за едновременно приложение, честотата е била 1,3% при пациенти, лекувани едновременно с езетимиб и статин и 0,4% при пациенти, лекувани само със статин. Тези повишения са били асимптоматични, не са били свързани с холестаза и стойностите са се върнали към изходните нива след прекъсване на лечението или при продължаване на лечението (вж. точка 4.4).

В клинични изпитвания е съобщавано за креатинфосфокиназа (СРК) $>10 \times$ ГГН при 4 от 1 674 (0,2%) пациенти, лекувани само с езетимиб спрямо 1 от 786 (0,1%) пациенти, приемащи плацебо, и при 1 от 917 (0,1%) пациенти, лекувани едновременно с езетимиб и статин спрямо 4 от 929 (0,4%) пациенти, приемащи само статин. Не е имало увеличаване на миопатия или рабдомиолиза, свързани с езетимиб в сравнение със съответната контролна група (плацебо или само статин) (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация



Безопасността и ефикасността на Езехрон Дуо при деца на възраст под 18 години все още не е установена (вж. точка 5.1).

Розувастатин:

Повишаване на креатинкиназата $>10 \times$ ГГН и мускулни симптоми след упражнения или повишена физическа активност са наблюдавани по-често в 52-седмично клинично проучване при деца и юноши в сравнение с възрастни. В други отношения профилът на безопасност на розувастатин при деца и юноши е подобен на този при възрастни.

Езетимиб:

Педиатрични пациенти (на възраст от 6 до 17 години)

При проучване, включващо педиатрични (на възраст от 6 до 10 години) пациенти с хетерозиготна фамилна или нефамилна хиперхолестеролемия ($n=138$), повишение на АЛАТ и/или АСАТ ($\geq 3 \times$ ГГН, при последователни изследвания) е наблюдавано при 1,1% (1 пациент) от пациентите, приемащи езетимиб, в сравнение с 0% от групата, приемаща плацебо. Не е имало повишаване на СРК ($\geq 10 \times$ ГГН). Не са съобщавани случаи на миопатия.

При отделно проучване, включващо юноши (на възраст от 10 до 17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия ($n = 248$), повишение на АЛАТ и/или АСАТ ($\geq 3 \times$ ГГН, при последователни изследвания) е наблюдавано при 3% (4 пациенти) от пациентите, приемащи езетимиб/симвастатин, в сравнение с 2% (2 пациента) от групата на монотерапия със симвастатин; тези данни са били съответно 2% (2 пациенти) и 0% за повишаване на СРК ($\geq 10 \times$ ГГН). Не са съобщавани случаи на миопатия.

Тези проучвания не са били предназначени за сравняване на редките нежелани реакции.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция на:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма публикувани литературни данни за предозиране с розувастатин.

Няма специфично лечение в случай на предозиране с розувастатин.

В клинични проучвания приложението на езетимиб 50 mg дневно при 15 здрави доброволци в продължение на до 14 дни или 40 mg дневно при 18 пациенти с първична хиперхолестеролемия в продължение на до 56 дни е било добре поносимо. При животни не е наблюдавана токсичност след перорално прилагане на еднократна доза от 5 000 mg/kg езетимиб при плъхове и мишки и 3 000 mg/kg при кучета.

Докладвани са няколко случая на предозиране с езетимиб: повечето не са били свързани с нежелани събития. Съобщаваните нежелани реакции не са били сериозни.

В случай на предозиране, трябва да се приложи симптоматично и поддържащо лечение.

Чернодробната функция и нивата на креатинкиназата трябва да се проследяват. Малко вероятно е хемодиализата да бъде от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: липид-модифициращи вещества; инхибитори на HMG CoA редуктазата в комбинация с липидомодифициращи вещества, АТС код: C10BA06.



Езехрон Дуо е продукт, понижаващ липидите, който селективно инхибира чревната абсорбция на холестерол и сродните с него растителни стероли и инхибира ендогенния синтез на холестерол.

Механизъм на действие

Розувастатин

Розувастатин е селективен конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скоростно-определящия ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарилкоензим А до мевалонат, който е прекурсор на холестерола. Първичното място на действие на розувастатин е черният дроб, който е прицелният орган за понижаване на холестерола.

Розувастатин повишава броя на рецепторите за LDL на повърхността на чернодробните клетки, като засилва поглъщането и катаболизма на LDL и потиска синтеза на VLDL в черния дроб, като по този начин намалява общия брой частици VLDL и LDL.

