

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зенон 10 mg/40 mg филмирани таблетки
Zenon 10 mg/40 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Зенон 10 mg/40 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg езетимиб и 40 mg росувастатин (като росувастатин калций).

Помощни вещества с познат ефект:

Зенон 10 mg/40 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 301,0 mg лактоза монохидрат.

За пълният списък на помощните вещества вижте т.6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Зенон 10 mg/40 mg: розови продълговати филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Зенон е показан като заместваща адювантна терапия към диета и други нефармакологични подходи (като например физически упражнения, намаляване на теглото) за употреба при възрастни пациенти с първична хиперхолестеролемия (хеторозиготна фамилна и нефамилна) или хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, които са вече лекувани и адекватно контролирани с комбинацията от езетимиб и росувастатин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Пациентът трябва да спазва и да се придържа към подходяща липидредуцираща диета по време на лечението с Зенон.

Зенон не е подходящ за начална терапия. Започване на лечението или корекция на дозата, ако е необходимо трябва да се направи само с монокомпонентите и след определяне на подходящите дози може да се премине към фиксираната дозова комбинация.

Пациентът трябва да приема доза, която е същата при предишното лечение.

Препоръчителната доза е една таблетка Зенон дневно.

Едновременно прилагане със секвестранти на жлъчни киселини

Взимането на дозата Зенон трябва да бъде или ≥ 2 часа преди или ≥ 4 часа след прием на секвестранти на жлъчни киселини.

Педиатрична популация

Започването на лечение трябва да се прави под наблюдение от специалист.

Зенон не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години, поради недостатъчни данни за безопасност и ефикасност (вижте т. 5.2).

Използване в старческа възраст

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20140379

Разрешение № 39916 / 11-12-2017

Одобрение № /



Начална доза от 5 mg се препоръчва при пациенти на възраст >70 години (вижте точка 4.4). Не се налага друга корекция на дозата поради възрастта. Комбинацията не е подходящ за начална терапия. Започване на лечението или корекция на дозата, ако е необходимо трябва да се направи само с монокомпонентите и след определяне на подходящите дози може да се премине към фиксираната дозова комбинация.

Употреба при чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека чернодробна недостатъчност (5 до 6 по Child Pugh score). Лечение със Зенон 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). Зенон е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вижте т. 4.3).

Употреба при бъбречно увреждане

Дозата от 10 mg/40 mg е противопоказана при пациенти с умерено бъбречно увреждане. Употребата на Зенон при пациенти с тежко бъбречно увреждане е противопоказана за всички дози (вижте точки 4.3 и 5.2).

Раса

Повишено системно въздействие се наблюдава при индивиди с азиатски произход (вижте точки 4.4 и 5.2). Препоръчителната начална доза за пациенти с азиатски произход е 5 mg.

Фиксираната дозова комбинация не е подходяща за начална терапия. Монокомпонентните препарати трябва да се използват за начало на лечението или за модифициране на дозата. Зенон 10 mg/40 mg филмирани таблетки са противопоказани при тези пациенти (вижте точки 4.3 и 5.2).

Генетичен полиморфизъм

Известни са специфични типове на генетичен полиморфизъм, които могат да доведат до повишена експозиция на росувастатин (вижте т. 5.2). За пациенти, за които е известно, че имат такива специфични типове полиморфизъм, се препоръчва по-ниска дневна доза от Зенон.

Дозировка при пациенти с фактори предразполагащи към миопатия

Препоръчителната начална доза е 5 mg 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. Зенон 10 mg/40 mg филмирани таблетки са противопоказани при някои от тези пациенти (вижте т. 4.3)

Съпътстваща терапия

Росувастатин е субстрат на различни транспортерни протеини (например OATP1B1 и BCRP). Рискът от миопатия (включително рабдомиолиза) се повишава, когато Зенон се прилага едновременно с лекарсва, за които е известно, че могат да повишат плазмената концентрация на росувастатин, поради взаимодействия с тези транспортерни протеини (напр. циклоспорин и изветсни протеазни инхибитори, вкл. комбинации от ритонавир с атазанавир, лопинавир, и/или типранавир; вижте точки 4.4 и 4.5).

Когато е възможно, трябва да се вземат предвид алтернативни медикаменти, и, ако е необходимо, да се обмисли временно преустановяване на терапията със Зенон. В случаи, когато съвместният прием на тези лекарствени продукти със Зенон не може да се избегне, ползата и риска от едновременната терапия и адаптирането на дозата на росувастатин трябва да се обмисли внимателно (вижте т. 4.5).

Начин на приложение

Приложението е по перорален път. Зенон може да се прилага по всяко време на денонощието с или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в т.б.1.



- По време на бременност и кърмене и при жени във фертилна възраст, които не прилагат адекватни мерки против забременяване (вижте т. 4.6).
- При пациенти с активно чернодробно заболяване, включително необяснимо, персистиращо повишение на серумните трансминази и всяко повишение на серумна трансминаза надвишаващо 3x горната граница на нормата (ULN), (вижте т.4.4)
- При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вижте т.4.4).
- При пациенти с миопатия (вижте т. 4.4)
- При пациенти, получаващи едновременно циклоспорин (вижте т. 4.5)

Доза от 10 mg / 40 mg е противопоказана при пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия/рабдомиолиза. Такива фактори включват:

- Умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min)
- Хипотиреоидизъм
- Лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания
- Предишна анамнеза за мускулна токсичност с други HMG-CoA редуктазни инхибитори или фибрат
- Алкохолна злоупотреба
- Случай, в който може да се повишат плазмените нива
- Азиатски пациенти
- Едновременна употреба с фибрати (вижте точки 4.4, 4.5 и 5.2)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефекти върху скелетната мускулатура

След маркетизиране на езетимиб, са били съобщавани случаи на миопатия и рабдомиолиза. Повечето пациенти, които са развили рабдомиолиза са приемали едновременно статин с езетимиб. Въпреки това, рабдомиолиза е била докладвана много рядко с монотерапия с езетимиб и много рядко при добавяне на езетимиб към други препарати, за които е известно, че повишават риска от рабдомиолиза.

Ефектите върху скелетната мускулатура, като миалгия, миопатия и рядко, рабдомиолиза, са наблюдавани при лекувани с росувастатин пациенти при всички дози и особено при дози > 20 mg. Има наблюдавани много рядко случаи на рабдомиолиза при използване на езетимиб в комбинация с инхибитори на HMG-CoA редуктаза. Фармакодинамично взаимодействие не може да бъде изключено (вижте точка 4.5) и при комбинираното им използване трябва да се подхожда внимателно.

Както при останалите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, съобщаваната честота на рабдомиолиза, свързана с росувастатин при пост-маркетингово приложение, е по-висока при доза 40 mg.

Ако се подозира миопатия въз основа на мускулни симптоми или е потвърдена от нивото на креатинфосфокиназа (КФК) > 10 пъти над ULN, Зенон и всяко от другите лекарства, които пациентът приема трябва незабавно да се преустановят. Всички пациенти, които започват терапия със Зенон трябва да бъдат посъветвани за риска от миопатия и предупреждени да съобщават незабавно всяка необяснима мускулна болка, чувствителност или слабост (вижте т. 4.8).

Количествено определяне на креатининкиназа

Креатининкиназа (СК) не трябва да се изследва след физическо усилие или при алтернативна причина за повишаване на СК, което може да обърка интерпретирането на резултата. Ако нивата на СК са значително повишени спрямо началните (> 5xULN), трябва да се направи повторно изследване за потвърждаване до 5-7 дни. Ако повторното изследване потвърди, че началната СК > 5xULN, лечение не трябва да се започва.

