

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ	
Кратка характеристика на продукта - Приложение I	
Към Рев. №	20180121/22/23
Разрешение №	70725-7, 17-12-2025
BG/MA/MP	70801-6, 23-12-2025

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 (вж. точка 5.1) при пациенти с коронарна болест на сърцето (КБС) и анамнеза за остър коронарен синдром (ОКС), 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 със 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 началото на лечението или до модифициране на дозата.

Употребата на розувастатин при пациенти с тежко бъбречно увреждане е противопоказана за 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 (5 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, не прилагащи подходящи контрацептивни мерки.
- при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min).
- при пациенти с миопатия.



- при пациенти, приемащи едновременно комбинация от 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. Повечето пациенти, развили рабдомиолиза, са приемали статин едновременно с езетимиб. 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 креатинфосфокиназата > 10 пъти над ГГН, 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 с езетимиб, трябва да бъдат информирани за риска от миопатия и да съобщават незабавно за всяка необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост (вж. точка 4.8).

Даптомицин

Съобщавани са случаи на миопатия и/или рабдомиолиза при инхибитори на HMG-CoA редуктазата, прилагани едновременно с даптомицин. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се предписват HMG-CoA редуктазни инхибитори с даптомицин, тъй като всяко от веществата може да причини миопатия и/или рабдомиолиза, когато се прилага самостоятелно. Трябва да се обмисли временно спиране на Езехрон Дуо при пациенти, приемащи даптомицин, освен ако ползите от едновременното приложение не превишават риска. Ако едновременното приложение не може да бъде избегнато, нивата на креатинфосфокиназата трябва да се измерват по-често от веднъж седмично и пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за всякакви признаци или симптоми, които биха могли да са прояви на миопатия.

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 ($\geq 5 \times$ ГГН), е необходимо да се проведе изследване за потвърждаване на резултата в рамките на 5-7 дни. Ако повторното изследване потвърди изходно ниво на КК $\geq 5 \times$ ГГН, 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 ($\geq 5 \times$ ГГН), 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 ($\geq 5 \times$ ГГН) или ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневно неразположение (дори ако нивата на КК са $\leq 5 \times$ ГГН). Рутинното проследяване на нивата на КК при пациенти без симптоми не е оправдано.

Има много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време на или след лечение със статини, включително розувастатин. ИМНМ 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.

Розувастатин не трябва да се прилага едновременно със системно прилагана фузидова киселина или в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които системната употреба на фузидова киселина е от съществено клинично значение, лечението със статини трябва да се преустанови през целия период на лечение с фузидова киселина. Докладвани са случаи на рабдомиолиза (включително някои фатални случаи) при пациенти, приемащи фузидова киселина и статини в комбинация (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно лекарска помощ, ако получат някакви симптоми на мускулна слабост, болка или чувствителност в мускулите. Терапията със статини може да бъде възобновена седем дни след последната доза фузидова киселина. При изключителни обстоятелства, когато е необходимо продължително системно прилагане на фузидова киселина, напр. за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно приложение на розувастатин и фузидова киселина трябва да се преценява за всеки отделен случай и под строго медицинско наблюдение.

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).

В няколко случая се съобщава, че статините индуцират *de novo* или влошават вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приложението на Езехрон Дуо таблетки трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

Ефекти върху черния дроб

При контролирани изпитвания за едновременно приложение при пациенти, приемащи езетимиб със статини, е наблюдавано увеличение на трансаминазите ($\geq 3 \times$ горната граница на нормата [ГГН]). Препоръчва се изследване на чернодробната функция преди започване на лечението и 3 месеца след започване на лечението. Лечението с розувастатин трябва да се преустанови или дозировката да се намали, ако нивото на серумните трансаминази надвишава 3 пъти горната граница на нормата. 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 тежка до умерена тежка чернодробна недостатъчност, при тях не се препоръчва Езехрон Дуо (вж. точка 4.2).



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).

Раса

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

Протеазни инхибитори

Повишена системна експозиция на розувастатин е наблюдавана при пациенти, приемащи розувастатин едновременно с различни протеазни инхибитори в комбинация с ритонавир. Трябва да се 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.

Тежки кожни нежелани реакции

При лечение с розувастатин се съобщава за тежки кожни нежелани реакции, включващи синдром на Stevens Johnson (SJS) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които може да са животозастрашаващи или с летален изход (вж. точка 4.8). При предписването на лекарствения продукт пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежки кожни реакции и да бъдат наблюдавани с повишено внимание. Ако се появят признаци или



симптоми, показателни за тази реакция, приложението на Езехрон Дуо трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение.

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

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

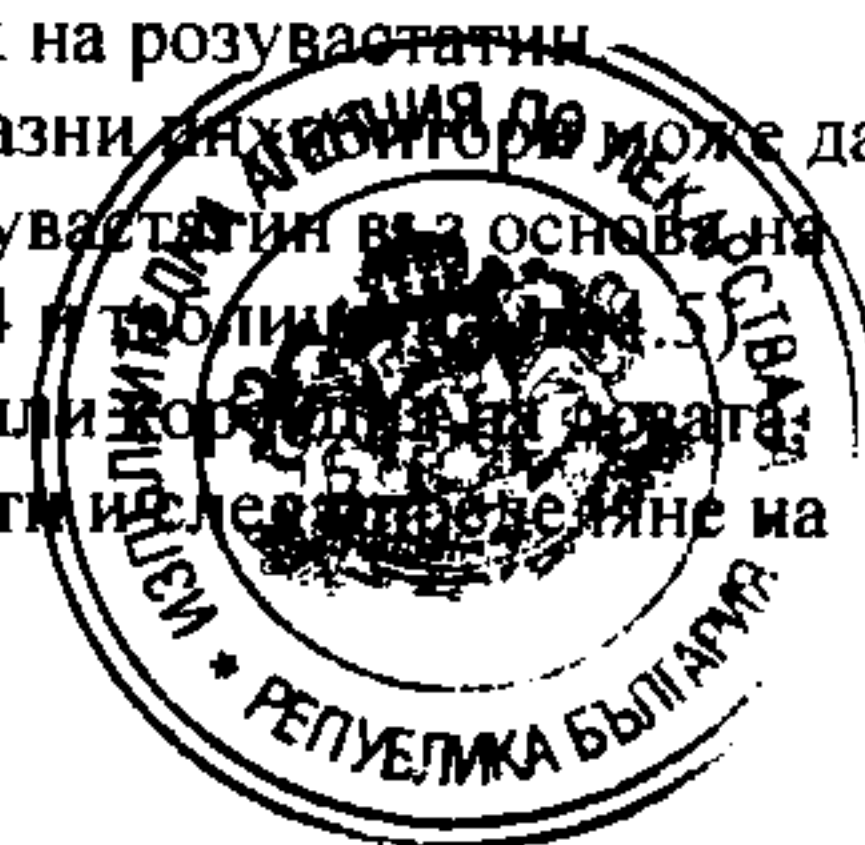
Противопоказания

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 таблица 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 преценяване 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.