Езетимиб

Езетимиб принадлежи към нов клас липидопонижаващи съединения, които селективно инхибират чревната абсорбция на холестерол и сродни стероли от растителен произход. Езетимиб е активен при перорално приложение и има механизъм на действие, който се различава от този на другите класове холестерол-понижаващи съединения (напр. статини, секвестранти на жлъчните киселини, производни на фибриновата киселина и растителни станоли). Молекулната мишена на езетимиб е транспортният белтък за стероли Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), който отговаря за поемането в червата на холестерол и фитостероли.

Фармакодинамични ефекти

Розувастатин

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

Таблица 1. Отговор към дозата при пациенти с първична хиперхолестеролемия (тип IIa и IIb)
(коригирана средна процентна промяна спрямо изходната стойност)

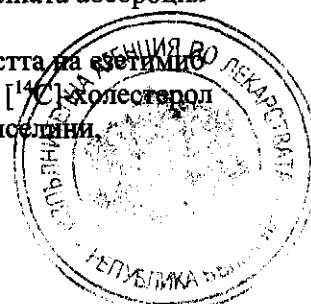
Доза	N	LDL-холестерол	Общ холестерол	HDL-холестерол	триглицериди	не-HDL-холестерол	ApoB	ApoA-I
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Терапевтичен ефект се получава до 1 седмица след започване на лечението и 90% от максималния отговор се достига до 2 седмици. Максималният отговор обикновено се достига до 4 седмици и се поддържа след това.

Езетимиб

Езетимиб се локализира на повърхността на ресничките на тънките черва и инхибира абсорбцията на холестерол, като по този начин намалява транспортирането на холестерол от тънките черва към черния дроб; статините понижават синтеза на холестерол в черния дроб и заедно тези различни механизми осигуряват допълнително понижаване на холестерола. В 2-седмично клинично проучване на 18 пациенти с хиперхолестеролемия, езетимиб е намалил интестиналната абсорбция на холестерол с 54% в сравнение с плацебо.

Проведена е поредица от предклинични проучвания за определяне на селективността на езетимиб за инхибиране на абсорбцията на холестерол. Езетимиб инхибира абсорбцията на [¹⁴C]-холестерол без да повлиява абсорбцията на триглицеридите, мастните киселини, жлъчните киселини, прогестерон, етинилестрадиол или мастно разтворимите витамини А и D.



Едновременно прилагане на розувастатин-ezetимиб

Епидемиологични проучвания са установили, че сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност варират правопрпорционално на нивата на общия холестерол и LDL-холестерола и обратнопропорционално на нивата на HDL-холестерол.

Приложението на комбинацията статин/ezetимиб ефикасно намалява риска от сърдечно-съдови събития при пациенти с коронарно сърдечно заболяване и остър коронарен синдром в анамнеза.

Клинична ефикасност и безопасност

Първична хиперхолестеролемия

В 6-седмично, рандомизирано, двойно слъпо, паралелно групово, клинично изпитване е оценена безопасността и ефикасността на добавяне на ezetimib (10 mg) към терапия с постоянна доза розувастатин спрямо повишаване на дозата розувастатин от 5 до 10 mg или от 10 до 20 mg (n=440). Обобщените данни показват, че добавянето на ezetimib към лечение с постоянна доза 5 mg или 10 mg розувастатин понижава LDL-холестерола с 21%. За разлика от това, удвояване на дозата розувастатин до 10 mg или до 20 mg понижава LDL-холестерола с 5,7% (разлика между групите 15,2%, p <0,001). Ezetimib плюс 5 mg розувастатин понижава LDL-холестерола повече отколкото го понижава розувастатин в доза 10 mg (разлика 12,3%, p <0,001), а ezetimib плюс 10 mg розувастатин понижава LDL-холестерола повече отколкото го понижава розувастатин в доза 20 mg (разлика 17,5%, p <0,001).

Едно 6-седмично рандомизирано проучване е било предназначено да изследва безопасността и ефикасността на 40 mg розувастатин, прилаган самостоятелно или в комбинация с 10 mg ezetimib, при пациенти с висок риск от коронарна болест на сърцето (n=469). Значително повече пациенти, които са приемали розувастатин/ezetimib, в сравнение с тези, приемали само розувастатин, са достигнали целите за LDL-холестерол според ATP III (<100 mg/dl, 94,0% спрямо 79,1%, p <0,001). Розувастатин 40 mg е бил ефективен за подобряване на профила на атерогенните липиди при тази високорискова популация.