Преди лечение



Трябва да се обърне внимание при пациенти с предразполагащи фактори за миопатия/ рабдомиолиза. Тези фактори включват:

- бъбречно увреждане,
- хипотиреоидизъм,
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни нарушения,
- предхождащи анамнестични данни за мускулна токсичност при употреба на друг инхибитор на HMG-CoAредуктаза или фибрат,
- злоупотреба с алкохол,
- възраст над 70 години,
- ситуации, при които могат да се стигне до повишаване на плазмената концентрация (вижте точки 4.2, 4.5 и 5.2),
- едновременен прием на фибрати,

При такива пациенти, рискът от лечението и възможен благоприятен ефект трябва да се обмислят и се препоръчва клинично наблюдение. Ако СК нивата са значително повишени спрямо началните ($>5xULN$), лечение не трябва да се започва.

При продължаващо лечение

Пациентите следва да бъдат помолени незабавно да уведомяват за необяснима мускулна болка, слабост или крампи, особено при общо неразположение и висока температура. При тези пациенти трябва да се определят нивата на СК. Лечението трябва да бъде преустановено, ако нивата на СК са значително повишени ($>5xULN$) или когато мускулните симптоми са тежки и ежедневно причиняват дискомфорт (дори ако нивата на СК са $\leq 5x ULN$). Ако симптомите преминат и нивата на СК се върнат към норма, трябва да се прецени включването отново на росувастатин или алтернативен инхибитор на HMG-CoAредуктаза в най-ниски дози, при непрекъснато наблюдение на пациента. Рутинно мониториране на СК нивата при асимптоматични пациенти не е оправдано. Има много редки съобщения за имуно-медирана некротизираща миопатия (IMNM) по време на или след лечението със статини, включително росувастатин. IMNM клинично се характеризира с проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатинкиназа, които продължават да присъстват въпреки преустановяване на лечението със статини.

В клинични изпитвания няма данни за повишен ефект върху скелетната мускулатура при малък брой пациенти, които са получили росувастатин и съпровождащо лечение. Има, обаче, повишена честота на миозит и миопатия при пациенти лекувани с други инхибитори на HMG-CoAредуктаза заедно с производни на фибратна киселина, включително гемфиброзил, циклоспорин, никотинова киселина, азолови противогъбични продукти, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици.

Гемфиброзил повишава риска от миопатия, когато се прилага едновременно с някои инхибитори на HMG-CoAредуктаза. Поради това комбинирането на росувастатин и гемфиброзил не се препоръчва. Ползата от допълнителна промяна на липидните нива с комбинираното използване на росувастатин с фибрати или ниацин трябва внимателно да се обмисли, както и потенциалния риск при подобни комбинации. Дозата от 40 mg росувастатин е противопоказана при едновременно използване на фибрат. (вижте точки 4.5 и 4.8.)

Росувастатин не трябва да се използва при пациенти с остри, сериозни състояния, които предполагат миопатия или предразполагат към развитието на бъбречна недостатъчност, вторична вследствие рабдомиолиза (напр. сепсис, хипотония, голяма операция, травма, тежки метаболитни, ендокринни и електролитни нарушения или неконтролирани гърчове).

Чернодробни ензими

При контролирани проучвания за съвместно приложение при пациенти, получаващи езетимиб и статин, е наблюдавано последователно увеличение на трансаминазите (≥ 3 x горната граница над нормата). Чернодробни функционални тестове трябва да се проведат в началото на лечение то, когато езетимиб се прилага с росувастатин и след това, съгласно инструкциите (виж точка 4.8.)



Както и при останалите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, росувастатин трябва да се използва внимателно при пациенти, които консумират значителни количества алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване. Препоръчително е чернодробната функция да се изследва преди и 3 месеца след започване на лечение с росувастатин. Росувастатин трябва да се спре или дозата да се намали, ако нивото на серумните трансминази е 3 пъти по-високо от горната граница на нормата. Честотата на съобщаване на сериозни чернодробни събития (включващи основно повишени чернодробни трансминази) при постмаркетинговото приложение е по-висока при доза 40 mg.

При пациенти с вторична хиперхолестеролемия причинена от хипотиреоидизъм или нефрозен синдром, подлежащото заболяване трябва да се лекува преди да се започне лечение с росувастатин.

Чернодробна недостатъчност

Във връзка с неясни ефекти от увеличената експозиция към езетимиб при пациенти с умерена и тежка чернодробна недостатъчност, при тях не се препоръчва използване на Зенон (вж. раздел 5.2).

Ефекти върху бъбреците

Протеинурия, предимно тубуларна, установена чрез изследване тип тест с лентичка, е наблюдавана при пациенти, лекувани с по-високи дози росувастатин, по-точно с 40 mg, при които е преходна в повечето случаи. Не е доказано, че протеинурията предшества остро или прогресивно бъбречно заболяване (вижте т. 4.8). Честотата на съобщаваните сериозни нежелани реакции, засягащи бъбреците при постмаркетингова употреба е по-висока при доза от 40 mg. Трябва да се вземе предвид оценка на бъбречната функция по време на рутинното проследяване при пациенти, лекувани с доза от 40 mg.

Захарен диабет

Някои доказателства предполагат, че статините като клас повишават нивото на кръвната захар и при някои пациенти, и висок риск от бъдещ диабет, могат да доведат до хипергликемия, когато са определени формални грижи при диабет. Този риск, обаче, се компенсира от намаляване на съдовия риск със статини и не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статини. Пациенти с риск от хипергликемия (глюкоза на гладно от 5,6 до 6,9 mmol/l, ИТМ > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония) трябва да се проследяват клинично и лабораторно в съответствие с националните ръководства.

В изпитването JUPITER докладваната средна честота на захарен диабет е 2,8% при росувастатин и 2,3% при плацебо, главно при пациенти с ниво на глюкозата на гладно от 5,6 до 6,9 mmol/l.

Интерстициално белодробно заболяване

Съобщавани са отделни случаи на интерстициално белодробно заболяване при употреба на някои статини, особено при продължителна терапия (вижте раздел 4.8). Представените белези могат да включват затруднено дишане, суха кашлица и влошаване на здравословното състояние (отпадналост, загуба на тегло, температура). Ако се подозира, че пациент развива интерстициално белодробно заболяване, лечението със статин трябва да се преустанови.

Протеазни инхибитори

Наблюдавана е повишена системна експозиция на росувастатин при субекти, получаващи росувастатин едновременно с различни протеазни инхибитори в комбинация с ритонавир. Трябва да се обмисли ползата от понижаването на липидите, чрез употребата на росувастатин при пациенти с HIV, получаващи протеазни инхибитори и потенциала за повишена плазмена концентрация на росувастатин, при започване и титриране на дозите на росувастатин при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори. Едновременната употреба с някои протеазни инхибитори не се препоръчва, освен ако дозата на росувастатин се коригира (вижте точки 4.5).



Фибрати

Безопасност и ефикасност на едновременно лечение на езетимиб с фибрати не са установени.

Антикоагуланти

Интернационално нормализирано съотношение - International Normalised Ratio (INR) трябва адекватно да се мониторира при лечение с Зенон и варфарин или други кумаринови антикоагуланти или флуиндион (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Фузидова киселина

Зенон не трябва да се прилага едновременно с фузидова киселина за системно приложение или в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които системната терапия с фузидова киселина се счита за основна, лечението със статини трябва да бъде преустановено през целия период на лечение с фузидова киселина. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, приемащи фузидова киселина и статини в комбинация (вж. точка 4.5). Пациентът трябва да бъде посъветван да потърси незабавно медицинска помощ при възникване на симптоматика като, мускулна слабост, болки или чувствителност.

Терапията със статини, може да бъде възстановена седем дни след последната доза фузидова киселина.

При изключителни обстоятелства, в които е необходимо продължително системно приложение на фузидова киселина, например при лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременното прилагане на Зенон и фузидова киселина трябва да се обмисли при всеки случай и при строг медицински контрол.

