

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Код ВАР №	2024 0252/53/54/55
Регистрация №	68116-9
ВВ/МА/МВ	12-03-2025
Забележка №	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Толизано 10 mg/10 mg филмирани таблетки
Tolyzано 10 mg/10 mg film-coated tablets

Толизано 10 mg/20 mg филмирани таблетки
Tolyzано 10 mg/20 mg film-coated tablets

Толизано 10 mg/40 mg филмирани таблетки
Tolyzано 10 mg/40 mg film-coated tablets

Толизано 10 mg/80 mg филмирани таблетки
Tolyzано 10 mg/80 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Толизано 10 mg/10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg езетимиб (ezetimibe) и 10 mg аторвастатин (atorvastatin) (като аторвастатин калциев трихидрат).

Толизано 10 mg/20 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg езетимиб (ezetimibe) и 20 mg аторвастатин (atorvastatin) (като аторвастатин калциев трихидрат).

Толизано 10 mg/40 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg езетимиб (ezetimibe) и 40 mg аторвастатин (atorvastatin) (като аторвастатин калциев трихидрат).

Толизано 10 mg/80 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg езетимиб (ezetimibe) и 80 mg аторвастатин (atorvastatin) (като аторвастатин калциев трихидрат).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка Толизано 10 mg/10 mg съдържа 2,74 mg лактоза.

Всяка филмирана таблетка Толизано 10 mg/20 mg съдържа 3,76 mg лактоза.

Всяка филмирана таблетка Толизано 10 mg/40 mg съдържа 5,81 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка



Толизано 10 mg/10 mg филмирани таблетки

Бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с диаметър приблизително 8,1 mm.

Толизано 10 mg/20 mg филмирани таблетки

Бели, елипсовидни, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с размери приблизително 11,6 x 7,1 mm.

Толизано 10 mg/40 mg филмирани таблетки

Бели, с форма на капсула, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с размери приблизително 16,1 x 6,1 mm.

Толизано 10 mg/80 mg филмирани таблетки

Жълти, продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с размери приблизително 19,1 x 7,6 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Превенция на сърдечно-съдови инциденти

Толизано е предназначен за намаляване на риска от сърдечно-съдови събития (вижте точка 5.1) при пациенти с коронарна болест на сърцето (КБС) и анамнеза за остър коронарен синдром (ОКС), независимо дали вече са били третирани със статини.

Хиперхолестеролемия

Толизано е предназначен като допълнителна терапия към хранителен режим за приложение от пълнолетни пациенти с първична (хетерозиготна фамилна и нефамилна) хиперхолестеролемия или смесена хиперлипидемия, когато е подходящо да се използва комбиниран продукт.

- пациенти, при които не е постигнат подходящ контрол единствено чрез статин;
- пациенти, които вече са лекувани със статин и езетимиб.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (HoFH)

Толизано е предназначен като допълнителна терапия към хранителен режим за приложение от пълнолетни пациенти с HoFH. Пациентите може също така да получават допълнителни лечения (напр. афереза на липопротеини с ниска плътност [LDL]).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Пациентът трябва да е на подходяща диета за намаляване на липидите и трябва да продължи да бъде на тази диета по време на лечението с Толизано.

Дозовият диапазон на Толизано е от 10/10 mg дневно до 10/80 mg дневно. Обичайната доза е 10/40 mg веднъж дневно. Нивото на липопротеинов холестерол с ниска плътност (LDL) и на пациента рисковият му статус от коронарна болест на сърцето и реакцията към настояща терапия за



понижаване на холестерола трябва да бъдат взети под внимание, когато се започва терапия или се регулира дозата.

Дозата Толизано трябва да се определя индивидуално на база на известната ефикасност на различните дозови форми на Толизано (вижте точка 5.1, Таблица 4) и отговорът към настоящата терапия за понижаване на холестерола. Регулирането на дозата трябва да се извършва през интервали от 4 или повече седмици.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Дозата Толизано при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е 10/10 до 10/80 mg дневно. Толизано може да се използва като допълнение към други лечения за понижаване на липидите (напр. LDL афереза) при тези пациенти или в случаите, когато няма достъп до такива лечения.

Съвместно приложение с други лекарства

Приема на дозата Толизано трябва да стане или ≥ 2 часа преди, или ≥ 4 часа след приложението на секвестрант на жлъчни киселини.

При пациенти, които приемат антивирусните средства елбасвир/гразопревир за лечение на хепатит С съвместно с Толизано, дозата Толизано не трябва да надвишава 10/20 mg дневно (вижте точки 4.4 и 4.5).

Старческа възраст

Няма нужда от корекции на дозата при по-възрастни пациенти (вижте точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Толизано при деца не са установени (вижте точка 5.2). Липсват данни.

Чернодробно увреждане

Толизано трябва да се използва внимателно при пациенти с чернодробни увреждания (вижте точки 4.4 и 5.2). Толизано е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вижте точка 4.3).

Бъбречно увреждане

Няма нужда от корекции на дозата при пациенти с бъбречни увреждания (вижте точка 5.2).

Начин на приложение

Толизано е предназначен за перорално приложение. Толизано може да се прилага под формата на единична доза по всяко време на деня, със или без храна.

4.3 Противопоказания

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

Лечението с Толизано е противопоказано по време на бременност, при кърмене и при жени с детероден потенциал, които не използват подходящи контрацептивни средства (вижте точка 4.5).



Толизано е противопоказан при пациенти, които имат активно чернодробно заболяване или необясними постоянни повишения на серумните трансаминази, които надвишават 3 пъти горната граница на нормата (ULN).

Толизано е противопоказан при пациенти, лекувани с антивирусните средства глекапревир/пибрентасвир за лечение на хепатит С.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миопатия/рабдомиолиза

При употребата след пускане на пазара на езетимиб има съобщени случаи на миопатия и рабдомиолиза. Повечето пациенти, които са развили рабдомиолиза, са приемали статин заедно с езетимиб. Въпреки това, много рядко се съобщава за рабдомиолиза при монотерапия с езетимиб и много рядко при добавянето на езетимиб към други лекарства, за които е известно, че са свързани с повишен риск от рабдомиолиза.

Толизано съдържа аторвастатин. Аторвастатинът, подобно на други HMG-CoA редуктазни инхибитори, може в редки случаи да повлияе на скелетните мускули и да доведе до миалгия, миозит и миопатия, които може да прогресират до рабдомиолиза – потенциално животозастрашаващо състояние, което се характеризира със значително повишени нива на креатин фосфокиназа (СРК) (> 10 пъти горната граница на нормалното), миоглобинемия и миоглобинурия, които може да доведат до бъбречна недостатъчност.

Преди лечението

Толизано трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с предразполагащи към рабдомиолиза фактори. Нивото на СРК трябва да се измери преди началото на лечението в следните случаи:

- бъбречно увреждане;
- хипотиреоидизъм;
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания;
- предишна анамнеза за мускулна токсичност със статин или фибрат;
- предишна анамнеза за чернодробно заболяване и/или в случаите, когато се употребяват значителни количества алкохол;
- при пациенти в старческа възраст (> 70 години) необходимостта от такова измерване трябва да бъде взета под внимание според наличието на други предразполагащи към рабдомиолиза фактори;
- ситуации, при които може да се стигне до повишение на плазмените нива, например взаимодействия (вижте точка 4.5) и специални популации, в т.ч. генетични подпопулации (вижте точка 5.2).

В такива случаи рискът от лечението трябва да се обмисли във връзка с възможната полза, като се препоръчва клинично наблюдение.

Ако изходните стойности на СРК са съществено повишени (> 5 пъти горната граница на нормалното), лечението не трябва да се започва.

Измерване на креатин фосфокиназата

Креатин фосфокиназата (СРК) не трябва да се измерва след натоварващи упражнения или при наличие на каквато и да е правдоподобна алтернативна причина за повишението на СРК, тъй като това затруднява тълкуването на стойностите. Ако изходните стойности на СРК са значително



повишени (> 5 пъти горната граница на нормалното), нивата трябва да се измерят повторно в рамките на 5 до 7 дни по-късно, за потвърждение на получените резултати.

По време на лечението

- Пациентите трябва да бъдат уведомени, че е необходимо незабавно да съобщават за мускулна болка, крампи или слабост, особено ако са съпътствани от общо неразположение или висока температура или ако засягащите мускули признаци и симптоми продължат след спиране на приема на Толизано.
- Ако възникнат такива симптоми, докато пациентът е на лечение с Толизано, нивата на СРК трябва да бъдат измерени. Ако се установи, че тези нива са съществено повишени (> 5 пъти горната граница на нормалното), лечението трябва да се преустанови. Ако мускулните симптоми са тежки и водят до ежедневен дискомфорт, дори ако нивата на СРК са повишени до ≤ 5 пъти горната граница на нормалното, трябва да се обмисли преустановяване на лечението.
- Ако симптомите отшумят и нивата на СРК се върнат до нормалното, тогава може да се обмисли повторно започване на Толизано или прием на друг съдържащ статини продукт при най-ниската доза и пряко наблюдение.
- Приемът на Толизано трябва да се преустанови, ако възникне клинично значимо повишение на нивата на СРК (> 10 пъти горната границата на нормалното) или се диагностицира или заподозре рабдомиолиза.
- Има много редки съобщения за имунно-медирана некротизираща миопатия (IMNM) по време на лечението с някои статини или след това. IMNM се характеризира клинично с персистираща проксимална мускулна слабост и повишена серумна креатин киназа, които продължават въпреки преустановяването на лечението със статини.

Поради съдържания в Толизано компонент аторвастатин, рискът от рабдомиолиза се повишава, когато Толизано се прилага съвместно с определени лекарствени продукти, които може да увеличат плазмената концентрация на аторвастатин, например: мощни инхибитори на CYP3A4 или транспортни протеини (като циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делагирдин, стирипентол, кетоназол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и ХИВ протеазни инхибитори, вкл. ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и др). Рискът от миопатия също може да се повиши при едновременно използване на гемфиброзил и други деривати на фибриновата киселина, антивирусни средства за лечение на хепатит С (HCV) (напр. боцепревир, телапревир, елбасвир/гразопревир), еритромицин или ниагин. Ако е възможно, вместо тези лекарствени продукти трябва да се обмислят алтернативни терапии (такива без взаимодействие) (вижте точка 4.8).

В случай, при които съвместното приложение на тези лекарствени продукти с Толизано е необходимо, ползите и рисковете от едновременното лечение трябва да се обмислят изключително внимателно. Когато пациентите приемат лекарствени продукти, които повишават плазмената концентрация на аторвастатин, се препоръчва да се използва по-ниска максимална доза Толизано. В допълнение, в случай че се приемат мощни инхибитори на CYP3A4, трябва да се обмисли използването на по-ниска начална доза Толизано, като също така се препоръчва подходящо клинично наблюдение на такива пациенти (вижте точка 4.5).