В едно рандомизирано отворено 12-седмично проучване са изследвани нивата на понижаване на LDL във всяка лекувана група (10 mg розувастатин плюс 10 mg ezetimib, 20 mg розувастатин/10 mg ezetimib, 40 mg симвастатин /10 mg ezetimib, 80 mg симвастатин /10 mg ezetimib). Понижаването спрямо изходното ниво с комбинациите на ниска доза розувастатин е било 59,7%, значимо по-голямо в сравнение с комбинациите на ниска доза симвастатин, 55,2% (p <0,05). Лечението с комбинация с високата доза розувастатин е понижило LDL-холестерола с 63,5% в сравнение с понижение с 57,4% при комбинация на високата доза симвастатин (p <0,001).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ розувастатин и референтния лекарствен продукт, съдържащ ezetimib, във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на повишен холестерол (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

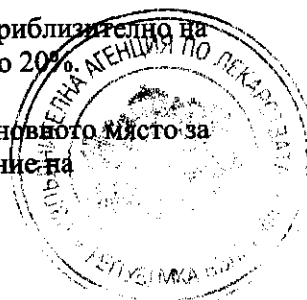
Комбинирано лечение с розувастатин и ezetimib

Едновременната употреба на 10 mg розувастатин и 10 mg ezetimib води до 1,2-кратно увеличение на AUC на розувастатин при пациенти с хиперхолестеролемия. Не могат да бъдат изключени фармакодинамични взаимодействия между розувастатин и ezetimib по отношение на нежеланите реакции.

Розувастатин

Абсорбция: Максималните плазмени концентрации на розувастатин се достигат приблизително на 5-ия час след перорално приложение. Абсолютната бионаличност е приблизително 20%.

Разпределение: Розувастатин се поема в голяма степен от черния дроб, който е основното място за синтезиране на холестерол и клирънс на LDL-холестерола. Обемът на разпределение на



розувастатин е приблизително 134 l. Приблизително 90% от розувастатина е свързан с плазмени протеини, предимно с албумин.

Биотрансформация: Розувастатин подлежи на ограничен метаболизъм (приблизително 10%). *In vitro* проучвания на метаболизма с използване на човешки хепатоцити показват, че розувастатин е слаб субстрат за цитохром P450-обусловения метаболизъм. CYP2C9 е основният изоензим, който участва, а 2C19, 3A4 и 2D6 участват в по-малка степен. Основните идентифицирани метаболити са N-десметил- и лактонови метаболити. N-десметилвият метаболит е приблизително 50% по-малко активен в сравнение с розувастатин, докато лактоновата форма се счита за клинично неактивна. Розувастатин определя повече от 90% от активността на циркулиращи инхибитори на HMG-CoA редуктазата.

Елиминиране: Приблизително 90% от дозата на розувастатин се екскретира непроменена във фекалиите (състои се от абсорбираното и неабсорбираното активно вещество), а останалата част се екскретира в урината.

Приблизително 5% се екскретират непроменени в урината. Времето на полуелиминиране от плазмата е около 19 часа и не се удължава при по-високи дози. Средногеометричното на плазмения клирънс е приблизително 50 литра/час (коефициент на вариабилност 21,7%).

Както и при другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, чернодробното поемане на розувастатин включва мембрания транспортер OATP-C. Този транспортер е важен за чернодробното елиминиране на розувастатин.

Линейност: Системната експозиция на розувастатин се увеличава пропорционално на дозата. Няма промяна на фармакокинетичните параметри след многократно прилагане веднъж дневно.

Специални популации

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

Раса: Фармакокинетичните проучвания показват приблизително 2 пъти увеличение на медианната AUC и C_{max} при индивиди от азиатската раса (японци, китайци, филипинци, вьетнамци и корейци) в сравнение с европейската раса; индийците показват приблизително 1,3 пъти увеличение на медианната AUC и C_{max} .

Един полулационен фармакокинетичен анализ показва, че няма клинично значими разлики във фармакокинетиката при европейската и черната раса.

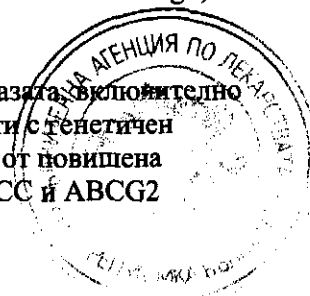
Бъбречна недостатъчност:

В проучване при индивиди с различна степен на бъбречно увреждане, лекото до умерено бъбречно заболяване не е повлияло плазмените концентрации на розувастатин или на N-десметилвия метаболит. Лицата с тежко увреждане ($CrCl < 30$ ml/min) са имали 3-кратно увеличение на плазмените концентрации и 9-кратно увеличение на концентрациите на N-десметилвия метаболит в сравнение със здрави доброволци. Равновесните плазмени концентрации на розувастатин при пациенти на хемодиализа са били с 50% по-високи в сравнение с тези при здрави доброволци.