Раса

Фармакокинетичните проучвания показват повишено въздействие при индивиди с азиатски произход в сравнение с тези от бялата раса (вижте точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Педиатрични пациенти

Зенон не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години, поради недостатъчни данни върху безопасността и ефикасността (вижте т. 5.2).

Зенон съдържа лактоза монохидрат

Пациенти с редки наследствени галактозна непоносимост, Lapp лактозна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Противопоказана комбинация:

Циклоспорин: Едновременното приложение на Зенон с циклоспорин е противопоказано заради росувастатин (вижте т. 4.3). При едновременно приложение на росувастатин и циклоспорин, стойностите за AUC на росувастатин са средно 7 пъти по-високи от наблюдаваните при здрави доброволци (вижте таблица 1). Едновременното приложение няма ефект върху плазмените концентрации на циклоспорин.

При проучване с 8 пациенти след бъбречна трансплантация и креатининов клирънс > 50 ml/min на лечение с постоянна доза циклоспорин, прилагането еднократно на доза от 10 mg езетимиб е довело до 3,4 пъти (от 2,3 до 7,9 пъти) увеличаване на AUC за общия езетимиб в сравнение със стойностите при контролната група от здрави индивиди, участвали в друго проучване ($n=17$), които са получавали само езетимиб. В друго проучване с пациенти с бъбречна трансплантация и тежка бъбречна недостатъчност, лекувани с циклоспорин и множество други лекарствени продукти, е била установена 12 пъти по-голяма експозиция към общия езетимиб в сравнение с контролите, получавали само езетимиб. В едно дупериодично кръстосано проучване при 12 здрави доброволци, приложението на 20 mg дневно езетимиб в продължение на 8 дни еднократна доза от 100 mg циклоспорин на седмия ден, е довело до средно 16% увеличение на



AUC за циклоспорин (граница от 10 % намаляване до 51 % увеличаване), в сравнение с еднократна доза от 100 mg циклоспорин приложен самостоятелно. Контролирано проучване върху ефекта от едновременното приложение на езетимиб и циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация на лечение с циклоспорин, не е било провеждано.

Непрепоръчителни комбинации:

Фибрати: При пациенти, получаващи фенофибрат и езетимиб, лекарят трябва да оцени възможния риск от холелитиаза и заболяване на жлъчния мехур (вж. точки 4.4 и 4.8). Ако има съмнения за холелитиаза при пациенти, получаващи езетимиб и фенофибрат, се налага изследване на жлъчния мехур и терапията трябва да бъде прекратена (вж. точка 4.8).

Едновременното ползване на фенофибрат или гемфиброзил слабо увеличава концентрацията на езетимиб (приблизително съответно 1,5- и 1,7-пъти).

Едновременната употреба на езетимиб и други фибрати не е проучвана.

Фибратите могат да увеличат екскрецията на холестерол в жлъчката, което да причини холелитиаза. В изпитвания с животни, понякога езетимиб повишава холестерола в жлъчката в жлъчния мехур, но не при всички видове (вж. точка 5.3). Литогенният риск, свързан с терапевтичната употреба на езетимиб, не може да бъде изключен.

Гемфиброзил и други намаляващи липидите продукти: Едновременното приложение на росувастатин и гемфиброзил води до 2-кратно нарастване на C_{max} и AUC на росувастатин (вижте точка 4.4).

Според данните от проучванията на специфичното взаимодействие, не се очаква фармакокинетично значимо взаимодействие с фенофибрат, но може да се развие фармакодинамично взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, други фибрати и намаляващи липидите дози (> или равно на 1g/ден) ниацин (никотинова киселина) повишават риска от миопатия, когато се прилагат едновременно с инхибитори на HMG-CoA редуктаза, вероятно поради това, че могат да предизвикат появата на миопатия при самостоятелно приложение. Дозата от 10 mg/40 mg е противопоказана при едновременно използване на фибрат (вижте точки 4.3 и 4.4).

Протеазни инхибитори: Макар че точният механизъм на взаимодействие не е известен, едновременното приложение на протеазен инхибитор може силно да увеличи въздействието на росувастатин (вижте табл.1). При фармакокинетично проучване, едновременното приложение на 10 mg росувастатин и комбиниран продукт с два протеазни инхибитора (300 mg атазанавир /100 mg ритонавир) на здрави доброволци води до приблизително трикратно и седемкратно повишение на стойностите за росувастатин съответно на AUC и C_{max} . Едновременното приложение на росувастатин и някои протеазни инхибитори, трябва да се обмисли добре след внимателно преразглеждане на възможните начини за коригиране на дозите на росувастатин, въз основа на очакваното повишение на експозицията на росувастатин (вижте точки 4.2, 4.4, 4.5 и таблица 1).

Фузидова киселина: Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза може да се увеличи при комбинирана терапия на фузидова киселина за системно приложение и статини. Механизмът на това взаимодействие (дали е фармакодинамичен или фармакокинетичен, или и двата) е все още неизвестен. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, които са на тази комбинирана терапия.

Ако е наложителна системната терапия на фузидова киселина, лечението с росувастатин трябва да се преустанови през целия период на лечение на фузидинова киселина (виж точка 4.4)



Други взаимодействия

Цитохром P450 ензими: Резултатите от проучванията *in vitro* и *in vivo* показват, че росувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензими. Освен това, росувастатин е слаб субстрат за тези изоензими. Не са очаквани лекарствени взаимодействия при цитохром P450 медиран метаболизъм. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между росувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4).

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

Антиациди: Едновременното приложение с антиацид намалява скоростта на абсорбция на езетимиб, но няма ефект върху бионаличността му. Това намаление в скоростта на абсорбция не се счита за клинично значимо.

Едновременното приложение на росувастатин и антиацидна суспензия, съдържаща алуминиева и магнезиева основа, води до понижаване на плазмените концентрации на росувастатин с приблизително 50%. Този ефект се намалява при приложение на антиацида 2 часа след росувастатин. Клиничното значение на това взаимодействие не е установено.

Холестирамин: Едновременното приложение на холестирамин намалява средната площ под кривата (area under the curve - AUC) за общия езетимиб (включва езетимиб + езетимиб глюкуронид) приблизително с 55 %. Редукцията на повишения LDL-холестерол, предизвикана от добавянето на езетимиб към холестирамина, може да бъде понижена поради това взаимодействие (вж. точка 4.2).

Антикоагуланти, антагонисти на витамин К: В едно проучване при 12 здрави възрастни мъже едновременното приложение на езетимиб (10 mg веднъж дневно) не е имало значителен ефект върху бионаличността на варфарин и протромбиновото време. Но след пускане на пазара са докладвани случаи на увеличено интернационално нормализирано съотношение (INR) при пациенти, при които езетимиб е добавен към варфарин или флуиндион. Ако езетимиб се добави към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, то е необходимо съответно проследяване на INR (вж. точка 4.4).

Както и при останалите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, започването на лечение или повишаването на дозата росувастатин при пациенти, лекувани едновременно с антагонисти на витамин К (напр. варфарин или друг кумаринов антикоагулант) може да доведе до повишение на международното нормализирано съотношение (INR). Прекратяването на лечението или намаляването на дозата могат да доведат до понижаване на INR. В подобни ситуации е желателно съответно мониториране на INR.

Еритромицин: Едновременното приложение на росувастатин и еритромицин води до 20% понижаване на стойностите на $AUC_{(0-t)}$ и 30% понижаване на C_{max} за росувастатин. Това взаимодействие може да е в резултат на ускорен мотилитет на червата, причинен от еритромицин.