Аторвастатин не трябва да се приема едновременно с фузидова киселина за системно приложение или в рамките на 7 дни от спиране на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които използването на фузидова киселина за системно приложение се счита за съществено важно, на лечението със статини трябва да се преустанови за срока на лечението с фузидова киселина. На съобщения за рабдомиолиза (включително няколко фатални случая) при пациенти, които получават комбинации от фузидова киселина и статини (вижте точка 4.5). Пациентите трябва да



бъдат посъветвани незабавно да потърсят медицинска помощ, ако изпитат каквито и да било симптоми на мускулна слабост, болка или болезненост.

Лечението със статин може да се възстанови седем дни след последната доза фузидова киселина.

При изключителни случаи, в които е необходима продължителна употреба на фузидова киселина, напр. за лечението на тежки инфекции, необходимостта от съвместно приложение на Толизано с фузидова киселина трябва да се разглежда само на индивидуална база и под стриктно лекарско наблюдение.

Даптомицин

Съобщавани са случаи на миопатия и/или рабдомиолиза, когато съвместно с даптомицин се прилагат HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. аторвастатин и езетимиб/аторвастатин). Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се изписват HMG-CoA редуктазни инхибитори за съвместно приложение с даптомицин, тъй като всяко от тези средства може да причини миопатия и/или рабдомиолиза, когато се прилага самостоятелно. Трябва да се обмисли временното преустановяване на приема на Толизано при пациенти, които приемат даптомицин, освен ако ползите от съвместното приложение не превишават риска. Прегледайте информацията за предписване на даптомицин, за да получите по-добро разбиране на потенциалните взаимодействия с HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. аторвастатин и езетимиб/аторвастатин), както и за допълнителни указания, свързани с мониторирането (вижте точка 4.5.).

Миастения гравис/очна миастения

В редки случаи е съобщавано, че статините индуцират нова или влошават вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вижте точка 4.8). Приемът на Толизано трябва да се преустанови в случай на влошаване на симптомите. Съобщено е за рецидиви при (повторното) приложение на същия или различен статин.

Чернодробни ензими

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

Трябва да се направят чернодробни функционални тестове, преди започване на лечението, както и периодично след това. На пациентите, които развият каквито и да било признаци или симптоми, предполагащи увреждане на черния дроб трябва да се направят чернодробни функционални тестове. Пациенти, при които се наблюдават повишени нива на трансаминазите, трябва да бъдат внимателно проследени до изчезване на отклонението (отклоненията). В случай, че повишаването на трансаминазите над 3 пъти горната граница на нормалното (ULN), се препоръчва намаляване на дозата или преустановяване на Толизано.

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

Чернодробна недостатъчност

Поради неизвестните ефекти на продължителна експозиция на езетимиб при пациенти с умерена до тежка чернодробна недостатъчност, Толизано не се препоръчва (вижте точка 5.2).

Фибрати



Безопасността и ефикасността на езетимиб, приложен едновременно с фибрати, не са установени; поради това не се препоръчва съвместно приложение на Толизано заедно с фибрати (вижте точка 4.5).

Циклоспорин

Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се започва прием на Толизано при пациенти, които вече приемат циклоспорин. Концентрациите на циклоспорин трябва да се следят при пациенти, които вземат Толизано и циклоспорин (вижте точка 4.5).

Антикоагуланти

Ако Толизано бъде добавен към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, международното нормализирано съотношение (INR) трябва да бъде контролирано по подходящ начин (вижте точка 4.5).

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

В post-hoc анализ на подтиповете на инсулт при пациенти без коронарна болест на сърцето (CHD), които са имали скорошен инсулт или преходна исхемична атака (TIA), честотата на хеморагичен инсулт при пациенти, започнали лечение с аторвастатин 80 mg е по-висока в сравнение с тези на плацебо. Повишеният риск е отбелязан предимно при пациенти с предишен хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт към момента на включване в проучването. За пациенти с предшестващ хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт съотношението полза/риск от аторвастатин 80 mg е неясно, като потенциалният риск от хеморагичен инсулт трябва да се вземе предвид, преди да се премине към лечението (вижте точка 5.1).

Интерстициална белодробна болест

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

Захарен диабет

Някои доказателства предполагат, че статините като клас, повишават кръвната захар, като при някои пациенти, които са изложени на висок риск от развитие на диабет, могат да доведат до ниво на хипергликемия, при което ще е подходящо стандартно лечение за диабета. Този риск обаче се компенсира от понижаването на съдовия риск със статини и следователно не трябва да бъде причина за преустановяване на лечението със статин. Изложените на риск пациенти (с кръвна захар на гладно 5,6 до 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², повишено ниво на триглицериди, хипертония) трябва да бъдат клинично и биохимично проследявани, съгласно националните препоръки.

Помощни вещества

Толизано съдържа лактоза.

Филмираните таблетки от 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg и 10 mg/40 mg съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Толизано съдържа натрий.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в таблетка, което означава, че практически не съдържа натрий.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Множество механизми може да допринесат за потенциалните взаимодействия с HMG CoA редуктазни инхибитори. Лекарства или билкови продукти, които инхибират определени ензими (напр. CYP3A4) и/или транспортни пътища (напр. OATP1B), може да повишат плазмените концентрации на аторвастатин и да доведат до по-висок риск от развитието на миопатия/рабдомиолиза.

Прегледайте информацията за предписване на всички едновременно използвани лекарствени продукти, за да получите допълнителна информация за потенциалните им взаимодействия с аторвастатин и/или възможността за промени на ензима или транспортера и възможните корекции на дозата и схемата на прилагане.

Фармакодинамични взаимодействия

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на чернодробните транспортери, органичен анион-транспортиращ полипептид 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3) транспортер. Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Аторвастатин също така се идентифицира като субстрат на протеин 1, свързан с множествена лекарствена резистентност (MDR1) и протеина за резистентност на рака на гърдата (BCRP), което може да ограничи чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин (вижте точка 5.2). Съвместното приложение на лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 или транспортните протеини, може да доведе до повишени плазмени концентрации на аторвастатин и по-висок риск от миопатия. Рискът също така може да бъде повишен при едновременна употреба на Толизано с други лекарствени продукти, които имат потенциал да предизвикат миопатия, като производни на фибринова киселина и езетимиб (вижте точка 4.4).

Фармакокинетични взаимодействия

Комбинация от езетимиб/аторвастатин

Няма клинично значими фармакокинетични взаимодействия в случаите на съвместно приложение на езетимиб с аторвастатин.

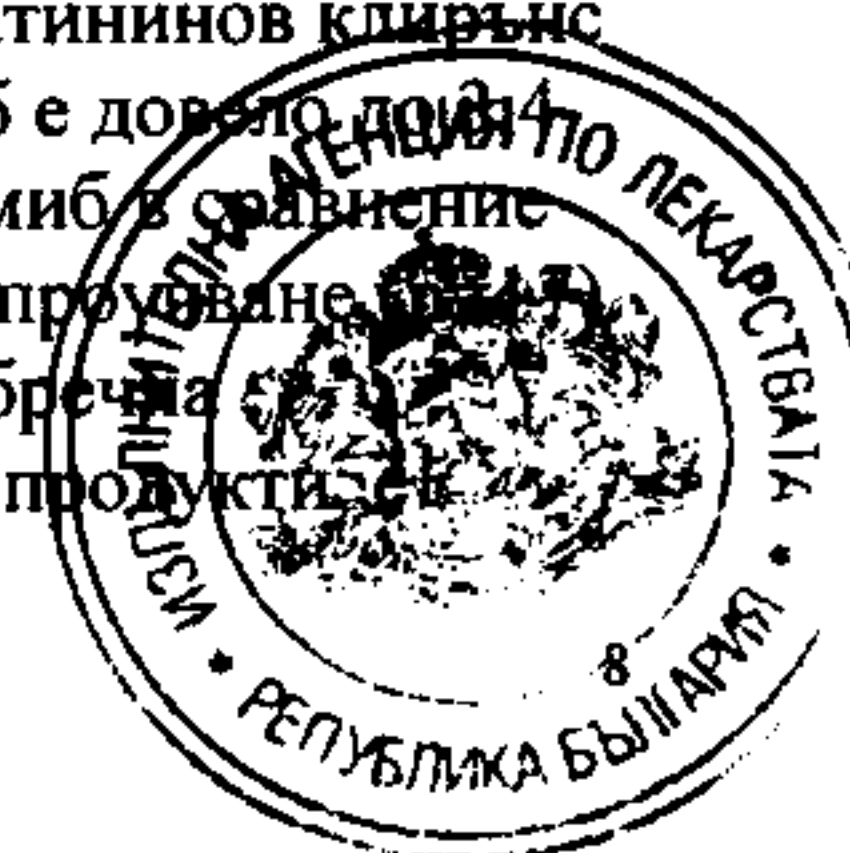
Ефекти на други лекарствени продукти върху комбинацията езетимиб/аторвастатин

Езетимиб

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

Холестирамин: Едновременното приложение на холестирамин намалява средната площ под кривата (AUC) на общия езетимиб (езетимиб + езетимиб глюкуронид) до приблизително 55%. Постепенното понижаване на LDL-C в резултат на добавянето на езетимиб/аторвастатин към холестирамина може да бъде намалено вследствие на това взаимодействие (вижте точка 4.2).

Циклоспорин: В проучване с осем пациенти след бъбречна трансплантация с креатининов клирънс от >50 ml/min, на стабилна доза циклоспорин, еднократна доза от 10 mg езетимиб е довело до 4-кратно (обхват от 2,3 до 7,9 кратно) повишение на средната AUC за общия езетимиб в сравнение с групата на здравата контролна популация, получаваща само езетимиб, от друго проучване. В друго проучване при пациент с бъбречна трансплантация с тежка степен на бъбречна недостатъчност, който е приемал с циклоспорин и множество други лекарствени продукти,



демонстрирана 12-пъти по-висока експозиция към общ езетимиб в сравнение с едновременните контроли, които са получавали само езетимиб. В двупериодно кръстосано проучване с дванадесет здрави участници, ежедневното приложение на 20 mg езетимиб в продължение на 8 дни с еднократна доза от 100 mg циклоспорин през Ден 7, е довело до средно 15% увеличение на AUC на циклоспорин (обхват от 10% намаляване до 51% повишаване), в сравнение с еднократна доза от 100 mg циклоспорин приложен самостоятелно. Не е провеждано контролирано проучване на ефекта на съвместно прилаган езетимиб върху експозицията към циклоспорин при пациенти с бъбречни трансплантации. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се започва прием на комбинацията езетимиб/аторвастатин при пациенти, които вече приемат циклоспорин. Концентрациите на циклоспорин трябва да се следят при пациенти, които приемат комбинацията езетимиб/аторвастатин и циклоспорин (вижте точка 4.4).

Фибрати: Съпътстващо приложение на фенофибрат или гемфиброзил повишава общите концентрации на езетимиб съответно приблизително 1,5 и 1,7 пъти. Въпреки че тези повишения не се считат за клинично значими, не се препоръчва съвместно приложение на комбинацията езетимиб/аторвастатин с фибрати (вижте точка 4.4).