Чернодробна недостатъчност: В проучване при индивиди с различна степен на чернодробно увреждане не са получени доказателства за повишена експозиция на розувастатин при лица с резултат 7 или по-нисък по скалата на Child-Pugh.

Въпреки това двама души с резултат 8 и 9 по скалата на Child-Pugh са показали най-малко двойно повишена системна експозиция в сравнение с лица с по-нисък резултат по скалата на Child-Pugh, Липсва опит при пациенти с резултат над 9 по скалата на Child-Pugh.

Генетичен полиморфизъм: Диспозицията на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата, включително розувастатин, включва транспортните протеини OATP1B1 и BCRP. При пациенти с генетичен полиморфизъм на SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) съществува риск от повишена експозиция на розувастатин. Индивидуалните полиморфизми на SLCO1B1 c.521CC и ABCG2



с.421AA са свързани с по-висока експозиция на розувастатин (AUC) в сравнение с генотиповете SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC. Това специфично генотипизиране не е навлязло в клиничната практика, но при пациенти, за които е известно, че имат тези типове полиморфизъм, се препоръчва по-ниска дневна доза Езехрон Дуо.

Педиатрична популация: Две фармакокинетични проучвания с розувастатин (даван като таблетки) при педиатрични пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст 10-17 или 6-17 години (общо 214 пациенти) показват, че експозицията при педиатрични пациенти изглежда сравнима с или по-ниска от тази при възрастни пациенти. Експозицията на розувастатин е била предвидима по отношение на дозата и времето за 2-годишен период.

Езетимиб

Абсорбция: След перорален прием езетимиб се абсорбира бързо и в голяма степен се конюгира до фармакологично активния фенолен 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 на практика неразтворимо във водна среда, подходяща за инжектиране. Едновременно приемане на храна (с високо съдържание на мазнини или без мазнини) няма ефект върху пероралната бионаличност на езетимиб. Езетимиб може да се приема с или без храна.

Разпределение: 99,7% от езетимиб и 88% до 92% от езетимиб-глюкуронид са свързани с човешките плазмени протеини.

Биотрансформация Езетимиб се метаболизира предимно в тънките черва и черния дроб чрез глюкуронидна конюгация (реакция от фаза II) с последваща екскреция в жлъчката. Минимален оксидативен метаболизъм (реакция от фаза I) е наблюдаван при всички изследвани биологични видове. Езетимиб и езетимиб-глюкуронид са основните установени в плазмата производни на лекарството, които съставят съответно приблизително 10 до 20% и 80 до 90% от общото количество на лекарствения продукт в плазмата. Както езетимиб, така и езетимиб-глюкуронид се елиминират бавно от плазмата с доказателства за значителен ентерохепатален кръговрат. Полуживотът на езетимиб и езетимиб-глюкуронид е приблизително 22 часа.

Елиминиране: След перорално приложение на ¹⁴C- езетимиб (20 mg) на хора, приблизително 93% от общата радиоактивност в плазмата се дължи на общия езетимиб. Приблизително 78% и 11% от приложената радиоактивност е намерена съответно във фекалиите и урината в рамките на 10-дневен период след прилагането. След 48 часа не се установява радиоактивност в плазмата.

Специални популации

Възраст и пол: Плазмените концентрации на общия езетимиб при пациенти в старческа възраст (≥65 години) са около 2 пъти по-високи в сравнение с тези при млади пациенти (18 до 45 години). Понижението на LDL-холестерола и профилът на безопасност са сравними при пациенти в старческа възраст и млади пациенти, лекувани с езетимиб. Поради това не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст. Плазмените концентрации на общия езетимиб при жените са малко по-високи (приблизително с 20%) от тези при мъжете. Понижението на LDL-холестерола и профилът на безопасност са сравними при мъже и жени, лекувани с езетимиб. Поради това не се налага корекция на дозата въз основа на пола.

Бъбречна недостатъчност: След еднократна доза 10 mg езетимиб при пациенти с тежко бъбречно заболяване (n=8; среден CrCl ≤30 ml/min/1,73m²), средната AUC за общия езетимиб се е увеличила приблизително с 1,5 пъти в сравнение със здрави индивиди (n=9). Този резултат не се счита за клинично значим. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Един допълнителен пациент в това проучване (след бъбречна трансплантация, приемащ множество лекарства, включително циклоспорин) е имал 12-кратно увеличение на експозицията на езетимиб.