Перорален контрацептив/хормонално заместващо лечение (HRT): Едновременното приложение на росувастатин и перорален контрацептив води до повишаване на AUC на етинил естрадиол и норгестрел съответно с 26% и 34%. Тези повишени плазмени нива трябва да се имат предвид, когато се определя дозата на пероралния контрацептив. Няма фармакокинетични данни за пациенти, които вземат едновременно росувастатин и HRT и поради това не може да бъде изключен сходен ефект. Комбинирането, обаче, се използва много от жени в клинични изпитвания и се понася добре.



Други лекарствени продукти: Според данните от проучванията на специфичното взаимодействие, не се очаква клинично значимо взаимодействие с дигоксин. В клинични проучвания за лекарствени взаимодействия, езетимиб не е оказал влияние върху фармакокинетиката на дапсон, декстрометорфан, дигоксин, перорални контрацептиви (етинил естрадиол и левоноргестрел), глипизид, толбутамид или мидазолам, по време на едновременно приложение. Циметидин, прилаган съвместно с езетимиб, няма ефект върху бионаличността на езетимиб.

Лекарствени взаимодействия, изискващи корекция на дозата на росувастатин (вижте табл.1): Когато се налага едновременно приложение на росувастатин с други лекарствени продукти, за които се знае, че повишават експозицията на росувастатин, дозите трябва да се коригират. Максималната дневна доза трябва да бъде нагласена така, че очакваната експозиция на росувастатин да не превиши повече от 40 mg дневна доза росувастатин, приета без взаимодействие на лекарствени продукти, например доза от 20 mg росувастатин с гемфиброзил (1.9-кратно увеличение), и доза от 10 mg росувастатин с комбинация от ритонавир/атазанавир (3.1-кратно увеличение).

Таблица 1 Ефекти на прилагани едновременно с росувастатин лекарствени продукти върху експозицията на росувастатин (AUC; в низходящ ред) от публикувани клинични проучвания

<u>Дозов режим на лекарството, което взаимодейства</u>	<u>Дозов режим на росувастатин</u>	<u>Промяна в AUC* на росувастатин</u>
Циклоспорин 75 mg BID to 200 mg BID, 6 месеца	10 mg OD, 10 дни	7.1-кратно ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg OD, 8 дни	10 mg, единична доза	3.1-кратно ↑
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg BID, 17 дни	20 mg OD, 7 дни	2.1-кратно ↑
Гемфиброзил 600 mg BID, 7 дни	80 mg, единична доза	1.9-кратно ↑
Елтромбопаг 75 mg OD, 10 дни	10 mg, единична доза	1.6-кратно ↑
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg BID, 7 дни	10 mg OD, 7 дни	1.5-кратно ↑
Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg BID, 11 дни	10 mg, единична доза	1.4-кратно ↑
Дронедарон 400 mg BID	Не е наличен	1.4-кратно ↑
Итраконазол 200 mg OD, 5 дни	10 mg, единична доза	**1.4-кратно ↑
Езетимиб 10 mg OD, 14 дни	10 mg, OD, 14 дни	**1.2-кратно ↑
Фосампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg BID, 8 дни	10 mg, единична доза	↔
Алеглитазар 0.3 mg, 7 дни	40 mg, 7 дни	↔
Силимарин 140 mg TID, 5 дни	10 mg, единична доза	↔
Фенофибрат 67 mg TID, 7 дни	10 mg, 7 days	↔
Рифампин 450 mg OD, 7 дни	20 mg, единична доза	↔
Кетоконазол 200 mg BID, 7 дни	80 mg, единична доза	↔
Флуконазол 200 mg OD, 11 дни	80 mg, единична доза	↔
Еритромицин 500 mg QID, 7 дни	80 mg, единична доза	28%
Байкалин 50 mg TID, 14 дни	20 mg, единична доза	47%



* Данните, дадени като x-кратна промяна показват опростено съотношение между съвместно прилаганото лекарство и росувастатин самостоятелно. Данните, дадени като % промяна представят % разлика, в сравнение с росувастатин, когато се приема самостоятелно. Увеличението е означено с “↑”, липсата на разлика с “↔”, понижението с “↓”.

** Няколко проучвания, свързани с взаимодействия са направени с различни дози росувастатин, като таблицата показва най-значимите взаимодействия

OD = веднъж дневно; BID = два пъти дневно; TID = три пъти дневно; QID = четири пъти дневно

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Зенон е противопоказан при бременност и кърмене (вижте точка 4.3).

Жени във фертилна възраст трябва да използват подходящи контрацептивни мерки по време на лечение.

Бременност

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 въздействия върху хода на бремеността, ембриофеталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Тъй като холестерол и други продукти на холестероловата биосинтеза са от съществено значение за развитието на фетуса, потенциалният риск от потискане на HMG-CoA редуктаза превалява над провеждане на лечение по време на бременност. Проучванията с животни дават ограничени доказателства за репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3). Ако пациентка забременее докато използва този лекарствен продукт, лечението трябва да бъде незабавно преустановено.

Кърмене

Изследванията при плъхове са установили, че езетимиб се отделя в кърмата. Не се знае дали езетимиб се отделя в кърмата при хората.

Росувастатин се екскретира в кърмата на плъхове. Няма данни по отношение екскретирането в кърмата при хора (вижте точка 4.3).

Фертилитет

Няма налични данни от клинични проучвания относно ефектите на езетимиб върху фертилитета при хора. Езетимиб няма ефект върху фертилитета при мъжки и женски плъхове (вижте т. 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изследвания във връзка с ефектите върху способностите за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при управление на превозни средства или работа с машини трябва да се има предвид, че световъртеж е докладван като нежелана лекарствена реакция.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Нежеланите лекарствени реакции, докладвани за всяка от отделните съставки (езетимиб или росувастатин) могат да бъдат потенциални нежелани ефекти със Зенон.

В клинични проучвания с продължителност до 112 седмици, езетимиб 10 mg дневно е бил прилаган самостоятелно при 2 396 пациенти в комбинация със статин при 11 308 пациенти, или с фенофибрат при 185 пациенти. Нежеланите лекарствени реакции са били обикновено леки и с преходен характер. Честотата на нежеланите лекарствени реакции при използването на езетимиб



миб е била подобна на тази при плацебо. Честотата на случаите на прекъсване на лечението поради поява на нежелани събития също е била сравнима между групите езетимиб и плацебо. Нежеланите лекарствени реакции при росувастатин са като цяло леки и преходни. В контролирани клинични изпитвания по-малко от 4% от лекуваните с росувастатин пациенти са прекратили участието си поради нежелани лекарствени реакции.

Нежеланите лекарствени реакции представени в табличен вид

Честотата на нежеланите лекарствени реакции се определя по следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

<u>MedDRA системо-органични класове</u>	<u>Честота</u>	<u>Нежелани лекарствени реакции</u>
Нарушения на кръвта и лимфната система	редки	тромбоцитопения ²
	с неизвестна честота	тромбоцитопения ⁵
Нарушения на имунната система	редки	реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем ²
	с неизвестна честота	свръхчувствителност (включително обрив, уртикария, анафилаксия и ангиоедем) ⁵
Нарушения на ендокринната система	Чести	захарен диабет ^{1, 2}
Нарушения на метаболизма и храненето	нечести	намален апетит ³
Психични нарушения	с неизвестна честота	депресия ^{2, 5}
Нарушения на нервната система	чести	главоболие ^{2, 4} , замайване ²
	нечести	парестезия ⁴
	много редки	полиневропатия ² , загуба на паметта ²
	с неизвестна честота	периферна невропатия ² , нарушения на съня (включително безсъние и кошмари) ² , замайване ⁵ ; парестезия ⁵
Съдови нарушения	нечести	горещи вълни ³ , хипертония ³
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	нечести	кашлица ³
	с неизвестна честота	кашлица ² , диспнея ^{2, 5}
Стомашно-чревни нарушения	чести	запек ² , гадене ² , коремна болка ^{2, 3} , диария ³ , флатуленция ³
	нечести	диспепсия ³ ; гастроезофагеален рефлукс ³ ; гадене ³ , сухост в устата ⁴ ; гастрит ⁴
	редки	панкреатит ²
	с неизвестна честота	диария ² , панкреатит ⁵ ; констипация ⁵
Хепатобилиарни нарушения	редки	повишени стойности на чернодробните трансаминази ²
	много редки	жълтеница ² , хепатит ²
	с неизвестна честота	хепатит ⁵ , холелитиаза ⁵ , холецистит ⁵
Нарушения на кожата и	нечести	сърбеж ^{2, 4} , обрив ^{2, 4} , уртикария ^{2, 4}