Аторвастатин

Инхибитори на CYP3A4: Установено е, че мощните инхибитори на CYP3A4 водят до значително повишени концентрации аторвастатин (вижте Таблица 1 и конкретната информация по-долу). По възможност трябва да се избягва съвместно приложение на мощни инхибитори на CYP3A4 (като циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делапирдин, стирипентол, кетоназол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, някои антивирусни средства, използвани за лечението на HCV (като елбасвир/гразопревир) и ХИВ протеазни инхибитори, вкл. ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.). В случаи, при които съвместното приложение на тези лекарствени продукти и комбинацията езетимиб/аторвастатин не може да се избегне, трябва да се обмисли използването на по-ниски начална и максимална доза от комбинацията езетимиб/аторвастатин, като също така се препоръчва подходящо клинично наблюдение на пациента (вижте Таблица 1).

Умерени инхибитори на CYP3A4 (като еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) може да повишат плазмените концентрации на аторвастатин (вижте Таблица 1). Наблюдаван е повишен риск от миопатия при използването на еритромицин в комбинация със статини. Не са правени проучвания на взаимодействието, в които да се оценява ефектът на амиодарон или верапамил върху аторвастатин. Известно е, че амиодарон и верапамил инхибират активността на CYP3A4, като съвместното им приложение заедно с комбинацията езетимиб/аторвастатин може да доведе до повишена експозиция към аторвастатин. Поради това трябва да се обмисли по-ниска максимална доза на комбинацията езетимиб/аторвастатин и се препоръчва подходящо клинично наблюдение на пациента в случаите на съвместно използване заедно с умерени инхибитори на CYP3A4. Препоръчва се съответно клинично наблюдение след започване на приема или след регулиране на дозата инхибитор.

Инхибитори на протеина за резистентност на рак на гърдата (BCRP)

Съвместното приложение на продукти, които са инхибитори на BCRP (напр. елбасвир и гразопревир) може да доведе до повишени плазмени концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия; поради това трябва да се обмисли коригиране на дозата аторвастатин в зависимост от предписаната доза. Съвместното приложение на елбасвир и гразопревир с аторвастатин повишава плазмените концентрации на аторвастатин 1,9 пъти (вижте Таблица 1). Поради това дозата аторвастатин не трябва да надвишава 10/20 mg дневно при пациенти, които приемат елбасвир и гразопревир.



приемат съпътстваща терапия с продукти, съдържащи елбасвир или grazoprevir (вижте точки 4.2 и 4.4).

Индуктори на цитохром P450 3A4

Съвместното приложение на аторвастатин с индуктори на цитохром P450 3A4 (напр. ефавиренц, рифампицин, жълт кантарион) може да доведе до променливи намаления на плазмените концентрации на аторвастатин. Поради двойният механизъм на взаимодействие на рифампицин (индуциране на цитохром P450 3A4 и инхибиране на хепатоцитен транспортен протеин OATP1B1), се препоръчва едновременно съвместно приложение на комбинацията езетимиб/аторвастатин и рифампицин, тъй като забавеното приложение на аторвастатин след приложението на рифампицин е асоциирано със значимо намаление на плазмените концентрации на аторвастатин. Въпреки това ефектът на рифампицин върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите не е известен, като не може да се избегне съвместно приложение, пациентите трябва да бъдат подложени на внимателно наблюдение с цел осигуряване на ефективността.

Инхибитори на транспортери

Инхибиторите на транспортни протеини (напр. циклоспорин) могат да увеличат системната експозиция към аторвастатин (вижте Таблица 1). Ефектът от инхибирането на транспортерите на обратно поемане върху концентрациите на аторвастатин при хепатоцитите не е известен. Ако не може да се избегне съвместно приложение, се препоръчва намаляване на дозата на комбинацията езетимиб/аторвастатин и клинично наблюдение с цел ефикасност (вижте Таблица 1).

Гемфиброзил/derivati на фибринова киселина

Самостоятелното използване на фибрати понякога се асоциира със свързани с мускулите събития, в т.ч. рабдомиолиза. Рискът от тези събития може да се повиши при съвместно приложение на derivati на фибринова киселина и аторвастатин.

Езетимиб Самостоятелното използване на езетимиб се асоциира със свързани с мускулите събития, в т.ч. рабдомиолиза. Поради това рискът от тези събития може да се повиши при съвместно използване на езетимиб и аторвастатин. Препоръчва се подходящо клинично наблюдение на тези пациенти.

Колестипол

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са по-ниски (с приблизително 25%), когато колестипол се приема съвместно с аторвастатин. Въпреки това, ефектът върху липидите е по-силен при съвместно приложение на аторвастатин и колестипол в сравнение със самостоятелното им приложение.

Фузидова киселина

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да бъде повишен от едновременното приложение на фузидова киселина за системно приложение със статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакодинамично, фармакокинетично или и двете) все още не е известен. Има съобщения за рабдомиолиза (включително няколко фатални случая) при пациенти, които приемат тази комбинация.

Ако е необходимо лечение с фузидова киселина за системно приложение, терапията с аторвастатин трябва да се преустанови за срока на лечението с фузидова киселина. Вижте също така и точка 4.4.

Колхицин



Въпреки че не са провеждани проучвания на взаимодействието с аторвастатин и колхицин, са съобщени случаи на миопатия при съвместно приложение на аторвастатин заедно с колхицин, като трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се аторвастатин се предписва заедно с колхицин.

Даптомици

Рискът от миопатия и/или рабдомиолиза може да се увеличи при съвместно приложение на HMG-CoA редуктазни инхибитори с даптомицин. Трябва да се обмисли временното преустановяване на приема на комбинацията езетимиб/аторвастатин при пациенти, които приемат даптомицин, освен ако ползите от съвместното приложение не превишават риска (вижте точка 4.4).

Боцепревир

Експозицията на аторвастатин се повишава при съвместно приложение с боцепревир. Когато е необходимо да се използва съвместно приложение с комбинацията езетимиб/аторвастатин, трябва да се обмисли започване с най-ниската възможна доза Толизано и титриране на дозата до достигане на желанния клиничен ефект, докато същевременно се осъществява наблюдение с цел осигуряване на безопасността, без да се превишава дневна доза от 10/20 mg. При пациенти, които в момента приемат Толизано, дозата Толизано не трябва да надвишава 10/20 mg дневно по време на съвместното приложение с боцепревир.

Ефекти на комбинацията езетимиб/аторвастатин върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Езетимиб

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

Антикоагуланти: Съвместното приложение на езетимиб (10 mg веднъж дневно) не е оказало значим ефект върху бионаличността на варфарин или протромбиновото време в проучване с дванадесет здрави, пълнолетни участници от мъжки пол. Въпреки това, има съобщения след пускането на пазара за повишено международно нормализирано съотношение (INR) при пациенти, при които езетимиб е добавен към варфарин или флуиндион. Ако Толизано бъде добавен към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, INR трябва да е под подходящо наблюдение (вижте точка 4.4).

Аторвастатин

Дигоксин: При съвместно приложение на многократни дози дигоксин заедно с 10 mg аторвастатин концентрацията на дигоксин в стационарно състояние леко се е повишила. Пациентите, които приемат дигоксин, трябва да бъдат под съответно наблюдение.

Перорални контрацептиви: Съвместното приложение на аторвастатин с перорален контрацептив води до повишения на плазмените концентрации на норетистерон и етинил естрадиол.

Варфарин: В клинично проучване с пациенти на хронична терапия с варфарин съвместното приложение на аторвастатин 80 mg ежедневно заедно с варфарин е довело до лек спад от около 1 секунди на протромбиновото време през първите 4 дни от дозирането, което се е възстановило до нормалното в рамките на 15 дни от лечението с аторвастатин. Също така са съобщени



изключително редки случаи на клинично значими взаимодействия с антикоагуланти, протромбиновото време трябва да се определи преди началото на приема на комбинацията езетимиб/аторвастатин при пациенти, които вземат кумаринови антикоагуланти, както и често по време на ранните етапи на терапията, за да се гарантира, че няма да се стигне до значимо изменение на протромбиновото време. След като се документира стабилно протромбиново време, протромбиновото време може да се следи през интервалите, които са обичайно препоръчани за пациенти на кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на комбинацията езетимиб/аторвастатин бъде променена или преустановена, трябва да се повтори същата процедура. Терапията с аторвастатин не е асоциирана с кървене или с промени на протромбиновото време при пациенти, които не вземат антикоагуланти.

Таблица 1

Ефект на съвместно прилагани лекарствени продукти върху фармакокинетиката на аторвастатин

Съвместно прилаган лекарствен продукт и режим на дозиране	Аторвастатин		Комбинация от езетимиб/аторвастатин
	Доза (mg)	Промяна на AUC ^a	Клинична препоръка [#]
Типранавир 500 mg два пъти дневно / ритонавир 200 mg два пъти дневно, 8 дни (Дни 14 до 21)	40 mg в Ден 1, 10 mg в Ден 20	↑ 9,4 пъти	В случаите, когато съвместното приложение заедно с комбинацията езетимиб/аторвастатин е необходимо, не трябва да се надвишават 10/10 mg Толизано дневно. Препоръчва се клинично наблюдение на тези пациенти.
Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, стабилна доза	10 mg веднъж дневно за 28 дни	↑ 8,7 пъти	
Лопинавир 400 mg два пъти дневно / ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	20 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 5,9 пъти	В случаите, когато съвместното приложение заедно с комбинацията езетимиб/аторвастатин е необходимо, се препоръчват по-ниски поддържащи дози Толизано. При дози Толизано, които надвишават 10/20 mg, се препоръчва да се осъществи клинично наблюдение на тези пациенти.
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно, 9 дни	80 mg веднъж дневно за 8 дни	↑ 4,4 пъти	
Саквинавир 400 mg два пъти дневно / ритонавир 300 mg два пъти дневно от Дни 5-7, увеличено на 400 mg два пъти дневно в Ден 8, Дни 5-18, 30 минути след дозирането с аторвастатин	40 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 3,9 пъти	В случаите, когато съвместното приложение заедно с комбинацията езетимиб/аторвастатин е необходимо, се препоръчват по-ниски поддържащи дози Толизано. При дози Толизано, които надвишават 10/20 mg, се препоръчва да се осъществи клинично наблюдение на тези пациенти.
Дарунавир 300 mg два пъти дневно / Ритонавир 100 mg два пъти	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 3,3 пъти	



Съвместно прилаган лекарствен продукт и режим на дозиране	Аторвастатин		Комбинация от езетимиб/аторвастатин
	Доза (mg)	Промяна на AUC ^{&}	Клинична препоръка [#]
дневно, 9 дни			надвишават 10/40 mg, се препоръчва да се осъществи клинично наблюдение на тези пациенти.
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 4 дни	40 mg еднократна доза	↑ 3,3 пъти	
Фозампренавир 700 mg два пъти дневно / ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 2,5 пъти	
Фозампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 4 дни	↑ 2,3 пъти	
Нелфинавир 1250 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg веднъж дневно за 28 дни	↑ 1,7 пъти [^]	Без конкретни препоръки.
Сок от грейпфрут, 240 ml веднъж дневно*	40 mg еднократна доза	↑ 37%	Не се препоръчва съвместен прием на големи количества сок от грейпфрут и Толизано.
Дилтиазем 240 mg веднъж дневно, 28 дни	40 mg еднократна доза	↑ 51%	След започване на приема или след следните корекции на дозата дилтиазем се препоръчва да се осъществи надлежно клинично наблюдение на тези пациенти.
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	10 mg еднократна доза	↑ 33% [^]	Препоръчва се по-ниска максимална доза и клинично наблюдение на тези пациенти.
Амлодипин 10 mg, единична доза	80 mg еднократна доза	↑ 18%	Без конкретни препоръки.
Циметидин 300 mg четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 4 седмици	↓ по-малко от 1% [^]	Без конкретни препоръки
Антиацидна суспензия от магнезиеви и алуминиеви хидроксиди, 30 ml четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg веднъж дневно за 4 седмици	↓ 35% [^]	Без конкретни препоръки.
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg за 3 дни	↓ 41%	Без конкретни препоръки.
Рифампицин 600 mg веднъж дневно, 7 дни (съвместно приложение)	40 mg еднократна доза	↑ 30%	Ако не може да се избегне съвместно приложение, се препоръчва едновременно съвместно приложение на комбинацията езетимиб/аторвастатин и рифампицин под клинично наблюдение.
Рифампицин 600 mg веднъж дневно, 5 дни (разделени дози)	40 mg еднократна доза	↓ 80%	
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	40 mg еднократна доза	↑ 35%	Не се препоръчва.
Фенофибрат 160 mg веднъж	40 mg	↑ 3%	Не се препоръчва.