Даптомицин: Рискът от миопатия и/или рабдомиолиза може да се повиши при едновременно приложение на HMG-CoA редуктазни инхибитори и даптомицин. Трябва да се обмисли временно спиране на Езехрон Дуо при пациенти, приемащи даптомицин, освен ако ползите от едновременното приложение не превишават риска. Ако едновременното приложение не може да бъде избегнато, нивата на креатинфосфокиназата трябва да се измерват по-често от веднъж седмично и пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за всякакви признаци или симптоми, които биха могли да представляват миопатия (вижте точка 4.4).

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 и 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 понижило скоростта на абсорбция на езетимиб, но не е оказало ефект върху бионаличността на езетимиб. Това понижаване 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.

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



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 Таблица 1): 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 е наблюдавано, 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 Езехрон Дуо се повиши над 20 mg.

Таблица 1. 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*
Повишаване на AUC на розувастатин 2 пъти или повече от 2 пъти		
Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 mg-100 mg-100 mg) + Воксилапревир (100 mg) веднъж дневно в продължение на 15 дни	10 mg единична доза	7,4 пъти ↑
Циклоспорин 75 mg два пъти дневно до 200 mg два пъти дневно, 6 месеца	10 mg веднъж дневно, 10 дни	7,1 пъти ↑
Даролутамид 600 mg два пъти дневно, 5 дни	5 mg, единична доза	5,2 пъти ↑
Регорафениб 160 mg веднъж дневно, 14 дни	5 mg, единична доза	3,8 пъти ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно, 8 дни	10 mg, единична доза	3,1 пъти ↑
Роксадустат 200 mg през ден	10 mg, еднократна доза	2,9- пъти ↑
Велпатасвир 100 mg веднъж дневно	10 mg, единична доза	2,7 пъти ↑
Омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно/дасабувир 400 mg два пъти дневно, 14 дни	5 mg, единична доза	2,6 пъти ↑
Терифлуномид	Не е налична	2,5- пъти ↑
Гразопревир 200 mg/елбасвир 50 mg веднъж дневно, 11 дни	10 mg, единична доза	2,3 пъти ↑



Глекапревир 400 mg/пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	5 mg веднъж дневно, 7 дни	2,2 пъти ↑
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 17 дни	20 mg веднъж дневно, 7 дни	2,1 пъти ↑
Капматиниб 400 mg 2 пъти дневно	10 mg, еднократна доза	2,1- пъти ↑
Клопидогрел 300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg на 24 часа	20 mg, единична доза	2,0 пъти ↑
Фостаматиниб 100 mg 2 пъти дневно	20 mg, еднократна доза	2,0 пъти ↑
Тафамидис 61 mg 2 пъти дневно на 1 и 2 ден, последвано от веднъж дневно на 3 и 9 ден	10 mg, еднократна доза	2,0 пъти ↑
Повишаване на AUC на розувастатин по-малко от 2 пъти		
Фебуксостат 120 mg веднъж дневно	10 mg, еднократна доза	1,9 пъти ↑
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	80 mg, единична доза	1,9 пъти ↑
Елтромбопаг 75 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, единична доза	1,6 пъти ↑
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 7 дни	10 mg веднъж дневно, 7 дни	1,5 пъти ↑
Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg два пъти дневно, 11 дни	10 mg, единична доза	1,4 пъти ↑
Дронедарон 400 mg два пъти дневно	Не е известна	1,4 пъти ↑
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, единична доза	1,4 пъти ↑**
Езетимиб 10 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно, 14 дни	1,2 пъти ↑**
Понижаване на AUC на розувастатин		
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	80 mg, единична доза	20% ↓
Байкалин 50 mg три пъти дневно, 14 дни	20 mg, единична доза	47% ↓
* Данните, посочени като промяна "x пъти", представляват просто съотношение между едновременното приложение и самостоятелното приложение на розувастатин. Данните, посочени като %, представляват процентната разлика спрямо самостоятелното приложение на розувастатин. Увеличението е представено като "↑", липсата на промяна като "↔", намаляването като "↓". ** Проведени са няколко проучвания за взаимодействие с различни дози розувастатин, като таблицата представя най-значимото съотношение AUC (area under curve) = площ под кривата		

Следните лекарствени продукти/комбинации не оказват клинично значим ефект върху AUC на розувастатин при едновременно приложение:

Алеглитазар 0,3 mg, приложен за 7 дни; фенофибрат 67 mg, приложен за 7 дни, три пъти дневно; флуконазол 200 mg, приложен за 11 дни, веднъж дневно; фосампревир 700 mg/ритонавир 100 mg, приложени за 8 дни, два пъти дневно; кетоназол 200 mg, приложен за 7 дни, два пъти дневно; рифампин 450 mg, приложен за 7 дни, веднъж дневно; силимарин 140 mg, приложен за 7 дни, три пъти дневно.

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:

От публикуваните доклади има ограничена информация, че розувастатин е наличен в човешката кърма. Розувастатин се екскретира в кърмата на плъхове. Поради механизма на действие, съществува потенциален риск от нежелани реакции при новородените. Розувастатин е противопоказан по време на кърмене.

Езетимиб:

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

Фертилитет

Езетимиб:

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).

Розувастатин:

Няма познати ефекти върху фертилността след употреба на розувастатин.