подкожната тъкан	с неизвестна честота	Синдром на Stevens-Johnson ² , еритема мултиформе ⁵
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	чести	миалгия ^{2,4}
	нечести	артралгия ³ ; мускулни спазми ³ ; болка във врата ³ , болка в гърба ⁴ ; мускулна слабост ⁴ ; болка в крайниците ⁴
	редки	миопатия(включително миозит) ² , рабдомиолиза ²
	много редки	артралгия ²
	с неизвестна честота	имунно-медирана некротизираща миопатия ² , нарушения на сухожилието, понякога услужнено с руптура ² , миалгия ⁵ ; миопатия/рабдомиолиза ⁵ (вижте точка 4.4)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	много редки	хематурия ²
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	много редки	гинекомастия ²
Изследвания	чести	повишаване на АЛАТ и/или АСАТ ⁴
	нечести	повишаване на АЛАТ и/или АСАТ ³ ; повишени нива на КФК ³ ; повишение на гама-глутамил трансфераза ³ ; анормални изследвания на чернодробната функция ³
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	чести	астения ² , умора ³
	нечести	болка в гърдите ³ , болка ³ , астения ⁴ ; периферен оток ⁴
	Неизвестна честота	оток ² , астения ⁵

¹ Честотата зависи от наличието или липсата на рискови фактори (ниво на глюкозата на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, ИТМ > 30 kg/m², повишено ниво на триглицериди, анамнеза за хипертония)- за росувастатин.

² Профил на нежелани лекарствени реакции за росувастатин, въз основа на данни от клинични проучвания и дълъг постмаркетингов опит.

³ Езетимиб като монотерапия. Нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при пациенти, лекувани с езетимиб (N=2396) и с по-голяма честота от плацебо (N=1159)

⁴ Езетимиб, прилаган съвместно със статин. Нежеланите лекарствени реакции са били наблюдавани при пациенти, приемащи статин (N=11308) и с по-голяма честота в сравнение със статин, прилаган самостоятелно (N=9361).

⁵ Допълнителни реакции на езетимиб, съобщавани от постмаркетинговия опит. Тъй като тези нежелани реакции са установени от спонтанни съобщения, тяхната реална честота не е известна и не може да бъде установена.

Както и при останалите инхибитори на HMG-CoA-редуктаза, честотата на нежеланите лекарствени реакции е дозозависима.

Ефекти върху бъбреците: Протеинурия, установена със сухи проби и най-често тубуларна, се наблюдава при пациенти лекувани с росувастатин. Отклонения в протеини в урината, отпадящи или следи до ++ или повече, са наблюдавани при <1% от пациентите в отделни моменти по време на лечението с 10 и 20 mg, и при приблизително 3% от пациентите лекувани с 40 mg. Непожелан ефект: Малко повишение (от липсващи или следи до +) се наблюдава при доза 20 mg.



протеинурията намалява или изчезва спонтанно при продължаване на лечението. Прегледът на данни от клинични изпитвания и постмаркетинговият опит към днешна дата не са установили причинна връзка между протеинурията и остро или прогресиращо бъбречно заболяване. Хематурия е наблюдавана при пациенти лекувани с росувастатин, а клиничните данни показват, че това явление се среща рядко.

Ефекти върху скелетната мускулатура: Ефекти върху скелетната мускулатура, като миалгия, миопатия (включително миозит) и рядко рабдомиолиза, са наблюдавани при лекувани с росувастатин пациенти при всички дози и най-вече при дози >20 mg.

Свързано с дозата повишение на нивата на СК е наблюдавано при пациенти, вземащи росувастатин; повечето от случаите са леки, асимптоматични и преходни. Ако СК нивата са значително повишени (>5xULN), лечението трябва да се преустанови (вижте точка 4.4).

Ефекти върху черния дроб: Както и при останалите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, свързано с дозата повишение на нивата на трансаминазите е наблюдавано при малък брой пациенти вземащи росувастатин; повечето от случаите са леки, асимптоматични и преходни.

Честотата на рабдомиолиза, сериозни бъбречни събития и сериозни чернодробни събития (включващи основно повишени чернодробни трансаминази) е по-висока при доза 40 mg. Съобщавани са следните странични реакции при употребата на някои статини:

- Нарушения на съня, включително безсъние и кошмари
- Загуба на паметта
- Сексуална дисфункция
- Депресия
- Отделни случаи на интерстициално белодробно заболяване, по-специално при продължителна терапия (вижте точка 4.4)

Лабораторни показатели

В контролирани клинични проучвания с монотерапия честотата на клинично значими повишени серумни трансаминази (АЛАТ и/или АСАТ ≥ 3 x ГГрН, последователно) е била подобна между езетимиб (0,5 %) и плацебо (0,3 %). Честотата е била 1,3% при пациенти, лекувани с езетимиб, приет едновременно със статин и 0,4% за пациенти, лекувани само със статин. Тези повишения са били асимптоматични, без да са били свързани с холестаза, като са се връщали към изходните нива след прекъсване на терапията или при продължаване на терапията (вж. точка 4.4).

В клинични изпитвания КФК > 10 пъти ГГрН е била докладвана при 4 от 1 674 (0,2%) пациенти получавали само езетимиб, 1 от 786 (0,1%) пациенти получавали плацебо, 1 от 917 (0,1%), пациенти получавали езетимиб и статин, и 4 от 929 (0,4%) пациенти получавали само статин. Нямало е нарастване на случаите с миопатия или рабдомиолиза при прилагане на езетимиб, в сравнение със съответната контролна група (само плацебо или статин) (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Зенон при деца под 18 годишна възраст все още не е установена. (вижте точка 5.1).

Росувастатин: Повишаването на нивата на креатин киназата > 10x ГГрН и мускулни симптоми след тренировка или повишена физическа активност се наблюдават по-често при 52-седмично клинично проучване за деца и юноши, в сравнение с възрастни (вижте точка 4.4). От друга страна профила на безопасност на росувастатин при деца и юноши е сходен с този при възрастни.

Езетимиб: При изпитване, включващо педиатрични (на възраст от 6 до 10 години) пациенти с хетерозиготна фамилна или нефамилна хиперхолестеролемия (n = 138), повишение на АЛАТ



и/или АСАТ (≥ 3 X ГГрН, последователно) са наблюдавани при 1.1 % (1 пациент) от пациентите на езетимиб в сравнение с 0 % в плацебо групата. Не са наблюдавани повишения в нивото на КФК (≥ 10 X ГГрН). Не са съобщавани случаи на миопатия.

При изпитване, включващо подрастващи (на възраст от 10 до 17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа (n = 248), повишение на АЛАТ и/или АСАТ (≥ 3 X ГГрН, последователно) са наблюдавани при 3 % (4 пациента) от пациентите на езетимиб/симвастатин в сравнение с 2 % (2 пациента) в групата на монотерапия със симвастатин: тези фигури са респективно 2 % (2 пациента) и 0% за увеличение на КФК (≥ 10 X ГГрН). Не са съобщени случаи на миопатия.