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

[&] Данните, дадени като x пъти промяна, представляват просто съотношение между съвместно приложение и монотерапия с аторвастатин (напр. 1 път = без промяна). Данните, дадени като % промяна, представляват разликата в % спрямо монотерапията с аторвастатин (напр. 0% = без промяна)

[#] Вижте точка 4.4 и 4.5 за клиничната значимост

* Съдържа един или повече компоненти, които инхибират CYP3A4 и могат да повишат плазмените концентрации на лекарствените продукти, метаболизирани от CYP3A4. Приемът на една чаша 240 ml сок от грейпфрут също води до намалена AUC от 20,4% за активния ортохидрокс метаболит. Големи количества сок от грейпфрут (над 1,2 литра ежедневно в продължение на 5 дни) повишават AUC на аторвастатин 2,5 пъти и AUC на активното вещество (аторвастатин и метаболити)

[^] Обща еквивалентна активност на аторвастатин

Увеличението се обозначава с „↑“, а понижението с „↓“

OD = веднъж дневно; SD = еднократна доза; BID = два пъти дневно; TID = три пъти дневно

Таблица 2



Ефект на аторвастатин върху фармакокинетиката на съвместно прилагани лекарствени продукти

Аторвастатин и режим за дозиране	Съвместно прилаган лекарствен продукт		Комбинация от езетимиб/аторвастатин
	Лекарствен продукт/доза (mg)	Промяна на AUC ^{&}	
80 mg веднъж дневно за 10 дни	Дигоксин 0,25 mg веднъж дневно, 20 дни	↑ 15%	Пациентите, които приемат дигоксин, трябва да бъдат под съответно наблюдение.
40 mg веднъж дневно за 22 дни	Перорален контрацептив веднъж дневно, 2 месеца - норетистерон 1 mg - етинил естрадиол 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Без конкретни препоръки.
80 mg веднъж дневно за 15 дни	* Феназон, 600 mg еднократна доза	↑ 3%	Без конкретни препоръки
10 mg веднъж дневно за 4 дни	Фозампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	↓ 27%	Без конкретни препоръки

[&] Данните, дадени като % промяна, представляват разликата в % спрямо монотерапията с аторвастатин (напр. 0% = без промяна)

* Съвместното приложение на многократни дози аторвастатин и феназон показва лек или неподлежащ на откриване ефект

върху клирънса на феназон

Увеличението се обозначава с „↑“, а понижението с „↓“

OD = веднъж дневно; SD = еднократна доза; BID = два пъти дневно

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

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

Бременност

Атеросклерозата представлява хроничен процес и обикновено преустановяването на приема на понижаващи липидите лекарства по време на бременността следва да има слабо въздействие върху дългосрочните рискове, които са свързани с първичната хиперхолестеролемия.

Толизано

Приемът на Толизано е противопоказан по време на бременност (вижте точка 4.3). Няма налични клинични данни относно употребата на Толизано по време на бременност. Толизано не трябва да се използва от жени, които са бременни, опитват се да забременеят или подозират, че е възможно да са бременни. Лечението с Толизано трябва да се преустанови за времето на бременността или докато не се определи, че жената не е бременна (вижте точка 4.3.)

Едновременно приложение на езетимиб и аторвастатин, описано в статия към проучване при бременни плъхове, свързана с увеличение на скелетната промяна „намалена осификация на гръдната кост“ при групата с висока доза езетимиб/аторвастатин. Това може да е свързано с наблюдаваното понижаване на телесното тегло на плода. При бременни зайци се наблюдават малък



брой скелетни деформации (слети гръдни кости, слети опашни прешлени и асиметрични вариации на гръдните кости).

Аторвастатин

Безопасността при бременни жени не е установена. Няма провеждани контролирани клинични изпитвания с аторвастатин при бременни жени. Получените съобщения се редки за вродени аномалии след вътрематочна експозиция към HMG-CoA редуктазни инхибитори. При проучвания с животни е наблюдавана репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3). Лечението на майката с аторвастатин може да намали феталните нива на мевалонат, който е прекурсор в биосинтезата на холестерол.

Езетимиб

Няма клинични данни за използването на езетимиб по време на бременност. Проучванията с животни относно употребата на езетимиб като монотерапия не дават никакви доказателства за преки или косвени вредни ефекти върху бременността, ембриофеталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вижте точка 5.3).

Кърмене

Толизано е противопоказан по време на кърмене. Поради потенциалът за тежки нежелани реакции жените, които приемат Толизано, не трябва да кърмят своите бебета. Проучванията с плъхове показват, че езетимиб се секретира в кърмата. При плъховете плазмените концентрации на аторвастатин и активните му метаболити са сходни с тези в кърмата. Не е известно дали активните компоненти на Толизано се секретират в човешката кърма (вижте точка 4.3).

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за фертилитета при прием на комбинацията езетимиб/аторвастатин.

Аторвастатин

В проучвания с животни аторвастатин не показва ефект върху мъжкия или женския фертилитет.

Езетимиб

Езетимиб няма ефект върху фертилитета на мъжките или женските плъхове.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Толизано повлиява в пренебрежителна степен способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че има съобщения за замаяност по време на терапията.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасността

Комбинацията от езетимиб/аторвастатин (или съвместното приложение на езетимиб и аторвастатин, което е еквивалент на комбинацията от езетимиб/аторвастатин) е оценена откъм безопасност при повече от 2400 пациенти в 7 клинични изпитвания.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани в клинични изпитвания на комбинацията езетимиб/аторвастатин (или съвместно приложение на езетимиб и аторвастатин, което е еквивалент на комбинацията езетимиб/аторвастатин) или езетимиб или аторвастатин, са съобщени от употребата след пускането на пазара в комбинация с езетимиб/аторвастатин.



езетимиб или аторвастатин, са посочени в Таблица 3. Тези реакции са представени по системен органен клас и по честота. Честотата е дефинирана както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота честотата не може да бъде определена от наличните данни).

Таблица 3
Нежелани реакции

Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	
Нечести	грип
С неизвестна честота	назофарингит
Нарушения на кръвта и лимфната система	
С неизвестна честота	тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	свръхчувствителност, включително анафилаксия, ангиоедем, обрив и уртикария
Нарушения на метаболизма и храненето	
С неизвестна честота	намален апетит; анорексия; хипергликемия; хипогликемия
Психични нарушения	
Нечести	депресия; безсъние; нарушения на съня
С неизвестна честота	кошмари
Нарушения на нервната система	
Нечести	замаяност; дисгеузия; главоболие; парестезия
С неизвестна честота	хипоестезия; амнезия; периферна невропатия; миастения гравис
Нарушения на очите	
С неизвестна честота	замъглено зрение; зрителни смущения; очна миастения
Нарушения на ухото и лабиринта	
С неизвестна честота	шум в ушите; загуба на слух
Сърдечни нарушения	
Нечести	синусова брадикардия
Съдови нарушения	
Нечести	горещи вълни;
С неизвестна честота	хипертония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	диспнея
С неизвестна честота	кашлица; фаринголарингеална болка; епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	диария;



Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
Нечести	дискомфорт в корема; подуване на корема; болка в корема; болка в долната част на корема; болка в горната част на корема; запек; диспепсия; газове; чести позиви за изхождане; гастрит; гадене; стомашен дискомфорт
С неизвестна честота	панкреатит; гастро-езофагеална рефлуксна болест; оригване; повръщане; сухота в устата
Хепатобилиарни нарушения	
С неизвестна честота	хепатит; холелитиаза; холецистит; холестаза; фатална и нефатална чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести	акне; уртикария
С неизвестна честота	алопеция; обрив на кожата; пруритус; еритема мултиформе; ангионевротичен едем; булозен дерматит, включително еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	миалгия
Нечести	артралгия; болка в гърба; мускулна умора; мускулни спазми; мускулна слабост; болка в крайниците
С неизвестна честота	миопатия/рабдомиолиза; руптура на мускула; тендинопатия, понякога усложнена от разкъсване; болка във врата; оток на ставите; миозит; лупус-подобен синдром; имуномедирана некротизираща миопатия (вижте точка 4.4)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
С неизвестна честота	гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести	астения; умора; общо неразположение; оток
С неизвестна честота	болка в гърдите; болка; периферен оток; пирексия
Изследвания	
Нечести	повишение на ALT и/или AST; повишение на алкална фосфатаза; повишение на креатин фосфокиназа (СРК) в кръвта; повишение на гама-глутамилтрансфераза; повишение на чернодробни ензими; необичаен резултат от изследване на чернодробната функция; повишено телесно тегло



Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
С неизвестна честота	положителен резултат за левкоцити в урината

Лабораторни стойности

В контролирани клинични изпитвания честотата на повишения на серумните трансаминази с клинична значимост (ALT и/или AST $\geq 3 \times \text{ULN}$, съответно) е наблюдавана при 0,6% от пациентите, които са лекувани с комбинацията езетимиб/аторвастатин. Тези повишения са били най-общо безсимптомни, не са били асоциирани с холестаза, и са обратими с връщане към изходните стойности, спонтанно или след преустановяване на терапията (вижте точка 4.4).

Следните нежелани реакции са съобщени при някои статини:

- сексуална дисфункция
- съобщени са редки случаи на интерстициална белодробна болест, особено при дългосрочна терапия (вижте точка 4.4).
- захарен диабет: честотата ще зависи от наличието или липсата на рискови фактори (кръвна захар на гладно $\geq 5,6 \text{ mmol/L}$, BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$, повишено ниво на триглицериди, анамнеза за хипертония).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Комбинация езетимиб/аторвастатин

В случай на предозиране трябва да се предприемат симптоматични и поддържащи мерки. Трябва да се направят изследвания на чернодробната функция, като серумните нива на СРК трябва да бъдат под наблюдение.