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 135 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 при 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, обрив, уртикария
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 , миастения гравис
Нарушения на очите					очна миастения
Съдови нарушения		горещи вълни ³ ; хипертония ³			
Респираторни, гърдни медиастинал-ни нарушения		кашлица ³			



Стомашно-чревни нарушения	констипация ² , гадене ² , болка в корема ^{2,3} , диария ³ , метеоризъм ³	диспепсия ³ , гастроезофагеална рефлуксна болест ³ ; гадене ³ , сухота в устата ⁴ ; гастрит ⁴	панкреатит ²		
Хепатобилиарни нарушения			повишени чернодробни трансаминази ²	жълтеница ² , хепатит ²	холелитиаза ⁵ ; холецистит ⁵
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		пруритус ^{2,4} , обрив ^{2,4} , уртикария ^{2,4}			синдром на Стивънс-Джонсън ² , еритема мултиформе ⁵ , лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
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).

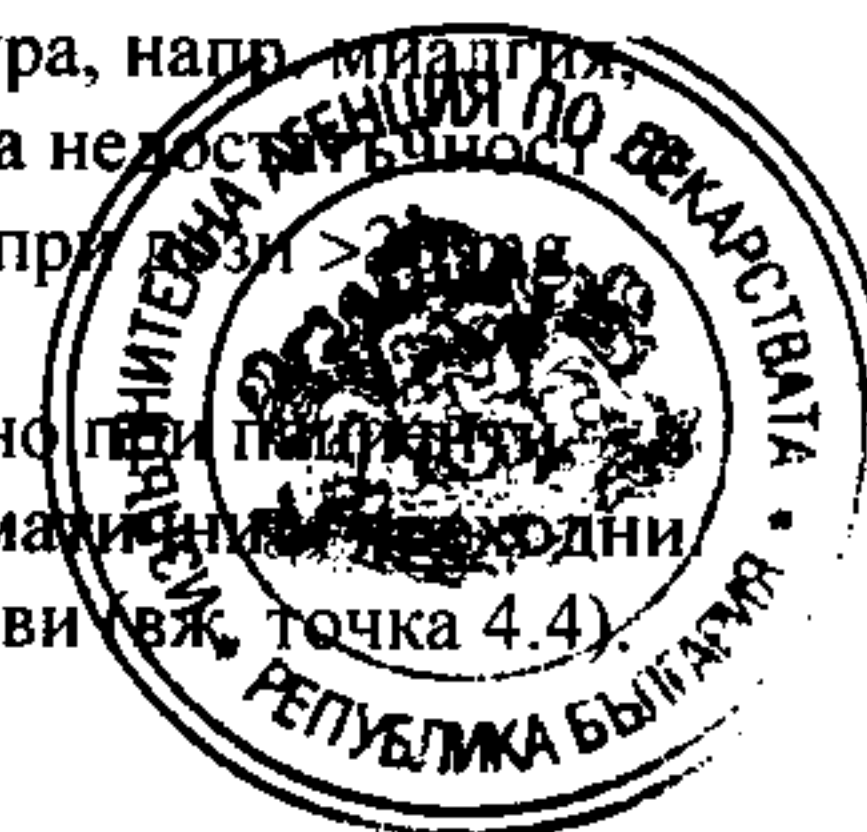
Както и при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, честотата на нежеланите лекарствени реакции зависи от дозата.

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. мигалгия, миопатия (включително миозит) и рядко рабдомиолиза с и без остра бъбречна недостатъчност 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 самоизходни. 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: средства, регулиращи липидите, комбинации от различни вещества, регулиращи липидите, 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 станולי). 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 съотношенията LDL-холестерол/HDL-холестерол, общ холестерол/HDL-холестерол и ApoB/ApoA-I.



Таблица 2. 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 розуастатин-езетимиб

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/езетимиб ефикасно намалява риска от сърдечно-съдови събития при пациенти с коронарно сърдечно заболяване и остър коронарен синдром в анамнеза.

Клинична ефикасност и безопасност

Розуастатин

Розуастатин е ефективен при възрастни с хиперхолестеролемия, със или без хипертриглицеридемия, независимо от раса, пол или възраст и при специални популации като диабетици или пациенти с фамилна хиперхолестеролемия.

От обобщени данни от фаза III, розуастатин е показал, че е ефективен при лечението на повечето пациенти с хиперхолестеролемия тип IIa и IIb (средно изходно ниво на LDL-C около 4,8 mmol/l) до целите посочени в насоките на Европейското дружество по атеросклероза (EAS; 1998); около 80% от пациентите, лекувани с 10 mg, достигат целите на EAS за нива на LDL-C (<3 mmol/l).

В голямо проучване на 435 пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия е прилаган розуастатин от 20 mg до 80 mg в схема с активно титриране. Всички дози показват благоприятен ефект върху липидните параметри и лечението за постигане на поставените цели. След титриране до дневна доза от 40 mg (12 седмици лечение), LDL-C се понижава с 53%. Тридесет и три процента (33%) от пациентите са достигнали указанията на EAS за нива на LDL-C (<3 mmol/l).

В отворено изпитване с активно титриране, 42 пациенти (включително 8 педиатрични пациенти) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия са оценявани за отговора им към розуастатин 20-40 mg. В общата популация средното намаление на LDL-C е било 22%.



В клинични проучвания с ограничен брой пациенти е доказано, че розувастатин има допълнителна ефикасност за понижаване на триглицеридите, когато се използва в комбинация с фенофибрат и за повишаване на нивата на HDL-C, когато се използва в комбинация с ниацин (вж. точка 4.4).

В изпитването Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER), ефектът на розувастатин върху появата на големи атеросклеротични сърдечно-съдови заболявания е оценяван при 17 802 мъже (≥ 50 години) и жени (≥ 60 години).

Участниците в проучването са разпределени на случаен принцип на плацебо ($n=8901$) или розувастатин 20 mg веднъж дневно ($n = 8 901$) и са проследявани за средна продължителност от 2 години.

Концентрацията на LDL-холестерол е намаляла с 45% ($p<0,001$) в групата на розувастатин в сравнение с групата на плацебо.