Тези изпитвания не са били предназначени за сравнение на редките нежелани лекарствени 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 чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране се прилагат симптоматични и поддържащи средства.

Езетимиб

В клинични проучвания приложението на езетимиб в доза 50 mg дневно при 15 здрави доброволци в продължение на 14 дни, или 40 mg дневно при 18 пациенти с първична хиперхолестеролемиа в продължение на 56 дни е било добре поносимо. При животни не е установявана токсичност от прилагането на езетимиб – на плъхове и мишки е давана перорално еднократна доза 5 000 mg/kg, а на кучета съответно 3 000 mg/kg.

Докладвани са само няколко случая на предозиране с езетимиб: повечето не са били свързани с проява на нежелани лекарствени реакции. Докладваните нежелани лекарствени реакции не са били сериозни..

Росувастатин

Трябва да се наблюдават чернодробната функция и нивата на КК. Малко вероятно е хемодиализа да има благоприятен ефект.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на HMG-CoA редуктазата в комбинация с други липидо-модифициращи агенти
АТС код: C10BA06 росувастатин и езетимиб

Зенон (езетимиб/росувастатин) е липидо-понижаващ продукт, който селективно инхибира чревната абсорбция на холесерол и близки стероли от растителен произход и инхибира ендогенния синтез на холесерол.

Механизъм на действие:

Плазменият холестерол се получава от интестинална абсорбция и ендогенен синтез. Зенон съдържа езетимиб и росувастатин, две липидо-понижаващи вещества с допълващи се



механизми на действие. Зенон понижава увеличения общ холестерол (total-C), LDL-C, аполипопротеин В (Аpo В), триглицеридите (TG), липопротеин холесетрол комплексите с нивисока плътност (non-HDL-C), и повишава липопротеин- холесетрол комплексите с висока плътност (HDL-C) чрез инхибиране на абсорбцията и синтеза на холесерол.

Езетимиб

Езетимиб инхибира интестиналната абсорбция на холестерола. Езетимиб е перорален лекарствен продукт и механизмът му на действие се различава от този на другите съединения за понижаване на холестерола (напр. статини, секвестранти на жлъчните киселини (смоли), деривати на фибриновата киселина и растителни станולי). Молекулен таргет на езетимиб е стерол транспортер, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), който е отговорен за обратното всмукване в тънките черва на холестерол и фитостероли.

Езетимиб се локализира на повърхността на ресничките в тънките черва и инхибира абсорбцията на холестерола, като по този начин намалява транспортирания холестерол от тънките черва към черния дроб; статините понижават синтеза на холестерола в черния дроб и заедно тези различни механизми осигуряват допълващо се действие по отношение редуцията на холестерола. В двуседмично клинично проучване с 18 пациенти с хиперхолестеролемиа, приложението на езетимиб е довело до инхибирането с 54 %, на чревната абсорбция на холестерола в сравнение с плацебо.

Проведена е поредица от предклинични проучвания за определяне на селективността на езетимиб при инхибирането на абсорбцията на холестерол. Езетимиб инхибира абсорбцията на [¹⁴C]-холестерол без да повлиява абсорбцията на триглицеридите, мастните киселини, жлъчните киселини, прогестерона, етинил естрадиола или мастно разтворимите витамини А и Д.

Епидемиологични проучвания са установили, че сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност зависят от нивото на общия холестерол и LDL –холестерола, а са обратнопропорционални на нивото на HDL -холестерола. Ползотворният ефект на езетимиб върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност все още не е демонстриран.

В контролирани клинични проучвания лечението с езетимиб самостоятелно или в комбинация със статин е довело до значима редуция на общия холестерол (total-C), LDL –холестерола (LDL-C), аполипопротеин В (Аpo В) и триглицеридите (TG); и увеличаване на HDL –холестерола (HDL-C) при пациенти с хиперхолестеролемиа.

При двойно сляпо, плацебо контролирано, 8-седмично проучване със 769 пациенти с хиперхолестеролемиа, получаващи към началото на проучването монотерапия със статин но без да достигнат прицелните стойности за LDL-холестерола (от 2,6 до 4,1 mmol/l [100 до 160 mg/dl], в зависимост от изходните данни) според параметрите на Националната образователна програма за холестерола (NCEP), са били рандомизирани в група с прием на езетимиб 10 mg или плацебо като добавка към редовната терапия със статин.

Сред пациентите, лекувани със статин, които не са постигнали прицелните нива за LDL-холестерола в началото на проучването (~82 %), достигането на прицелните нива в края на проучването е наблюдавано при значително по-голям брой от пациентите, рандомизирани към групата с езетимиб, в сравнение с пациентите, включени в плацебо групата - 72 % и съответно 19 %. Понижението на LDL-холестерола е сигнификантна (25% в езетимиб срещу 4% плацебо). Освен това, с добавянето на езетимиб към провежданата терапия със статин е постигнато значимо понижение на общия холестерол, Аpo В, TG и повишаване на HDL-холестерола в сравнение с плацебо. С добавянето на езетимиб към провежданото лечение със статин е постигнато снижение на средната стойност на С-реактивния протеин с 10% в езетимиб срещу 0% плацебо групата.



В две двойно-слепи, рандомизирани, плацебо контролирани, 12-седмични проучвания с 1 719 пациенти с първична хиперхолестеролемиа, езетимиб 10 mg е довел до значимо намаляване на общия холестерол (13%), LDL-холестерола (19%), Apo B (14%), TG (8%) и до увеличаване на HDL-холестерола (3%) в сравнение с плацебо. Освен това езетимиб не е повлиял концентрацията на мастно разтворимите витамини А, D и E в плазмата; не се е променило протромбиновото време и подобно на другите лекарствени продукти за понижаване на липидите не е било наблюдавано промяна в адренкортикална стероидна хормонална продукция.

Росувастатин

Росувастатин е селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктаза, ограничаващият скоростта ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А в мевалонат, прекурсор на холестерол. Основното място на действие на росувастатин е в черния дроб, таргетен орган за намаляване на холестерола.

Росувастатин повишава броя на чернодробните LDL рецептори върху клетъчната повърхност, улеснява усвояването и разграждането на LDL, който потиска чернодробната синтеза на VLDL, с което се намалява общия брой VLDL и LDL частици.

Фармакодинамични ефекти

Росувастатин намалява LDL-холестерола, общия холестерол и триглицеридите и повишава HDL-холестерола. Той понижава и ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG и повишава ApoA-I (вижте Таблица 1). Росувастатин намалява и LDL-C/HDL-C, общия C/HDL-C и nonHDL-C/HDL-C, както и отношенията ApoB/ApoA-I.

Таблица 1: Отговор на дозата при пациенти с първична хиперхолестеролемиа (тип Па и Пб) (коригирани средни промени в процент спрямо началното състояние)

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

Терапевтичен ефект се постига до 1 седмица след започване на лечението, а 90% от максималния отговор се постига за 2 седмици. Максимален отговор обикновено се постига за 4 седмици и след това се поддържа.

Росувастатин е ефикасен при възрастни с хиперхолестеролемиа, със и без хипертриглицеридемиа, независимо от раса, пол или възраст и при специални популации като диабетици или пациенти със семейна хиперхолестеролемиа.

Обобщените данни от клинични изпитвания фаза III показват, че росувастатин е ефикасен за лечение на повечето пациенти с тип Па и Пб хиперхолестеролемиа (средна изходна LDL-C около 4,8 mmol/l) до приети в указанията на Европейската асоциация за атеросклероза (European Atherosclerosis Society) (EAS; 1998) цели; около 80% от пациентите лекувани с 10 mg достигат целите на EAS за нива на LDL-C (<3 mmol/l).