Езетимиб

В клинични изпитвания приложението на езетимиб, 50 mg/ден, при 15 здрави участници за период до 14 дни, или 40 mg/ден при 18 пациенти с първична хиперлипидемия за период до 56 дни, обикновено беше добре поносимо. Докладвани са няколко случая на предозиране: повечето не са свързани с нежелани последствия. Съобщените нежелани последствия не са сериозни. При животни не е наблюдавана токсичност след единични перорални дози от 5000 mg/kg езетимиб при плъхове и мишки и 3000 mg/kg при кучета.

Аторвастатин

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



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Модифициращи липидите средства, HMG CoA редуктазни инхибитори в комбинация с други модифициращи липидите средства, АТС код: C10BA05

Комбинацията езетимиб/аторвастатин е понижаващ липидите продукт, който селективно инхибира чревната абсорбция на холестерола и свързани растителни стероли и инхибира ендогенния синтез на холестерол.

Механизъм на действие

Комбинация от езетимиб/аторвастатин

Плазменият холестерол се получава от чревното усвояване и ендогенния синтез. Комбинацията съдържа езетимиб и аторвастатин – две понижаващи липидите съединения с допълващи се механизми на действие. Комбинацията езетимиб/аторвастатин намалява повишения общ холестерол (общ-С), LDL-С, аполипопротеин В (Апо В), триглицериди (TG) и холестерола в липопротеините с ниска плътност (non-HDL-С) и повишава холестерола в липопротеините с висока плътност (HDL-С) чрез двойно инхибиране на абсорбцията и синтеза на холестерола.

Езетимиб

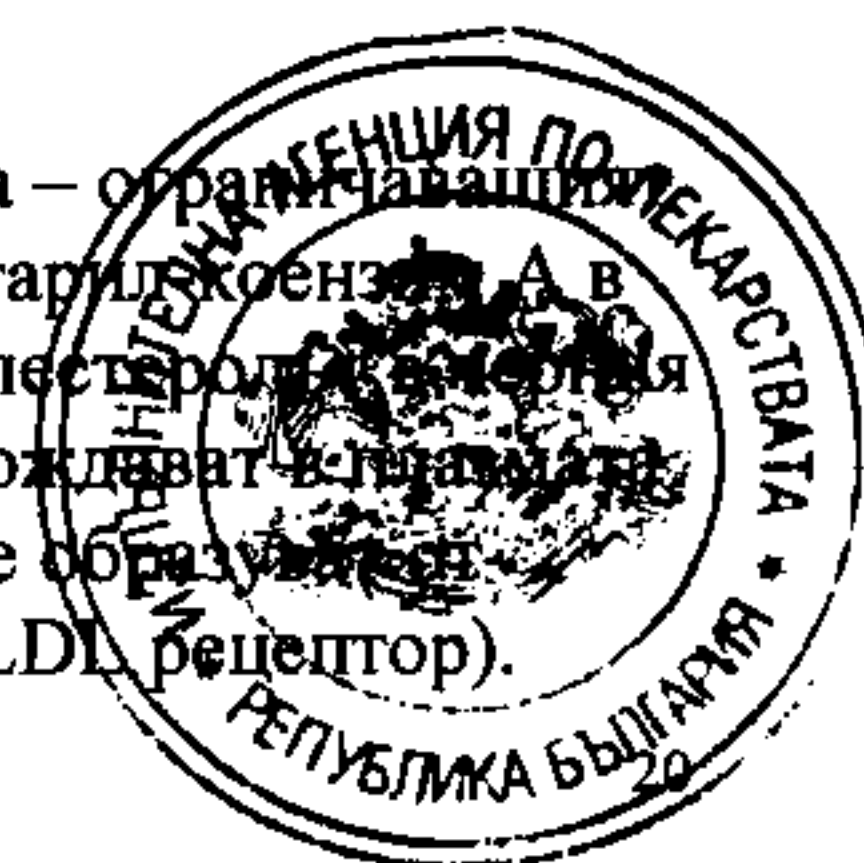
Езетимиб инхибира чревната абсорбция на холестерола. Езетимиб е активен при перорално приложение и притежава механизъм на действие, който се различава от този на другите класове понижаващи холестерола съединения (напр. статини, секвестранти на жлъчната киселина [смоли], деривати на фибринова киселина и растителни станоли). Прицелната точка на молекулно ниво на езетимиб е преносителя на стероли Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), който отговаря за чревната абсорбция на холестерола и фитостеролите в тънките черва.

Езетимиб се позиционира на граница на власинките в тънките черва и инхибира абсорбцията на холестерола, което води до намаляване на доставянето на чревен холестерол до черния дроб; статините намаляват синтеза на холестерола в черния дроб и заедно тези отделни механизми осигуряват допълващо се намаляване на холестерола. В 2-седмично клинично проучване с 18 пациенти с хиперхолестеролемия езетимиб инхибира чревната абсорбция на холестерол с 54% в сравнение с плацебо.

Проведена е серия предклинични изпитвания, за да се определи селективността на езетимиб за инхибиране на абсорбцията на холестерол. Езетимиб инхибира абсорбцията на [¹⁴C]-холестерол без ефект върху абсорбцията на триглицериди, мастни киселини, жлъчни киселини, прогестерон, етинил естрадиол или мастноразтворими витамини А и D.

Аторвастатин

Аторвастатин е селективен, конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата – ограничаващия скоростта ензим, който отговаря за превръщането на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А в мевалонат – прекурсор на стеролите, в т.ч. холестерола. Триглицеридите и холестеролът в черния дроб са включени в липопротеини с много ниска плътност (VLDL) и се освобождават в плазмата за доставяне до периферните тъкани. Липопротеите с ниска плътност (LDL) се образуват от VLDL и се катаболизират главно чрез рецептора с висок афинитет към LDL (LDL рецептор).



Аторвастатин понижава плазмения холестерол и липопротеиновите серумни концентрации, като инхибира HMG-CoA редуктазата и впоследствие биосинтеза на холестерол в черния дроб и повишава броя на чернодробните LDL рецептори на клетъчната повърхност за по-добро поемане и катаболизъм на LDL.

Аторвастатин намалява производството на LDL и броя на LDL частиците. Аторвастатин води до значително и продължително повишение на активността на LDL рецепторите заедно с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL частици. Аторвастатин е ефективен при намаляването на LDL-C при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия – група пациенти, в която обикновено не се наблюдава отговор към лекарствени продукти за понижаване на липидите.

В проучване за отговор към дозата е доказано, че аторвастатин намалява концентрациите на общия холестерол (30% - 46%), LDL-C (41% - 61%), аполипопротеин В (34% - 50%) и триглицеридите (14% - 33%), докато води до променливи повишения на HDL-C и аполипопротеин А1. Тези резултати са последователни при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилни форми на хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, в т.ч. при пациенти със захарен диабет, които не зависят от инсулин.

Клинична ефикасност и безопасност

В контролирани клинични изпитвания комбинацията езетимиб/аторвастатин води до значително понижение на общия холестерол, LDL-C, Apo B и триглицеридите, като също така повишава HDL-C при пациентите с хиперхолестеролемия.

Първична хиперхолестеролемия

В контролирано с плацебо проучване 628 пациенти с хиперлипидемия са рандомизирани за прием на плацебо, езетимиб (10 mg), аторвастатин (10 mg, 20 mg, 40 mg или 80 mg) или съвместно приложение на езетимиб и аторвастатин, което е еквивалентно на комбинацията езетимиб/аторвастатин (10/10, 10/20, 10/40 и 10/80) за период до 12 седмици.

Пациенти, получаващи всички дози езетимиб/аторвастатин, са сравнени с пациентите, получаващи всички дози аторвастатин. Езетимиб/аторвастатин понижав общия холестерол-С, LDL-C, Apo B, TG и non-HDL-C, и същевременно повишава HDL-C значително повече, отколкото монотерапията с аторвастатин. (Вижте Таблица 4.)

Таблица 4

Отговор към комбинацията езетимиб/аторвастатин при пациенти с първична хиперлипидемия

(Средна^a % промяна спрямо нетретирано базово ниво^b след 12 седмици)

Лечение (Дневна доза)	N	Общ- C	LDL- C	Apo B	Триглицериди ^a	HDL- C
--------------------------	---	-----------	-----------	----------	---------------------------	-----------



Обобщени данни (всички комбинации от дозы ezetimibe/atorvastatin) ^a	255	-41	-56	-45	-33	+7	-52
Обобщени данни (всички дозы atorvastatin) ^a	248	-32	-44	-36	-24	+4	-41
Езетимиб 10 mg	65	-14	-20	-15	-5	+4	-18
Плацебо	60	+4	+4	+3	-6	+4	+4
Комбинация от ezetimibe/atorvastatin по доза	65	-38	-53	-43	-31	+9	-49
10/10	62	-39	-54	-44	-30	+9	-50
10/20	62	-39	-54	-44	-30	+9	-50
10/40	65	-42	-56	-45	-34	+5	-52
10/80	63	-46	-61	-50	-40	+7	-58
Аторвастатин - доза							
10 mg	60	-26	-37	-28	-21	+6	-34
20 mg	60	-30	-42	-34	-23	+4	-39
40 mg	66	-32	-45	-37	-24	+4	-41
80 mg	62	-40	-54	-46	-31	+3	-51

^a За триглицериди – средната % промяна спрямо базовото ниво

^b Базово ниво – без терапия с лекарствен продукт за понижаване на липидите

^c Съвкупна комбинация ezetimibe/atorvastatin (10/10-10/80 mg), води до значително понижен общ холестерол, LDL-C, Apo B, триглицериди и холестерол, който не е HDL, и съществено повишение на HDL-C в сравнение със съвкупните данни за всички дози аторвастатин (10-80 mg)

В контролираното проучване- Титриране на аторвастатин спрямо добавянето на ezetimibe към аторвастатин при пациенти с хиперхолестеролемиа (Titration of Atorvastatin vs Ezetimibe Add-On to Atorvastatin in Patients with Hypercholesterolaemia, TEMPO), 184 пациенти с ниво на LDL-C $\geq 2,6$ mmol/l и $\leq 4,1$ mmol/l и умерено висок риск от коронарна болест на сърцето са получавали аторвастатин 20 mg за поне 4 седмици преди рандомизирането. Пациентите без ниво на LDL-C от $< 2,6$ mmol/l са рандомизирани за прием на съвместно прилагани ezetimibe и аторвастатин (еквивалент на комбинация ezetimibe/аторвастатин 10/20) или аторвастатин 40 mg в продължение на 6 седмици.

Комбинацията ezetimibe/аторвастатин 10/20 е значително по-ефективна от удвояване на дозата аторвастатин до 40 mg за по-силното намаляване на общия холестерол (-20% спрямо -7%), LDL-C (-31% спрямо -11%), Apo B (-21% спрямо -8%) и холестерол, който не е HDL (-27% спрямо -10%). Резултатите за HDL-C и триглицеридите между двете групи за лечение не са съществено различни. Също така съществено повече пациенти, които получават комбинацията ezetimibe/аторвастатин 10/20, са получили LDL-C $< 2,6$ mmol/l в сравнение с пациентите получаващи аторвастатин 40 mg – 84% спрямо 49%.