В post-hoc анализ на високорискова подгрупа от субекти с изходен сбор по скалата на Framingham $>20\%$ (1 558 субекта) е имало значително намаление на комбинираната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, инсулт и миокарден инфаркт ($p=0,028$) при лечение с розувастатин спрямо плацебо. Абсолютното намаление на риска в честотата на събитията на 1000 пациентогодини е 8,8. Общата смъртност е непроменена в тази високорискова група ($p=0,193$). В post-hoc анализ на високорискова подгрупа от субекти (общо 9 302 субекта) с изходен риск по SCORE $\geq 5\%$ (екстраполиран за включване на субекти над 65 години) е имало значително намаление на комбинираната крайна точка от сърдечно-съдова смърт, инсулт и инфаркт на миокарда ($p=0,0003$) при лечение с розувастатин спрямо плацебо. Абсолютното намаление на риска в честотата на събитията е 5,1 на 1 000 пациентогодини. Общата смъртност е непроменена в тази високорискова група ($p=0,076$).

В изпитването JUPITER 6,6% от групата на розувастатин и 6,2% от групата на плацебо, преустановяват приема поради нежелано събитие. Най-честите нежелани реакции, довели до прекратяване на лечението, са били: мигалгия (0,3% розувастатин, 0,2% плацебо), коремна болка (0,03% розувастатин, 0,02% плацебо) и обрив (0,02% розувастатин, 0,03% плацебо). Най-честите нежелани реакции с честота, по-голяма или равна на плацебо, са били инфекция на пикочните пътища (8,7% розувастатин, 8,6% плацебо), назофарингит (7,6% розувастатин, 7,2% плацебо), болки в гърба (7,6% розувастатин, 6,9% плацебо) и мигалгия (7,6% розувастатин, 6,6% плацебо).

Педиатрична популация

В двойно-сляпо, рандомизирано, многоцентрово, плацебо-контролирано, 12-седмично проучване ($n=176$, 97 мъже и 79 жени), последвано от 40-седмична ($n=173$, 96 мъже и 77 жени), отворена фаза на титриране на дозата на розувастатин, пациенти на възраст от 10 до 17 години (стадий II-V по Танер, жените поне 1 година след менархе) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са получавали розувастатин 5, 10 или 20 mg или плацебо дневно в продължение на 12 седмици и след това всички са получавали розувастатин всеки ден в продължение на 40 седмици. При влизане в проучването приблизително 30% от пациентите са били на възраст от 10 до 13 години и приблизително 17%, 18%, 40% и 25% са били съответно в стадий II, III, IV и V по Танер.

LDL-C е намалял с 38,3%, 44,6% и 50,0%, при прием на розувастатин 5, 10 и 20 mg съответно, в сравнение с 0,7% за плацебо.

В края на 40-седмичното, отворено, титриране до достигане на целта, дозиране до максимум 20 mg веднъж дневно, 70 от 173 пациенти (40,5%) са постигнали целта за LDL-C под 2,8 mmol/l.

След 52 седмици на изпитването лечение не е установен ефект върху растежа, телесното тегло, половото съзряване (вж. точка 4.4). Това изпитване ($n=176$), не е планирано така, че да е подходящо за сравняване на редки нежелани лекарствени реакции.

Розувастатин е проучен и в 2-годишно отворено проучване с титриране до достигане на целта при 198 деца с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст от 6 до 17 години (88 мъже и 110 жени).



110 жени, стадий по Танер <II-V). Началната доза за всички пациенти е била 5 mg розувастатин веднъж дневно. При пациентите на възраст от 6 до 9 години (n=64) титрирането е било до максимална доза от 10 mg веднъж дневно, а при пациенти на възраст от 10 до 17 години (n=134) до максимална доза от 20 mg веднъж дневно.

След 24-месечно лечение с розувастатин средното процентно намаление на LS от изходната стойност на LDL-C е било -43% (изходно ниво: 236 mg/dl, месец 24: 133 mg/dl). За всяка възрастова група средното процентно намаление на LS от изходните стойности на LDL-C е било съответно -43% (Изходно ниво: 234 mg/dl, Месец 24: 124 mg/dl), -45% (Изходно ниво: 234 mg/dl, Месец 24: 124 mg/dl) и -35% (Изходно ниво: 241 mg/dl, Месец 24: 153 mg/dl) във възрастовите групи от 6 до <10, от 10 до <14 и от 14 до <18 години.

При приложението на розувастатин 5 mg, 10 mg и 20 mg са постигнати статистически значими средни промени спрямо изходното ниво за следните вторични липидни и липопротеинови показатели: HDL-C, TC, не-HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C, TG/HDL-C, не-HDL C/HDL-C, ApoB, ApoB/ApoA-1. Всяка от тези промени е била в посока на подобрен липиден отговор, поддържан в продължение на 2 години.

Не е установен ефект върху растежа, теглото, ИТМ или половото съзряване след 24 месеца лечение (вж. точка 4.4).

Розувастатин е проучен в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово, кръстосано проучване с 20 mg веднъж дневно спрямо плацебо при 14 деца и юноши (на възраст от 6 до 17 години) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Проучването включва активна 4-седмична начална диетична фаза, по време на която пациентите са лекувани с розувастатин 10 mg, кръстосана фаза, която се състои от 6-седмичен период на лечение с розувастатин 20 mg, предшестван или последван от 6-седмичен период на лечение с плацебо, и 12-седмична поддържаща фаза, по време на която всички пациенти са лекувани с розувастатин 20 mg. Пациентите, които са влезли в проучването на терапия с езетимиб или афереза, са продължили лечението през цялото проучване.

Статистически значимо ($p=0,005$) намаление на LDL-C (22,3%, 85,4 mg/dl или 2,2 mmol/l) е наблюдавано след 6 седмици лечение с розувастатин 20 mg спрямо плацебо. Наблюдавани са статистически значими намаления на общия холестерол (20,1%, $p=0,003$), не-HDL-холестерола (22,9%, $p=0,003$) и ApoB (17,1%, $p=0,024$). Наблюдавани са също намаления на TG, LDL-C/HDL-C, Total-C/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-1 след 6 седмици лечение с розувастатин 20 mg спрямо плацебо. Намалването на LDL-C след 6 седмици лечение с розувастатин 20 mg последвано от 6 седмици лечение с плацебо е поддържано в продължение на 12 седмици непрекъснатата терапия. Един пациент е имал последващо намаление на LDL-C (8,0%), Total-C (6,7%) и non-HDL-C (7,4%) след 6 седмично лечение с 40 mg след покачващо титриране.