В едно мащабно проучване с форсирано титриране на дозата, 435 пациента с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемиа са лекувани с 20 mg до 80 mg росувастатин. Всички дозировки показват положителен резултат върху липидните показатели и лечение до прицелните стойности. След достигане на дневна доза от 40 mg (12 седмично лечение), LDL-C намалява с 53%. 33% от пациентите достигат стойности на LDL-C според ръководствана на EAS (<3 mmol/l).



При форсирано титриране, отворено изпитване, 42 пациенти с хомозиготна семейна хиперхолестеролемиа са оценени за техния отговор към росувастатин 20-40 mg. В цялата популация, средното понижение на LDL-C е 22%.

Езетимиб/росувастатин

Клинична ефикасност

Недостатъчната ефикасност на монотерапията със статин (дори в случая с росувастатин) и ползата от приложението на езетимиб се подкрепя от клинично проучване, проведено сред специалисти, при което е изследван ефекта върху липидо-понижаващата терапия при преминаване от високоефективния росувастатин при 1385 високорискови пациенти. В 3-месечно, многоцентрово, неинтервенционално, отворено проучване 1077 от 1385 пациенти са били в категорията с много висок риск. По време на 3-месечния период на лечение при цялата група пациенти, нивата на общия холестерол се намаляват с 25,2%, LDL-холестерола с 35,0% и триглицеридите с 21,0%, а нивата на HDL-холестерола се повишават с 5,1%. В края на проучването процентът на достигане на таргетните стойности 100 mg/dl LDL холестерол е 58%, на таргетните стойности на HDL холестерол (40 mg/dl при мъже, 50 mg/dl при жени) е 67% и нива на триглицеридите (150 mg/dl) 48%.

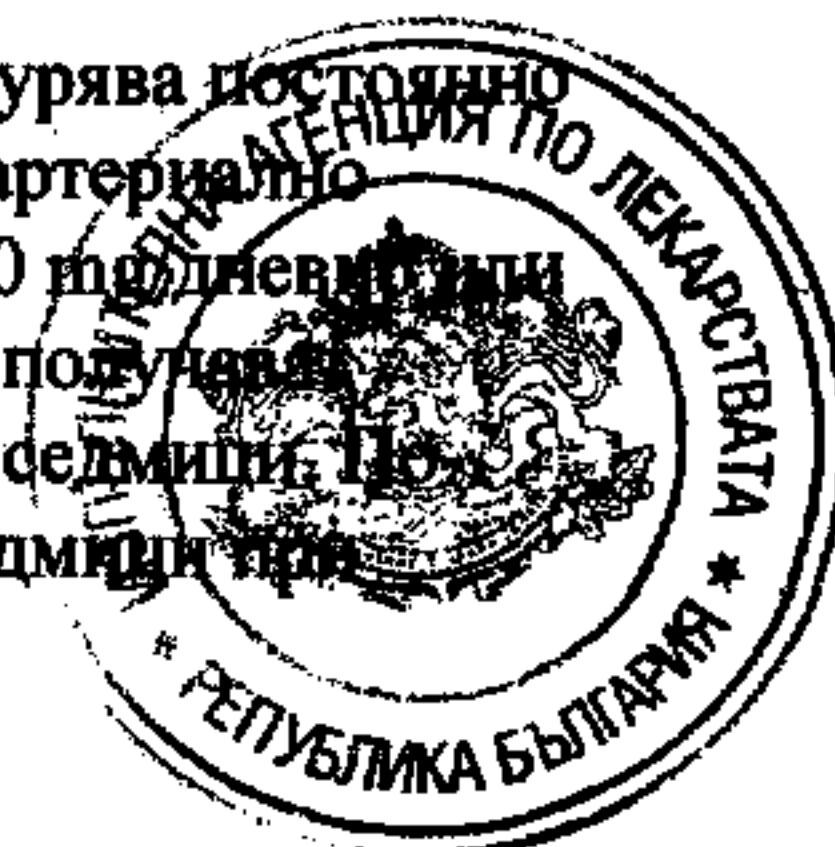
Краткосрочно лечение

Комбинацията росувастатин с езетимиб 10 mg позволява по-голямо понижение на LDL холестерола и дава възможност повече пациенти да достигнат прицелните нива за LDL холестерол. Това е демонстрирано в клинично проучване с 469 пациенти, на които на случаен принцип е назначен росувастатин самостоятелно или в комбинация с езетимиб за 6 седмици. Комбинацията росувастатин/езетимиб понижава LDL холестерола значително повече, отколкото росувастатин (69.8% спрямо 57.1%, $p < 0.001$). Другите компоненти на липидо/липопротеиновия профил също значително се подобряват ($p < 0.001$) при росувастатин/езетимиб. Като цяло и двете лечения са с добра поносимост.

Друго 6-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно групово, клинично изпитване оценява безопасност и ефикасност на езетимиб (10 mg) добавен към постоянна терапия с росувастатин спрямо титриране на дозата на росувастатин от 5 на 10 mg или от 10 на 20 mg. Популацията на изпитването, включва 440 пациенти с умерено висок/висок риск от коронарно сърдечно заболяване с нива на LDL холестерола, по-високи от препоръчаните от National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (<100 mg/dl за пациенти с умерено висок/висок риск с атеросклеротично съдово заболяване или <70 mg/dl за пациенти с висок риск с атеросклеротично съдово заболяване). Събраните данни показват, че езетимиб добавен към постоянна терапия с росувастатин 5 mg или 10 mg понижава LDL холестерола с 21%. За сравнение, удвояването на росувастатин до 10 mg или 20 mg понижава LDL холестерола с 5.7%. Езетимиб + росувастатин 5 mg понижава LDL холестерола повече отколкото росувастатин 10 mg; и езетимиб плюс росувастатин 10 mg понижава LDL холестерола повече отколкото росувастатин 20 mg. В сравнение с покачващо титриране на росувастатин, добавянето на езетимиб постига значително по-високи резултати върху нивата на LDL холестерола от <70 или <100 mg/dl, и <70 mg/dl при всички пациенти, дава значително по-голямо намаляване на общия холестерол, non-HDL-холестерол и аполипопротеин; и води до сходни резултати при други липидни параметри.. В заключение, добавен езетимиб 10 mg към росувастатин 5 или 10 mg по-значимо подобрява липидни параметри в сравнение с покачващо титриране на росувастатин

Дългосрочни ефекти

Едновременното инхибиране на абсорбцията на холестерол и синтеза му, осигурява постоянно и по-голямо понижение в нивата на LDL-холестерола. Пациенти с коронарно артериално заболяване, чиито LDL-холестерол е ≥ 70 mg/dl след лечение с аторвастатин 10 mg/дневно или росувастатин 2.5 mg/дневно са получавали назначение на случаен принцип да получат езетимиб 10 mg/дневно + статин ($n = 78$) или двойна доза статин ($n = 72$) за 52 седмици. Голямо понижение на LDL-холестерола е наблюдавано и поддържано до 52 седмици при



езетимиб плюс статин, докато нивата на LDL-холестерола се повишават отново след 12 седмици при удвоената доза статин.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата изменя задължението за подаване на резултати от проучвания със Зенон при всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на повишен холестерол (вж. точка 4.2 за информация относно приложение в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Няма установено съществено фармакокинетично взаимодействие между двата компонента на този дозо-фиксиран лекарствен продукт.

Средните нива на AUC и C_{max} на общото количество езетимиб и росувастатин не се различават при монотерапията и едновременното прилагане на росувастатин 10 mg и езетимиб 10 mg.

Абсорбция

Езетимиб

След перорален прием езетимиб се абсорбира бързо и в голяма степен се конюгира до фармакологично активен фенол-глюкуронид (езетимиб- глюкуронид). Средните максимални плазмени концентрации (C_{max}) се достигат между 1-ви и 2-ри час за езетимиб- глюкуронид и между 4-ти и 12-ти час за езетимиб. Абсолютната бионаличност на езетимиб не може да се определи, тъй като съединението е на практика неразтворимо във водна среда, подходяща за инжектиране.