В контролираното проучване - Ezetimibe плюс аторвастатин спрямо титриране на аторвастатин за постигането на по-ниски стойности на LDL-C при пациенти с хиперхолестеролемиа (The Ezetimibe Patients, EZ-PATH) – 556 пациенти с висок кардиоваскуларен риск с LDL-C $\geq 1,9$ mmol/l



mmol/l и $\leq 4,1$ mmol/l са получавали аторвастатин 40 mg за поне 4 седмици преди рандомизацията. Пациенти, чието ниво на LDL-C не е $< 1,8$ mmol/l са рандомизирани да получават едновременно езетимиб и аторвастатин (еквивалент на комбинация езетимиб/аторвастатин 10/40) или аторвастатин 80 mg в продължение на 6 седмици.

Комбинацията езетимиб/аторвастатин 10/40 е значително по-ефективна от удвояване на дозата аторвастатин до 80 mg за по-силното намаляване на общия холестерол (-17% спрямо -7%), LDL-C (-27% спрямо -11%), Аро В (-18% спрямо -8%), триглицериди (-12% спрямо -6%) и холестерол, който не е HDL (-23% спрямо -9%). Резултатите за HDL-C между двете групи за лечение не са съществено различни. Също така съществено повече пациенти, които получават комбинацията езетимиб/аторвастатин 10/40, са получили LDL-C $< 1,8$ mmol/L в сравнение с пациентите, получаващи аторвастатин 80 mg – 74% спрямо 32%.

В контролирано с плацебо проучване с продължителност от 8 седмици 308 пациенти с хиперхолестеролемия са получавали аторвастатин, без да постигнат цел за LDL-C по национална образователна програма относно холестерола (NCEP) (целта за LDL-C се базира въз основа на базовите LDL-C и рисков статус за коронарна болест на сърцето), са рандомизирани за прием на езетимиб 10 mg или плацебо в допълнение към настоящата им терапия с аторвастатин.

Сред пациентите, които не са постигнали цел за LDL-C при базовото ниво (~83%), значително повече пациенти, които получават езетимиб в съвместно приложение с аторвастатин, са постигнали целта си за LDL-C в сравнение с пациентите, които получават плацебо в съвместно приложение с аторвастатин – 67% спрямо 19%. Езетимиб, добавен към терапията с аторвастатин, е понижил LDL-C съществено повече от плацебото, добавено към терапията с аторвастатин – 25% спрямо 4%. Езетимиб, добавен към терапията с аторвастатин, също така е понижил съществено общия холестерол, Аро В и триглицеридите в сравнение с плацебото, добавено към терапията с аторвастатин.

В контролирано, 12-седмично проучване с 2 фази 1539 пациенти с висок риск от сърдечносъдови събития, с ниво на LDL-C между 2,6 и 4,1 mmol/l, на дневна доза аторвастатин от 10 mg, са рандомизирани за прием на: аторвастатин 20 mg, розувастатин 10 mg или комбинация езетимиб/аторвастатин 10/10. След 6 седмици лечение (фаза I) пациентите, които са приемали аторвастатин 20 mg и които не са постигнали ниво на LDL-C от $< 2,6$ mmol/l, са преминали на аторвастатин 40 mg или комбинация езетимиб/аторвастатин 10/20 за 6 седмици (фаза II), докато сходни пациенти, които са приемали розувастатин 10 mg по време на фаза I, са преминали на розувастатин 20 mg или комбинация езетимиб/аторвастатин 10/20. В Таблица 5 са показани намаленията на LDL-C и сравненията между групата с комбинацията езетимиб/аторвастатин и останалите проучени групи за лечение.

Таблица 5

Отговор към комбинацията езетимиб/аторвастатин* при пациенти под висок риск, които имат ниво на LDL-C между 2,6 и 4,1 mmol/l и приемат аторвастатин 10 mg дневно към базовото ниво

Лечение	N	Процентна промяна спрямо базовото ниво				
		Общ- C	LDL- C	Аро В	Тригл ицери	HDL -C



			ди [‡]				не е HDL	
Фаза I								
Преминали от аторвастатин 10 mg								
Комбинация от езетимиб/аторвастатин 10/10	120	-13,5	-22,2	-11,3	-6,0	+0,6	-18,3	
Аторвастатин 20 mg	480	-6,4 [§]	-9,5 [§]	-6,0 [¶]	-3,9	-1,1	-8,1 [§]	
Розувастатин 10 mg	939	-7,7 [§]	-13,0 [§]	-6,9 [#]	-1,1	+1,1	-10,6 [§]	
Фаза II								
Преминали от аторвастатин 20 mg								
Комбинация от езетимиб/аторвастатин 10/20	124	-10,7	-17,4	-9,8	-5,9	+0,7	-15,1	
Аторвастатин 40 mg	124	-3,8 ^p	-6,9 ^p	-5,4	-3,1	+1,7	-5,8 ^p	
Преминали от розувастатин 10 mg								
Комбинация от езетимиб/аторвастатин 10/20	231	-11,8	-17,1	-11,9	-10,2	+0,1	-16,2	
Розувастатин 20 mg	205	-4,5 ^p	-7,5 ^p	-4,1 ^p	-3,2 ^B	+0,8	-6,4 ^p	

*Съвместно приложение на езетимиб и аторвастатин, еквивалентно на комбинация езетимиб/аторвастатин 10/10 или комбинация езетимиб/аторвастатин 10/20

[†] М-оценки (въз основа на метода на Huber; 95% доверителен интервал и р-стойност са получени чрез напасване на стабилен регресионен модел с условия за лечение и базово ниво)

[‡] Геометричните средни процентни промени от базовото ниво на триглицеридите са изчислени въз основа на обратна трансформация чрез експоненциране на базираните на модела най-малки квадратни (LS) средни стойности и изразени като (геометрична средна стойност – 1), умножено по 100

[§] p<0,001 спрямо комбинация езетимиб/аторвастатин 10/10

[†] p<0,01 спрямо комбинация езетимиб/аторвастатин 10/10

[#] p<0,05 спрямо комбинация езетимиб/аторвастатин 10/10

^р p<0,001 спрямо комбинация езетимиб/аторвастатин 10/20

^в p<0,05 спрямо комбинация езетимиб/аторвастатин 10/20

Таблица 5 не съдържа данни, сравняващи ефекта от комбинацията езетимиб/аторвастатин 10/10 или 10/20, с дози, които са по-високи от аторвастатин 40 mg или розувастатин 20 mg.

В контролирано с плацебо проучване, Редукция на миокардна исхемия с агресивно понижаване на холестерола (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol-Lowering, MIRACL), пациенти с остър коронарен синдром (МИ без Q-зъбец или нестабилна ангина пекторис) са рандомизирани за прием на аторвастатин 80 mg дневно (n = 1538) или плацебо (n = 1548). Лечението е започнато по време на острата фаза след хоспитализиране и е продължило за период от 16 седмици. Аторвастатин 80 mg дневно е осигурил 16% (p = 0,048) намаляване на риска от комбинираната първична крайна точка: смърт поради каквато и да било причина, нефатална миокардна исхемия, реанимиран сърдечен арест или ангина пекторис с данни за миокардна исхемия, изискваща хоспитализация. Това се дължи главно на 26% намаление на рехоспитализацията за ангина пекторис с данни за миокардна исхемия (p = 0,018).

Комбинацията езетимиб/аторвастатин съдържа аторвастатин. В плацебо-контролирано проучване – Англо-скандинавското проучване за сърдечно-съдов изход-клон с понижаване на липидите (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm, ASCOT-LLA) – ефектът от



аторвастатин 10 mg върху фатални и нефатални случаи на коронарна болест на сърцето е оценен при 10 305 пациенти с хипертония, на възраст от 40 до 80 години, с ТС нива $\leq 6,5$ mmol/l и поне три сърдечносъдови рискови фактора. Пациентите са проследени за среден период от 3,3 години. Аторвастатин 10 mg в значителна степен ($p < 0,001$) е намалил относителния риск от: фатална коронарна болест на сърцето плюс нефатална миокардна исхемия с 36% (абсолютно намаление на риска = 1,1%); общи сърдечносъдови събития и процедури по реваскуларизация с 20% (абсолютно намаление на риска = 1,9%); и общи съдови събития с 29% (абсолютно намаление на риска = 1,4%).

В контролирано с плацебо проучване – Съвместно проучване на аторвастатин при диабет (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, CARDS) – ефектът на аторвастатин 10 mg върху крайните точки за сърдечносъдови заболявания (CVD) е оценен при 2838 пациенти, на възраст от 40 до 75 години, с диабет тип 2, един или повече сърдечносъдови рискови фактора, LDL $\leq 4,1$ mmol/l и триглицериди $\leq 6,8$ mmol/l. Пациентите са проследени за среден период от 3,9 години. Аторвастатин 10 mg в съществена степен ($p < 0,05$) е намалил: честотата на големи сърдечносъдови събития с 37% (абсолютно намаление на риска = 3,2%); рискът от инсулт с 48% (абсолютно намаление на риска = 1,3%); както и риска от миокардна исхемия с 42% (абсолютно намаление на риска = 1,9%).

Превенция на сърдечно-съдови инциденти

В многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, активно-контролирано проучване на езетимиб/симвастатин са се включили 18 144 пациенти в рамките на 10 дни от хоспитализиране за остър коронарен синдром (ACS; или остър инфаркт на миокарда [MI], или нестабилна ангина [UA]). Всички пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 за прием на езетимиб/симвастатин 10/40 mg ($n = 9067$) или симвастатин 40 mg ($n = 9077$) и проследени за средно 6,0 години. Пациентите са на средна възраст от 63,6 години; 76% са от мъжки пол, 84% са от европейски произход, като 27% са диабетици. Средната стойност на LDL-C към момента на определянето за отговаряне на критериите за проучването е 80 mg/dl (2,1 mmol/l) за пациентите на терапия за понижаване на липидите ($n = 6390$) и 101 mg/dl (2,6 mmol/l) пациентите, които не са били на предишна терапия за понижаване на липидите ($n = 11 594$). Преди хоспитализирането за отговарящото на критериите събитие ACS, 34% от пациентите са били на терапия със статини. След една година средната стойност на LDL-C за пациенти, които продължават с терапията, е 53,2 mg/dl (1,4 mmol/l) за групата с езетимиб/симвастатин и 69,9 mg/dl (1,8 mmol/l) за групата с монотерапия със симвастатин.