По време на разширено отворено лечение при 9 от тези пациенти с 20 mg розувастатин за период до 90 седмици, понижението на LDL-C е поддържано в диапазона от -12,1% до -21,3%.

При 7-те деца и юноши (на възраст от 8 до 17 години) от отвореното проучване с активно титриране с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (вижте по-горе), процентното намаление на LDL-C (21,0%), общия холестерол (19,2%) и не-HDL-C (21,0%) спрямо изходното ниво след 6 седмици лечение с розувастатин 20 mg е било в съответствие с наблюдаваното в гореспоменатото проучване при деца и юноши с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

Езетимиб

Първична хиперхолестеролемия

В двойно-сляпо, плацебо-контролирано, 8-седмично проучване, 769 пациенти с първична хиперхолестеролемия, които вече са получавали монотерапия със статин и не са достигнали целевата стойност за LDL-C на Националната програма за обучение по холестерол (NCEP) (2,6 до 4,1 mmol/l или 160 до 320 mg/dl), в зависимост от изходните характеристики) са рандомизирани да получат езетимиб 10 mg, или плацебо в допълнение към техните продължаваща терапия със статини.



Сред пациентите, лекувани със статини, които не са достигнали целта на LDL-C на изходно ниво (~82%), значително повече пациенти, рандомизирани на езетимиб, са постигнали целта си на LDL-C в крайната точка на проучването в сравнение с пациентите, рандомизирани на плацебо, съответно 72% и 19%. Съответните намаления на LDL-C са значително различни (съответно 25% и 4% за езетимиб спрямо плацебо). В допълнение, езетимиб, добавен към текущата терапия със статини, значително понижава общия C, Apo B, TG и повишава HDL-C в сравнение с плацебо. Езетимиб или плацебо, добавени към терапия със статини, намаляват медианата на C-реактивния протеин съответно с 10% или 0% от изходното ниво.

В две, двойно-слепи, рандомизирани, плацебо-контролирани, 12-седмични проучвания при 1719 пациенти с първична хиперхолестеролемия, езетимиб 10 mg значително понижава общия холестерол (13%), LDL-холестерола (19%), Apo B (14%) и триглицеридите (8%) и повишава HDL-холестерола (3%) в сравнение с плацебо. В допълнение, езетимиб няма ефект върху плазмените концентрации на мастноразтворимите витамини A, D и E, няма ефект върху протромбиновото време и, подобно на други липидо-понижаващи продукти, не нарушава производството на стероиден хормон от надбъбречната жлеза.

В многоцентрово, двойно-сляпо, контролирано клинично проучване (ENHANCE), 720 пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са рандомизирани да получават езетимиб 10 mg в комбинация със симвастатин 80 mg (n = 357) или симвастатин 80 mg самостоятелно (n = 363) в продължение на 2 години. Основната цел на проучването е да се изследва ефектът от комбинираната терапия езетимиб със симвастатин върху дебелината на интима-медия (ДИМ) на каротидната артерия в сравнение с монотерапията със симвастатин. Все още не е доказано въздействието на този маркер върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност. Първичната крайна точка, промяната в средната ДИМ на всичките шест каротидни сегмента, не се различава значително (p = 0,29) между двете групи на лечение, измерено чрез ултразвук в режим В. При прилагането на езетимиб 10 mg в комбинация със симвастатин 80 mg или симвастатин 80 mg самостоятелно, интима-медиялното удебеляване се е увеличило съответно с 0,0111 mm и 0,0058 mm за 2-годишната продължителност на проучването (изходно средно каротидно IMT 0,68 mm и 0,69 mm съответно). Езетимиб 10 mg в комбинация със симвастатин 80 mg понижава LDL-C, общия холестерол, Apo B и TG значително повече от симвастатин 80 mg самостоятелно. Процентното увеличение на HDL-C е подобно за двете групи на лечение. Нежеланите реакции, съобщени за езетимиб 10 mg в комбинация със симвастатин 80 mg, съответстват на неговия профил на безопасност.

Педиатрична популация

В многоцентрово, двойно-сляпо, контролирано проучване, 138 пациенти (59 момчета и 79 момичета), на възраст от 6 до 10 години (средна възраст 8,3 години) с хетерозиготна фамилна или нефамилна хиперхолестеролемия (HeFH) с изходни нива на LDL-C между 3,74 и 9,92 mmol/l, са рандомизирани на езетимиб 10 mg или плацебо за 12 седмици.

На 12-та седмица значително намалява общия холестерол (-21% спрямо 0%), LDL-холестерола (-28% спрямо -1%), Apo-B (-22% спрямо -1%) и не-HDL-C (-26% спрямо 0%) в сравнение с плацебо. Резултатите за двете групи на лечение са сходни за TG и HDL-C (-6% спрямо +8% и +2% спрямо +1%, съответно).

В многоцентрово, двойно-сляпо, контролирано проучване, 142 момчета (стадий II по Танер и повисок) и 106 постменархални момичета на възраст от 10 до 17 години (средна възраст 14,2 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия с изходни нива на LDL-C между 4,1 и 10,4 mmol/l са рандомизирани или на езетимиб 10 mg, приложен едновременно със симвастатин (10, 20 или 40 mg), или със симвастатин (10, 20 или 40 mg) самостоятелно за 6 седмици, езетимиб приложен едновременно със симвастатин 40 mg или 40 mg симвастатин самостоятелно за следващите 27 седмици. В отворената фаза след това едновременно са прилагани езетимиб и симвастатин (10, 20 mg или 40 mg) за 20 седмици.

На седмица 6 езетимиб, прилаган едновременно със симвастатин (всички дози), намалява общия холестерол (38% срещу 26%), LDL-холестерола (49% спрямо 34% срещу 27%) и не-HDL-холестерола (47% спрямо 33%) в сравнение със симвастатин (всички дози).