Чернодробна недостатъчност: След еднократна доза 10 mg езетимиб при пациенти с лека чернодробна недостатъчност (5 или 6 по скалата на Child Pugh), средната AUC за общия езетимиб се е увеличила приблизително с 1,7 пъти в сравнение със здрави индивиди. В едно 14-дневно проучване

с многократно дозиране (10 mg дневно) при пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (7 или 9 по скалата на Child Pugh), средната AUC за общия езетимиб е увеличена приблизително 4 пъти на 1-вия и 14-тия ден в сравнение със здрави доброволци. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека чернодробна недостатъчност. Поради неизвестните ефекти от увеличената експозиция на езетимиб при пациенти с умерена до тежка чернодробна недостатъчност (>9 по скалата на Child Pugh) не се препоръчва Езехрон Дуо при тези пациенти (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация: Фармакокинетиката на езетимиб е сходна при деца ≥ 6 години и възрастни. Няма фармакокинетични данни за педиатрична популация на възраст <6 години. Клиничният опит при деца и юноши включва пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия или ситостеролемия.

5.3 Предклинични данни за безопасност

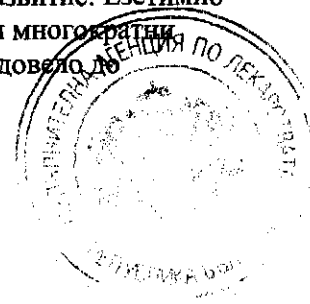
В проучвания с едновременно прилагане на езетимиб и статини, наблюдаваните токсични ефекти по същество са били тези, които се свързват със статините. Някои от токсичните ефекти са били по-изразени в сравнение с наблюдаваните при третиране само със статини. Това се дължи на фармакокинетичните и фармакодинамичните взаимодействия при едновременно приложение. Такива взаимодействия не са наблюдавани в клинични проучвания. Миопатия при плъхове е настъпвала само след експозиция на дози няколко пъти по-високи от терапевтичната доза при хора (приблизително 20 пъти AUC за статините и 500 до 2 000 пъти AUC за активните метаболити). В поредица *in vivo* и *in vitro* изследвания на езетимиб, прилаган самостоятелно или едновременно със статини, не е проявил генотоксичен потенциал. Дългосрочните изследвания за канцерогенност на езетимиб са били отрицателни.

Едновременното приложение на езетимиб и статини не е било тератогенно при плъхове. При бременни зайци са наблюдавани малък брой случаи на скелетни деформации (сливане на гръдните и опашни прешлени, намален брой опашни прешлени).

Розувастатин: Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и карциногенен потенциал. Специфични изследвания за ефектите върху hERG не са оценявани. Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клинични проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция са следните: в изследвания на токсичност при многократно прилагане се наблюдават хистопатологични чернодробни промени, вероятно дължащи се на фармакологичното действие на розувастатин, при мишки, плъхове и в по-малка степен с ефекти върху жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. Освен това при по-високи дози се наблюдава токсичност върху тестисите при маймуни и кучета. Репродуктивна токсичност при плъхове, за която се съди по намаления размер, тегло и преживяемост на малките, се наблюдава при дози, токсични за майката, при които системната експозиция е била няколко пъти над терапевтичната експозиция.

Езетимиб: Проучванията при животни относно хронична токсичност на езетимиб не са установили таргетни органи за токсични ефекти. При кучета, третирани с езетимиб 4 седмици ($\geq 0,03$ mg/kg/дневно), концентрацията на холестерол в жлъчката в жлъчния мехур се е увеличила 2,5 до 3,5 пъти. Въпреки това, в проучване с продължителност една година при кучета, на които са давани дози до 300 mg/kg дневно, не е била наблюдавана повишена честота на холелитиаза или други хепатобилиарни ефекти. Значението на тези данни по отношение на хора не е известно. Литогенен риск, свързан с терапевтичната употреба на езетимиб не може да бъде изключен. Езетимиб не е повлиял фертилитета на мъжки и женски плъхове, нито е бил установен тератогенен ефект при плъхове или зайци, нито е повлиял пренаталното или постнаталното развитие. Езетимиб преминава през плацентата при бременни плъхове и зайци, на които са прилагани многократно дози 1 000 mg/kg дневно. Едновременното прилагане на езетимиб с ловастатин е довело до ембриолетални ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

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

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковки по 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 и 100 таблетки в блистер (РА/АL/PVC // А1).
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Езехрон Дуо 5 mg/10 mg - Рег. № 20180121
Езехрон Дуо 10 mg/10 mg - Рег. № 20180122
Езехрон Дуо 20 mg/10 mg - Рег. № 20180123

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

Дата на първо разрешаване: 25 май 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА 02/2022