Първичната крайна точка е комбинирана, състояща се от сърдечносъдова смърт, коронарни събития (MCE; дефинирано като нефатален инфаркт на миокарда, документирана нестабилна ангина, която изисква хоспитализиране, или каквито и да било процедури по коронарна реваскуларизация, възникваща поне 30 дни след назначеното рандомизираното лечение) и нефатален инсулт. Проучването демонстрира, че лечението с езетимиб/симвастатин осигурява допълнителна полза за намаляване на първичната комбинирана крайна точка за сърдечносъдова смърт, MCE и нефатален инсулт в сравнение с монотерапия със симвастатин (относително намаляване на риска от 6,4%, $p = 0,016$). Първичната крайна точка е настъпила при 2572 от 9067 пациенти (7-годишната честота по Kaplan-Meier [KM] е 32,72%) в групата с езетимиб/симвастатин и 2742 от 9077 пациенти (7-годишната честота по KM е 34,67%) в групата с монотерапия със симвастатин. (Вижте Фигура 1 и Таблица 6.) Очаква се тази допълнителна полза да е съществена в тази съвместното приложение на езетимиб и аторвастатин. Общата смъртност е без промяна в тази високорискова група.

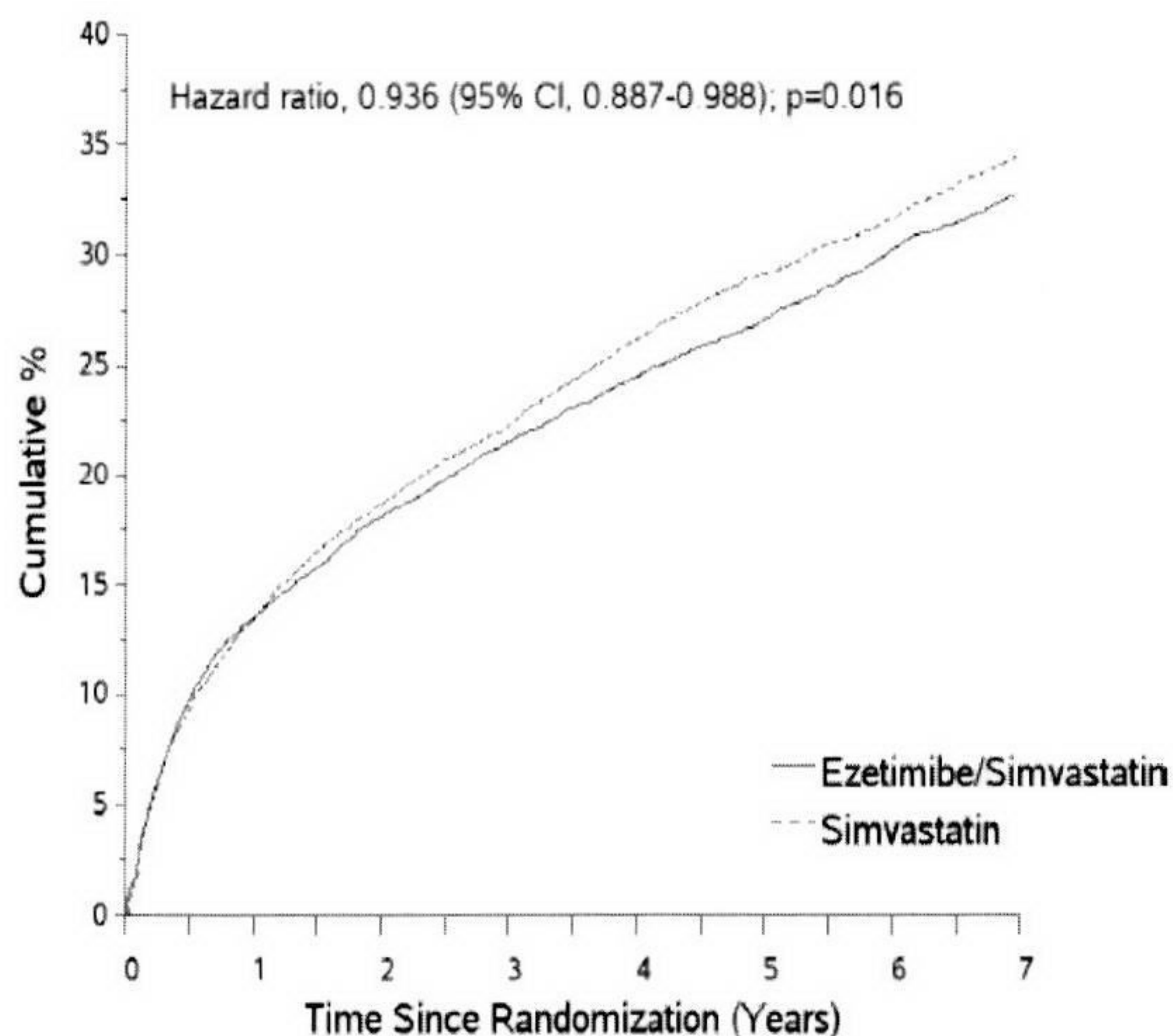


Има цялостно подобрене при всички инсулти; въпреки това има малко, несъществено повишение на хеморагичния инсулт в групата с езетимиб/симвастатин в сравнение със симвастатин като монотерапия. Рискът от хеморагичен инсулт за езетимиб, съвместно прилаган със статини с по-висока потентност, не е оценяван в дългосрочни проучвания.

Ефектът от лечението с езетимиб/симвастатин обикновено съответства на цялостните резултати от много подгрупи, в т.ч. пол, възраст, раса, медицинска анамнеза за захарен диабет, базови липидни нива, предишни терапии със статини, предишен инсулт и хипертония.

Фигура 1: Ефект на езетимиб/симвастатин върху първичната комбинирана крайна точка за сърдечносъдова смърт, големи съдови събития или нефатален инсулт





Subjects at risk								
Ezetimibe/Simvastatin	9067	7371	6801	6375	5839	4284	3301	1906
Simvastatin	9077	7455	6799	6327	5729	4206	3284	1857

Таблица 6
Големи сърдечносъдови събития по група за лечение при всички рандомизирани пациенти в IMPROVE-IT

Резултат	Езетимиб/симвастатин 10/40 mg* (N=9067)		Симвастатин 40 mg† (N=9077)		Съотношение на риска (95% доверителен интервал)	р- стойност
	n	К-М %‡	n	К-М %‡		
Първична комбинирана крайна точка за ефикасност (сърдечносъдова смърт, коронарни събития и нефатален инсулт)						
сърдечносъдова смърт, коронарни събития и нефатален инсулт	2572	32,72%	2742	34,67%	0,936 (0,887; 0,988)	0,016
Компоненти на първичната комбинирана крайна точка и избрани крайни точки за ефикасност (първо възникване на определено събитие по всяко време)						
Сърдечносъдова смърт	537	6,89%	538	6,84%	1,000 (0,887; 1,127)	0,997
Голямо съдово събитие:						
Нефатален инфаркт на миокарда	945	12,77%	1083	14,41%	0,871 (0,798; 0,950)	0,002
Нестабилна	156	2,06%	148	1,92%	1,059 (0,846; 1,331)	0,618



ангина					1,326)	
изискваща хоспитализация						
Коронарна реваскуларизация след 30 дни	1690	21,84%	1793	23,36%	0,947 (0,886; 1,012)	0,107
Нефатален инсулт	245	3,49%	305	4,24%	0,802 (0,678; 0,949)	0,010

* 6% са титрирани нагоре до езетимиб/симвастатин 10/80 mg

† 27% са титрирани нагоре до симвастатин 80 mg

‡ Оценка по Kaplan-Meier след 7 години

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (HoFH)

Проведено е двойно-сляпо, рандомизирано, 12-седмично проучване при пациенти с клинична и/или генотипна диагноза за HoFH. Анализирани са данни от подгрупа пациенти (n = 36), получаващи аторвастатин 40 mg в началото на проучването. Увеличаването на дозата аторвастатин от 40 до 80 mg (n = 12) довежда до намаление на LDL-C от 2% спрямо изходните стойности, при лечение с аторвастатин 40 mg. Съвместното приложение на езетимиб и аторвастатин, еквивалентно на комбинация езетимиб/аторвастатин (10/40 и 10/80 съвкупно, n = 24), води до намаление на LDL-C от 19% спрямо изходните стойности, при лечение с аторвастатин 40 mg. При пациентите със съвместно приложение на езетимиб и аторвастатин, еквивалентно на комбинация езетимиб/аторвастатин (10/80, n = 12), е получено намаление на LDL-C от 25% спрямо изходните стойности при лечение с аторвастатин 40 mg.

След завършване на 12-седмичното проучване отговарящите на критериите пациенти (n = 35), които са получавали аторвастатин 40 mg в началото на проучването, са разпределени за съвместно приложение на езетимиб/аторвастатин 10/40 за допълнителен период до 24 месеца. След поне 4 седмици лечение дозата аторвастатин може да се удвои до максимална доза от 80 mg. В края на 24-те месеца комбинацията езетимиб/аторвастатин (10/40 и 10/80 съвкупно) води до намаление на LDL-C, което отговаря на наблюдаваното в 12-седмичното проучване.

Европейската агенция по лекарствата е отменила задължението за изпращане на резултатите от изпитванията с комбинацията езетимиб/аторвастатин при всички поднабори педиатрична популация при лечението на хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия (вижте точка 4.2 за информация относно педиатричната употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Комбинация от езетимиб/аторвастатин

Доказано е, че комбинацията езетимиб/аторвастатин е биеквивалентна на приложените едновременно в съответни дози езетимиб и аторвастатин таблетки.

Абсорбция

Комбинация от езетимиб/аторвастатин

Ефектите от храна с високо съдържание на мазнини върху фармакокинетичните показатели на езетимиб и аторвастатин, когато се прилагат като комбинация от таблетки езетимиб/аторвастатин, са сравними със съобщаваните за отделните таблетки.

Езетимиб

След перорално приложение езетимиб бързо се абсорбира и в голяма степен се конюгира с фармакологично активен фенолен глюкуронид (езетимиб-глюкуронид). Средните максимални плазмени концентрации (C_{max}) възникват в рамките на 1 до 2 часа за езетимиб-глюкуронид и 4 до



12 часа за езетимиб. Абсолютната бионаличност на езетимиб не може да се определи, тъй като съединението практически не е разтворимо в подходяща за инжектиране водна среда.

Едновременното приемане на храна (богати на мазнини храни или обезмаслени храни) не оказва ефект върху пероралната бионаличност на езетимиб, когато се прилага под формата на таблетки от 10 mg.

Аторвастатин

Аторвастатин се абсорбира бързо след перорално приложение; като максималните плазмени концентрации (C_{max}) се достигат в рамките на 1 до 2 часа. Степента на абсорбция се повишава пропорционално на дозата аторвастатин. След перорално приложение филмираните таблетки аторвастатин са 95% до 99% бионалични в сравнение с разтвора за перорално приложение. Абсолютната бионаличност на аторвастатин е приблизително 12% и системната бионаличност на HMG-CoA редуктазната инхибиторна активност е приблизително 30%. Ниската системна наличност се дължи на пресистемния клирънс в стомашно-чревната лигавица и/или чернодробния „на първо преминаване“ (“first-pass”) метаболизъм.

Разпределение

Езетимиб

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

Аторвастатин

Средният обем на разпределението на аторвастатин е приблизително 381 литра. Аторвастатин се обвързва на $\geq 98\%$ с плазмените протеини.