самостоятелно. Резултатите за двете групи на лечение са сходни за TG и HDL-C (-17% срещу -12% и +7% срещу +6%, съответно). На седмица 33 резултатите са в съответствие с тези на седмица 6 и значително повече пациенти, получаващи езетимиб и 40 mg симвастатин (62%), са постигнали идеалната цел на NCEP AAP ($< 2,8 \text{ mmol/l}$ [110 mg/dl]) за LDL-C в сравнение с тези, получаващи 40 mg симвастатин (25%). На седмица 53, края на отвореното разширение, ефектите върху параметрите на липидите се запазват.

Безопасността и ефикасността на езетимиб, прилаган едновременно с дози симвастатин над 40 mg дневно, не са проучвани при педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години. Безопасността и ефикасността на езетимиб, прилаган едновременно със симвастатин, не са проучвани при педиатрични пациенти на възраст < 10 години.

Дългосрочната ефикасност на лечението с Ezetimibe при пациенти под 17-годишна възраст за намаляване на заболяемостта и смъртността в зряла възраст не е проучена.

Профилактика на сърдечно-съдови събития

The IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) е многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, с активна контрола проучване на 18 144 пациенти, включени в рамките на 10 дни след хоспитализация поради остър коронарен синдром (ОКС; или остър инфаркт на миокарда [ИМ], или нестабилна стенокардия [НС]). Пациентите са били с LDL-C $\leq 125 \text{ mg/dl}$ ($\leq 3,2 \text{ mmol/l}$) по време на появата на ОКС, ако не са приемали липидо-понижаваща терапия, или $\leq 100 \text{ mg/dl}$ ($\leq 2,6 \text{ mmol/l}$), ако са получавали липидо-понижаваща терапия. Всички пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или езетимиб/ симвастатин 10/40 mg ($n = 9\,067$) или симвастатин 40 mg ($n = 9\,077$) самостоятелно и са проследени за средно 6,0 години.

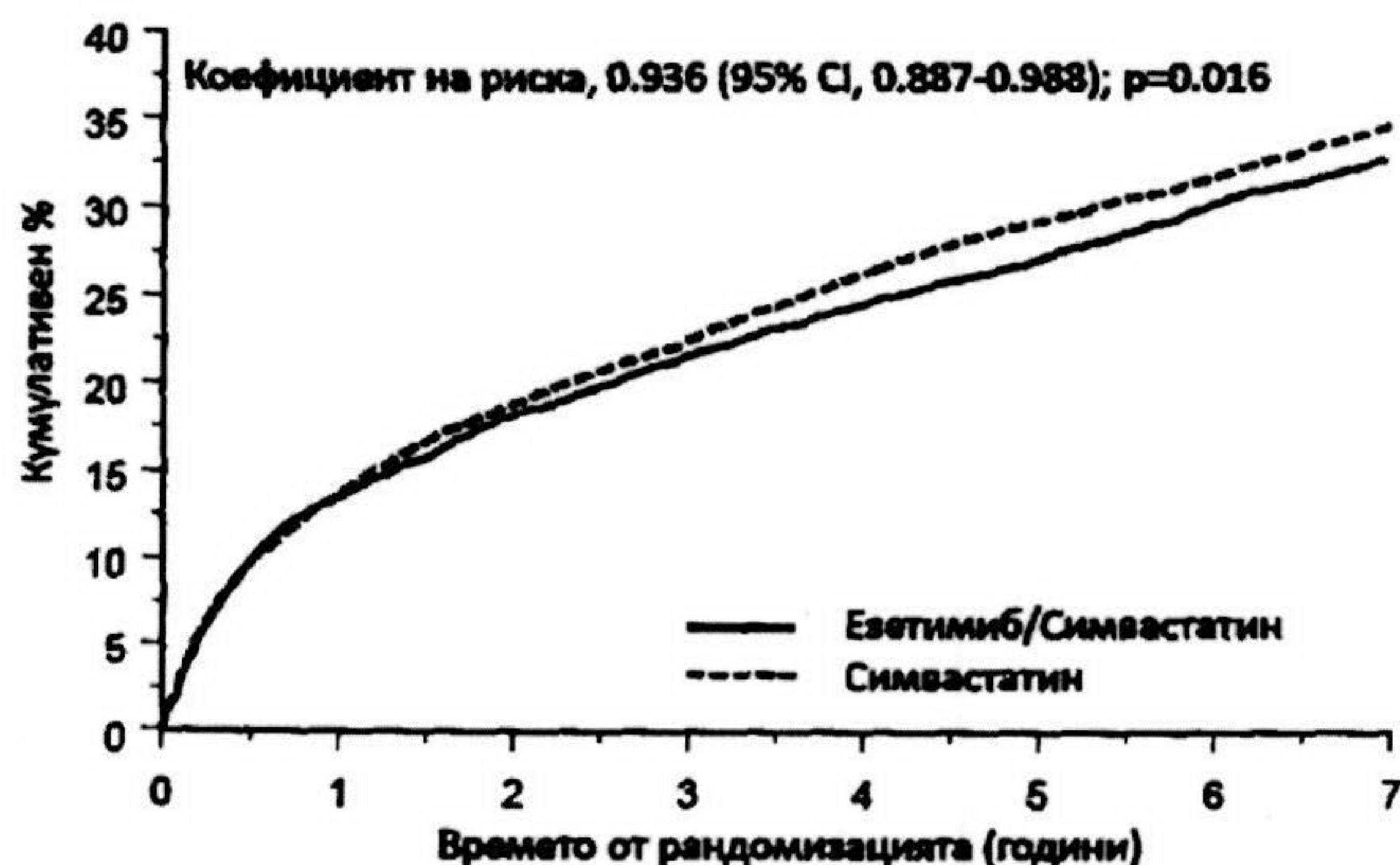
Средната възраст на пациентите е 63,6 години; 76% са мъже, 84% са от европейската раса и 27% са диабетици. Средната стойност на LDL-C по време на определящото проучването събитие е 80 mg/dl ($2,1 \text{ mmol/l}$) за тези на липидо-понижаваща терапия ($n = 6\,390$) и 101 mg/dl ($2,6 \text{ mmol/l}$) за тези, които са без предишестваща липидо-понижаваща терапия ($n = 11\,594$). Преди хоспитализацията за определяна на ОКС, 34% от пациентите са били на терапия със статини. На първата година средната стойност на LDL-C при пациенти, продължаващи лечението, е 53,2 mg/dl ($1,4 \text{ mmol/l}$) за групата на езетимиб/ симвастатин и 69,9 mg/dl ($1,8 \text{ mmol/l}$) за групата на монотерапия със симвастатин. Стойностите на липидите са от пациенти, които са останали на проучваната терапия.

Първичната крайна точка е съставна от сърдечно-съдова смърт, големи коронарни събития (ГКС; дефинирани като нефатален инфаркт на миокарда, документирана нестабилна стенокардия, изискваща хоспитализация, или всяка коронарна реваскуларизационна процедура, настъпила най-малко 30 дни след назначеното рандомизирано лечение) и нефатален инсулт. Проучването показва, че лечението с езетимиб, добавено към симвастатин, осигурява нарастваща полза при понижаване на първичната съставна крайна точка на сърдечно-съдова смърт, ГКС и нефатален инсулт в сравнение със симвастатин самостоятелно (намаляване на относителния риск от 6,4%, $p = 0,016$). Първичната крайна точка е настъпила при 2 572 от 9 067 пациенти (7-годишна честота на Kaplan-Meier [KM] 32,72%) в групата на езетимиб /симвастатин и 2 742 от 9 077 пациенти (7-годишна честота на KM 34,67%) в групата на монотерапия със симвастатин. (Вижте Фигура 1 и Таблица 3.) Тази нарастваща полза се очаква да бъде сходна с едновременното прилагане на други статини, за които е доказано, че са ефективни за намаляване на риска от сърдечно-съдови инциденти. Общата смъртност е непроменена в тази високорискова група (вижте таблица 3).

Има цялостна полза за всички видове инсулт; въпреки че има малко незначително увеличение на хеморагичния инсулт в групата на езетимиб/симвастатин в сравнение с групата на монотерапия със симвастатин (вж. Таблица 3). Рискът от хеморагичен инсулт за езетимиб, приложен едновременно със статини с по-висока потентност, в проучвания за дългосрочни резултати не е оценяван. Ефектът от лечението с езетимиб/ симвастатин като цяло е в съответствие с общите резултати в много подгрупи, включително пол, възраст, раса, анамнеза за захарен диабет, изходни стойности на липидите, предшестваща терапия със статини, 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								
Езетимиб/Симвастатин	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Симвастатин	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Таблица 3

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

Резултат	Езетимиб/симвастатин 10/40 mg ^a (n=9 067)		Симвастатин 40 mg ^b (n=9 077)		Коефициент на риска (95% CI)	Р-стойност
	n	К-М % ^a	n	К-М % ^b		
Първична съставна крайна точка за ефикасност						
(Сърдечно-съдова смърт, големи коронарни събития и нефатален инсулт)	2 572	32,72%	2 742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Вторична съставна крайна точка за ефикасност						
смърт от коронарно сърдечно заболяване (КСЗ), нефатален МИ, спешна коронарна реваскуларизация след 30 дни	1 322	17,52%	1 448	18,88%	0,912 (0,847; 0,983)	0,016
Големи сърдечно-съдови събития, нефатален инсулт, смърт (всички причини)	3 089	38,65%	3 246	40,25%	0,948 (0,903; 0,996)	0,035
Сърдечно-съдова смърт, нефатален МИ, нестабилна стенокардия изискваща хоспитализация, всяка коронарна реваскуларизация, нефатален инсулт	2 716	34,49%	2 869	36,20%	0,945 (0,897; 0,996)	0,035
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

Голямо коронарно събитие:						
Нефатален МИ	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	1 690	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
Всички МИ (фатални и нефатални)	977	13,13%	1 118	14,82%	0,872 (0,800; 0,950)	0,002
Всички инсулти (фатални и нефатални)	296	4,16%	345	4,77%	0,857 (0,734; 1,001)	0,052
Нехеморагичен инсулт ^г	242	3,48%	305	4,23%	0,793 (0,670; 0,939)	0,007
Хеморагичен инсулт	59	0,77%	43	0,59%	1,377 (0,930; 2,040)	0,110
Смърт поради всички причини	1 215	15,36%	1 231	15,28%	0,989 (0,914; 1,070)	0,782

^а 6% са с титриране на дозата до езетимиб/симвастатин 10/80 mg.

^б 27% са с титриране на дозата до симвастатин 80 mg.

^в Оценка по Каплан-Майер за 7 години.

^г включва исхемичен инсулт или инсулт от неопределен тип.

Предотвратяване на големи съдови събития при хронично бъбречно заболяване (ХБЗ)

Проведено е многонационално, рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно-сляпо проучване, (SHARP - Проучване за защита на сърцето и бъбреците) при 9438 пациенти с хронично бъбречно заболяване, една трета от които са били на диализа в началото. Общо 4 650 пациенти са разпределени на комбинация с фиксирана доза от езетимиб 10 mg със симвастатин 20 mg и 4 620 на плацебо и са проследени за средно 4,9 години. Пациентите са на средна възраст 62 години и 63% са мъже, 72% са от европейската раса, 23% диабетици, а за тези, които не са на диализа, средната изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) е 26,5 ml/min/1,73 m². Няма критерии за начални стойности на липидите. Средният LDL-C на изходно ниво е 108 mg/dl. След една година, LDL-C е намален с 26% спрямо плацебо от симвастатин 20 mg самостоятелно и 38% от езетимиб 10 mg, комбиниран със симвастатин 20 mg, включително при пациенти, които вече не приемат изследваното лекарство.

В протокола на проучването SHARP първично сравнение е анализ на намерението за лечение на „големи съдови събития“ (ГСС; дефинирани като нефатален МИ или сърдечна смърт, инсулт или каквато и да е реваскуларизационна процедура) само при пациентите, първоначално рандомизирани на езетимиб, комбиниран със симвастатин (n = 4 193) или плацебо (n = 4 191). Вторичните анализи са на пълната кохорта, рандомизирана (в началото на проучването или на година 1) за езетимиб, комбиниран със симвастатин (n = 4 650) или плацебо (n = 4 620), както и на отделните събития.