Биотрансформация

Езетимиб

Езетимиб се метаболизира основно в тънките черва и черния дроб чрез глюкуронидна конюгация (реакция от фаза II) с последваща жлъчна екскреция. При всички оценени видове е наблюдаван минимален оксидативен метаболизъм (реакция от фаза I). Езетимиб и езетимиб-глюкуронид са основните производни от лекарството съединения, които се откриват в плазмата, представлявайки съответно приблизително 10 до 20% и 80 до 90% от общото лекарство в плазмата. Както езетимиб, така и езетимиб-глюкуронид бавно се елиминират от плазмата, като има данни за значимо ентерохепатично рециклиране. Периодът на полуживот за езетимиб и езетимиб-глюкуронид е приблизително 22 часа.

Аторвастатин

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 до орто- и парахидроксилирани деривати и различни бетаоксидационни продукти. Отделно от останалите пътища, тези продукти се метаболизират допълнително чрез глюкурониране. *In vitro* инхибирането на HMG-CoA редуктазата чрез орто- и парахидроксилирани метаболити е еквивалентно на това на аторвастатин. Приблизително 70% от циркулиращата инхибиторна активност за HMG-CoA редуктазата се дължи на активни метаболити.

Елиминиране

Езетимиб

След пероралното приложение на ^{14}C -езетимиб (20 mg) при хора, общият езетимиб е приблизително 93% от общата радиоактивност в плазмата. Приблизително 78% от приложената радиоактивност се открива съответно във фекалиите и урината през 14-дневен период. След 48 часа няма откриваеми нива на радиоактивност в плазмата.



Аторвастатин

Аторвастатин се елиминира основно в жлъчката след чернодробен и/или екстрачернодробен метаболизъм. Въпреки това, лекарственият продукт не изглежда да преминава през значима ентерохепатична рециркулация. Средният плазмен елиминационен полуразпад на аторвастатин при хора е приблизително 14 часа. Полуживотът на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктаза е приблизително 20 до 30 часа поради приноса на активните метаболити.

Аторвастатин е субстрат на чернодробните транспортери, органичен анион-транспортиращ полипептид 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3) транспортер. Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Аторвастатин също така се идентифицира като субстрат на ефлукс транспортерите мултилекарствената резистентност протеин 1 (MDR1) и протеина за резистентност на рак на гърдата (BCRP), което може да ограничи чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин.

Педиатрична популация

Езетимиб

Фармакокинетиката на езетимиб е сходна между деца на възраст ≥ 6 години и възрастни. Няма налични фармакокинетични данни при педиатричната популация на възраст <6 години. Клиничният опит при педиатрични пациенти и пациенти в юношеска възраст включва пациенти с HoFH, HeFH или ситостеролемия.

Аторвастатин

В открито, 8-седмично проучване, етап 1 по Танер ($n = 15$) и етап 2 по Танер ($n = 24$), педиатрични пациенти (на възраст 6 до 17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и изходни стойности на LDL-C ≥ 4 mmol/l са третирани съответно с 5 или 10 mg таблетки за дъвчене или 10 или 20 mg филмирани таблетки аторвастатин веднъж дневно. Телесното тегло е единственият съществен ковариат в популационния ФК модел за аторвастатин. Привидният перорален клирънс на аторвастатин при педиатрични участници изглежда сходен с този при възрастни, когато се скалира алометрично по телесно тегло. Наблюдавани са съответстващи понижения на LDL-C и TC в диапазона на експозициите на аторвастатин и о-хидроксиаторвастатин.

Старческа възраст

Езетимиб

Плазмените концентрации за общ езетимиб са около 2 пъти по-високи при лица в старческа възраст (≥ 65 години) спрямо млади (от 18 до 45 години). Намалването на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между лекуваните с езетимиб пациенти в старческа възраст и по-млади пациенти.

Аторвастатин

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

Чернодробно увреждане

Езетимиб

След единична доза от 10 mg езетимиб средната AUC за общ езетимиб беше повишена с около 1 пъти при пациенти с лека чернодробна недостатъчност (оценка по 5 или 6 по Child Pugh) в сравнение със здрави участници. В 14-дневно проучване с многократни дози (10 mg дневно) при пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (оценка 7 до 9 по Child Pugh) средната AUC за общ езетимиб беше повишена приблизително 4 пъти в Ден 1 и Ден 14 в сравнение със здрави



участници. Не е необходимо регулиране на дозата при пациенти с лека чернодробна недостатъчност. Поради неизвестните ефекти на повишената експозиция към езетимиб при пациенти с умерена до тежка чернодробна недостатъчност (оценка > 9 по Child-Pugh), езетимиб не се препоръчва за тези пациенти (вижте точки 4.2 и 4.4).

Аторвастатин

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

Бъбречно увреждане

Езетимиб

След единична доза от 10 mg езетимиб при пациенти с тежко бъбречно заболяване ($n=8$; среден $CrCl \leq 30$ ml/мин/1,73 m²), средната AUC за общия езетимиб беше повишена с приблизително 1,5 пъти в сравнение със здравите участници ($n = 9$).

Допълнителен пациент в това проучване (който беше след бъбречна трансплантация и получаващ множество лекарствени продукти, в т.ч. циклоспорин) получи 12 пъти по-голяма експозиция към общ езетимиб.

Аторвастатин

Бъбречното заболяване няма влияние върху плазмените концентрации или липидните ефекти на аторвастатин и активните му метаболити.

Пол

Езетимиб

Плазмените концентрации за общ езетимиб са леко по-високи (с приблизително 20%) при жени, отколкото при мъже. Намаляването на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между лекуваните с езетимиб мъже и жени.

Аторвастатин

Концентрациите на аторвастатин и активните му метаболити при жени се различават от тези при мъже (жени: прикл. 20% по-високи за C_{max} и прикл. 10% по-ниски за AUC). Тези разлики не са от клинична значимост, което води до липса на клинично значими разлики в липидните ефекти сред мъже и жени.

SLCO1B1 полиморфизъм

Аторвастатин

Чернодробното поемане на всички HMG-CoA редуктазни инхибитори, вкл. аторвастатин, включва OATP1B1 транспортера. При пациенти с SLCO1B1 полиморфизъм съществува риск от повишена експозиция към аторвастатин, което може да доведе до по-висок риск от рабдомиолиза (вижте точка 4.4). Полиморфизмът в гена, който кодира OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), е свързан с 2,4 пъти по-висока експозиция към аторвастатин (AUC), отколкото при лица без този генотипен вариант (c.521TT). Генетично влошеното чернодробно поемане на аторвастатин също така е възможно при тези пациенти. Възможните последствия за ефикасността не са известни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Комбинация от езетимиб/аторвастатин

При тримесечни проучвания със съвместно приложение с езетимиб и аторвастатин при плъховете и кучета наблюдаваните токсични ефекти бяха по същество тези, които обикновено са свързани със



статини. Статиноподобните хистопатологични резултати бяха ограничени до черния дроб. Някои от токсичните ефекти бяха по-изразени от наблюдаваните по време на монотерапия само със статини. Това се дължи на фармакокинетичните и/или фармакодинамичните взаимодействия след съвместното приложение.

Съвместното приложение на езетимиб и аторвастатин при бременни плъхове показва, че има свързано с теста повишение на скелетната вариация „намалена осификация на гръдните кости“ при групата с висока доза (1000/108,6 mg/kg) езетимиб/аторвастатин. Това може да е свързано с наблюдаваното понижение на телесното тегло на плода. При бременни зайци се наблюдава малък брой скелетни деформации (слети гръдни кости, слети опашни прешлени и асиметрични вариации на гръдните кости).

В серия от *In vivo* и *In vitro* анализи езетимиб, когато се приема самостоятелно или съвместно с аторвастатин, не показва генотоксичен потенциал.

Езетимиб

Изпитванията при животни по отношение на токсичност при многократно приложение на езетимиб не са били установени таргетни органи за токсични ефекти. При кучета, третирани в продължение на четири седмици с езетимиб ($\geq 0,03$ mg/kg/ден), концентрациите на холестерол в кистозната жлъчка е нараснала от 2,5 до 3,5 пъти. Въпреки това, в едногодишно проучване с кучета, на които се даваха дози до 300 mg/kg/дневно, нямаше наблюдавана повишена честота на холелитиаза или други хепатобилиарни ефекти. Значението на тези данни за хора не е известно. Не може да се изключи литогенен риск, който е свързан с терапевтичната употреба на езетимиб.

Тестовите за дългосрочна канцерогенност на езетимиб са отрицателни.

Езетимиб няма ефект върху фертилитета на мъжки или женски плъхове, нито се установи, че е тератогенен при плъхове или зайци, нито имаше ефект върху пренаталното или постнаталното развитие. Езетимиб преминава плацентарната бариера при бременни плъхове и зайци, на които са давани многократни дози от 1000 mg/kg/ден.

Аторвастатин

Аторвастатин е отрицателен за мутагенен и кластогенен потенциал в батерия от 4 *In vitro* изследвания и 1 *In vivo* анализ. Не е установено, че аторвастатин е канцерогенен при плъхове, но при прилагане на високи дози при мишки (довели до 6-11 пъти AUC_{0-24h} , достигната при хора с най-високата препоръчана доза) показват хепатоцелуларни аденоми при мъжките и хепатоцелуларни карциноми при женските. От експериментални проучвания с животни има доказателства, че HMG-CoA редуктазните инхибитори може да повлияят на развитието на плода или фетуса. При плъхове, зайци и кучета аторвастатин не е оказал ефект върху фертилитета и не е тератогенен; въпреки това при плъхове и зайци има наблюдавана фетална токсичност при токсични за майката дози. Развитието на плода при плъхове е забавено и постнаталната преживяемост е намалена при експозиция на майките към високи дози аторвастатин. При плъхове няма доказателство за преминаване през плацентата. При плъхове плазмените концентрации на аторвастатин са сходни с тези в кърмата. Не е известно дали аторвастатин или метаболитите му се отделят в човешката кърма.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката



Микрокристална целулоза 101
Манитол
Калциев карбонат
Кроскармелоза натрий
Хидроксипропилцелулоза
Полисорбат 80
Железен оксид, жълт (E172)
Магнезиев стеарат
Повидон К-29/32
Натриев лаурилсулфат

Покритие на таблетката

Толизано 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg:

Лактоза монохидрат
Хипромелоза 2910 (E464)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 4000 (E1521)

Толизано 10 mg/80 mg:

Хипромелоза 2910 (E464)
Титанов диоксид (E171)
Талк (E553b)
Макрогол 400 (E1521)
Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални мерки при съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

OPA/Al/PVC//Al блистери и перфорирани еднодозови блистери, опаковани в картонени кутии.
Опаковка от 30 и 30 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



ALKALOID – INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4, 1231 Ljubljana - Črnuče
Словения
тел.: +386 1 300 42 90
факс: +386 1 300 42 91
имейл: info@alkaloid.si

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Толизано 10 mg/10 mg филмирани таблетки	Рег.№
Толизано 10 mg/20 mg филмирани таблетки	Рег.№
Толизано 10 mg/40 mg филмирани таблетки	Рег.№
Толизано 10 mg/80 mg филмирани таблетки	Рег.№

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

Дата на първо разрешаване: 10.09.2024
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2024