Анализът на първичната крайна точка показва, че езетимиб, комбиниран със симвастатин, значително намалява риска от големи съдови инциденти (749 пациенти със събития в групата на плацебо срещу 639 в групата на езетимиб, комбиниран със симвастатин) с намаление на относителния риск от 16% (p = 0,001).

Независимо от това, дизайнът на това проучване не позволява оценка на приноса на монокомпонентния езетимиб към ефикасността за значително намаляване на риска от големи съдови събития при пациенти с ХБЗ.

Индивидуалните компоненти на големите съдови събития при всички рандомизирани пациенти са представени в таблица 4. Езетимиб, комбиниран със симвастатин, значимо намалява риска от инсулт и реваскуларизация, в сравнение с плацебо и незначимо намалява риска от нефатален МИ и сърдечна смърт.



Таблица 4

Големи съдови събития по терапевтична група при всички рандомизирани пациенти в SHARP^a

Резултат	Езетимиб 10 mg комбиниран със симвастатин 20 mg (n = 4 650)	Плацебо (n = 4 620)	Коефициент на риска (95% CI)	P- стойност
Големи съдови събития	701 (15,1%)	814 (17,6%)	0,85 (0,77-0,94)	0,001
Нефатален МИ	134 (2,9%)	159 (3,4%)	0,84 (0,66-1,05)	0,12
Сърдечна смърт	253 (5,4%)	272 (5,9%)	0,93 (0,78-1,10)	0,38
Всеки инсулт	171 (3,7%)	210 (4,5%)	0,81 (0,66-0,99)	0,038
Нехеморагичен инсулт	131 (2,8%)	174 (3,8%)	0,75 (0,60-0,94)	0,011
Хеморагичен инсулт	45 (1,0%)	37 (0,8%)	1,21 (0,78-1,86)	0,40
Каквато и да е реваскуларизация	284 (6,1%)	352 (7,6%)	0,79 (0,68-0,93)	0,004
Големи атеросклеротични събития ^б	526 (11,3%)	619 (13,4%)	0,83 (0,74-0,94)	0,002

^a Анализ на намерение за лечение на всички пациенти включени в SHARP, рандомизирани на езетимиб, комбиниран със симвастатин или плацебо, на изходно ниво, или на година 1

^б Големи атеросклеротични събития: дефинирани като комбинация от нефатален миокарден инфаркт, коронарна смърт, нехеморагичен инсулт или каквато и да е реваскуларизация

Розувастатин + Езетимиб

Първична хиперхолестеролемия

В 6-седмично, рандомизирано, двойно сляпо, паралелно групово, клинично изпитване е оценена безопасността и ефикасността на добавяне на езетимиб (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 езетимиб 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). Езетимиб плюс 5 mg розувастатин понижава LDL-холестерола повече отколкото го понижава розувастатин в доза 10 mg (разлика 12,3%, p < 0,001), а езетимиб 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 езетимиб, при пациенти с висок риск от коронарна болест на сърцето (n=469). Значително повече пациенти, които са приемали розувастатин/езетимиб, 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 езетимиб, 20 mg розувастатин плюс 10 mg езетимиб, 40 mg симвастатин / 10 mg езетимиб, 80 mg симвастатин / 10 mg езетимиб). Понижаването спрямо изходното ниво с комбинациите на ниска доза розувастатин/езетимиб е било 39-7% значимо по-голямо в сравнение с комбинациите на ниска доза симвастатин/езетимиб (18,05%).



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 езетимиб, 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 езетимиб

Едновременната употреба на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб води до 1,2-кратно увеличение на AUC на розувастатин при пациенти с хиперхолестеролемия. Не могат да бъдат изключени фармакодинамични взаимодействия между розувастатин и езетимиб 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-десметиловият метаболит е приблизително 50% по-малко активен в сравнение с розувастатин, докато лактонната 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 увеличаване на AUC и C_{max} при индивиди от азиатската раса (японци, китайци, филипинци, вьетнамци, 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-десметиловия метаболит. Лицата с тежко увреждане ($CrCl < 30 \text{ ml/min}$) са имали 3-кратно увеличение на плазмените концентрации и 9-кратно увеличение на концентрациите на N-десметиловия 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 c.421AA са свързани с по-висока експозиция на розувастатин (AUC) в сравнение с генотиповете SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.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 елиминират бавно от плазмата с доказателства за значителен ентерохепатален кръговорот. Полуживотът на езетимиб и езетимиб-глюкуронид е приблизително 22 часа.



Елиминиране: След перорално приложение на ^{14}C -ezetимиб (20 mg) на хора, приблизително 93% от общата радиоактивност в плазмата се дължи на общия ezetimиб. 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 ezetimиб 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 ezetimиб. Поради това не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст. Плазмените концентрации на общия ezetimиб 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 ezetimиб. Поради това не се налага корекция на дозата въз основа на пола.

Бъбречна недостатъчност: След еднократна доза 10 mg ezetimиб при пациенти с тежко бъбречно заболяване ($n=8$; среден $\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$), средната AUC за общия ezetimиб 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 ezetimиб.

Чернодробна недостатъчност: След еднократна доза 10 mg ezetimиб при пациенти с лека чернодробна недостатъчност (5 или 6 по скалата на Child Pugh), средната AUC за общия ezetimиб е увеличена 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 ezetimиб 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 ezetimиб 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 ezetimиб 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 ezetimиб 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 ezetimиб, прилаган самостоятелно или едновременно със статини, не е проявил генотоксичен потенциал. Дългосрочните изследвания за канцерогенност на ezetimиб са били отрицателни.

Едновременното приложение на ezetimиб и статини не е било тератогенно при плъхове. При бременни зайци са наблюдавани малък брой случаи на скелетни деформации (сливащи се ребрата 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 канцерогенен 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 многократни дози 1 000 mg/kg дневно. Едновременно 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 (PA/AL/PVC // A1).
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.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2025