Приемът на храна (с високо съдържание на мазнини или без мазнини) едновременно с медикамента няма въздействие върху пероралната бионаличност на езетимиб, когато той се дава под формата на езетимиб 10 mg таблетки. Езетимиб може да се взима с и без храна.

Росувастатин

Максимални плазмени концентрации на росувастатин се постигат приблизително 5 часа след перорално приложение. Абсолютната бионаличност е приблизително 20%.

Разпределение

Езетимиб

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

Росувастатин

Росувастатин се поглъща екстензивно от черния дроб, който е първичното място за синтез на холестерол и изчистване на LDL-C. Обемът на разпределение на росувастатин е приблизително 134 L. Приблизително 90% от росувастатин се свързва с плазмените протеини, основно към албумин.

Биотрансформация

Езетимиб

Езетимиб се метаболизира главно в тънките черва и черния дроб чрез глюкуронидиране (фаза II реакция) с последваща екскреция с жлъчката. Минимален оксидативен метаболит (фаза I реакция) е наблюдаван при всички изследвани биологични видове.



езетимиб- глюкуронид са основните установени в плазмата деривати на лекарствения продукт, които съставляват съответно приблизително от 10 до 20 % и 80 до 90 % от общото количество на лекарствения продукт в плазмата. Както езетимиб, така и езетимиб- глюкуронид се елиминират бавно от плазмата при наличието на значителен ентерохепатален кръговрат. Полуживотът на езетимиб и езетимиб- глюкуронид е приблизително 22 часа.

Росувастатин

Росувастатин се подлага на ограничен метаболизъм (приблизително 10%). In vitro проучвания на метаболизма с използване на човешки хепатоцити показват, че росувастатин е слаб субстрат за базирания на P450 метаболизъм. CYP2C9 е основният участващ изоензим, като 2C19, 3A4 и 2D6 са включени в по-малка степен. Основните идентифицирани метаболити са N-дезметил и лактон метаболити. N-дезметил метаболитът е с около 50% по-слаба активност отколкото росувастатин, докато лактонната форма се счита за клинично неактивна. Росувастатин допринася за повече от 90% от инхибиторната активност на HMG-CoA редуктаза в циркулацията.

Елиминиране

Езетимиб

След перорален прием на ¹⁴C- езетимиб (20 mg) от хора, приблизително 93 % от общата радиоактивност в плазмата е била в резултат на общия езетимиб. Приблизително 78 % и 11 % от приетата радиоактивност е била установена съответно в изпражненията и урината, за период на 10-дневно изследване. След 48^{миа} час не е установена радиоактивност в плазмата.

Росувастатин

Приблизително 90% от дозата росувастатин се екскретира непроменена във фекалиите (състояща се от абсорбирано и неабсорбирано активно вещество), а останалата част се екскретира в урината. Приблизително 5% се екскретира непроменена в урината. Плазменият полу-живот на елиминиране е приблизително 19 часа. Полу-животът на елиминиране не нараства при по-високи дози. Геометричният среден плазмен клирънс е приблизително 50 литра/час (коefficient на вариация 21,7%). Както и при останалите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, чернодробното усвояване на росувастатин включва мембрания транспортър OATP-C. Този транспортър е важен за чернодробното елиминиране на росувастатин.

Линейност: Системното въздействие на росувастатин нараства с повишаване на дозата. Няма промени във фармакокинетичните параметри след многократни дневни дози.

Специални популации:

Чернодробно увреждане

Езетимиб

След еднократна доза езетимиб от 10 mg средната площ AUC за общия езетимиб се е увеличила приблизително 1,7 пъти при пациентите с лека чернодробна недостатъчност (Child Pugh индекс от 5 или 6) в сравнение със здравите индивиди. При 14-дневно, с многократни приеми (10 mg дневно) проучване при пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (Child Pugh индекс от 7 до 9), средната AUC за общия езетимиб се е увеличила приблизително 4-кратно през ден-1 и ден-14 в сравнение със здравите индивиди. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека чернодробна недостатъчност. Поради неизвестните ефекти от увеличената експозиция към езетимиб при пациенти с умерена и тежка чернодробна недостатъчност (Child Pugh индекс > 9), не се препоръчва лечение с този лекарствен продукт при такива пациенти (вж. точка 4.4).



Росувастатин

В проучване на индивиди с различна степен на чернодробно увреждане, няма данни за увеличаване на въздействието на росувастатин при индивиди с оценка по Child-Pugh от 7 или по-ниска. Двама, обаче, с оценка по Child-Pugh от 8 и 9, показват повишено системно въздействие с най-малко 2-кратно повишение в сравнение с индивидите с по-ниски оценки по Child-Pugh. Няма опит с индивиди с оценки по Child-Pugh над 9.

Бъбречна недостатъчност:

Езетимиб

След еднократна доза езетимиб 10 mg при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (n=8; среден креатининов клирънс (CrCl) \leq 30 ml/min/1,73m²), средната AUC за общия езетимиб се е увеличила приблизително 1,5-пъти, в сравнение със здравите индивиди (n=9). Този резултат не се счита за клинично значим. Не се налага коригиране на дозата при болни с бъбречно увреждане.

Пациент, включен допълнително в това проучване (с преживяна бъбречна трансплантация и на лечение с множество лекарствени продукти, вкл. циклоспорин), е имал 12-кратно по-голяма експозиция на общия езетимиб.

Росувастатин

При проучване на индивиди с разнообразно по степен бъбречно увреждане, леката до умерена бъбречна болест не показва влияние върху плазмените концентрации на росувастатин или N-дезметил метаболита. Индивиди с тежко бъбречно увреждане (CrCl <30 ml/min) имат 3-кратно повишение на плазмените концентрации и 9-кратно повишение на концентрациите на N-дезметил метаболита в сравнение със здравите доброволци. Равновесните плазмени концентрации на росувастатин при индивиди на хемодиализа са приблизително 50% по-високи в сравнение със здрави доброволци.

Възраст и пол

Езетимиб

Плазмените концентрации на общия езетимиб при пациенти в старческа възраст (\geq 65 години) в сравнение с тези при пациенти от 18 до 45 години са два пъти по-високи. Сnižението на LDL-холестерола и профилът на безопасност са сходни при пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти, които се лекуват с езетимиб. По тази причина не се налага коригиране на дозата при пациентите в старческа възраст.

Плазмените концентрации на общия езетимиб са леко повишени (с приблизително до 20%) при жените в сравнение с мъжете. Намалението на LDL-холестерола и профила на безопасност при жени и мъже, лекувани с езетимиб, са сравними. По тази причина не се налага коригиране на дозата според пола на пациента.

Росувастатин

Няма клинично значим ефект на пола и възрастта върху фармакокинетиката на росувастатин при възрастни.

Раса

Росувастатин

Фармакокинетичните проучвания показват приблизително двукратно повишение на максималната стойност на AUC и C_{max} при индивиди с азиатски произход (японци, китайци, филипинци).



вьетнамци и корейци) в сравнение с бялата раса. При азиатци-индийци има близо 1,3-кратно нарастване на медианната стойност на AUC и C_{max}. Популяционен фармакокинетичен анализ показва, че няма клинично значими разлики във фармакокинетиката между кавказката и черна раси.

Генетичен полиморфизъм **Росувастатин**

Предразположението на инхибитори на HMG-CoA-редуктазата, включително росувастатин включва участието на OATP1B1 и BCRP транспортни протеини. При пациенти с SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) с генетичен полиморфизъм има риск от повишена експозиция на росувастатин. Индивидуалния полиморфизъм на SLCO1B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA са свързани с по-висока експозиция на росувастатин (AUC) в сравнение с SLCO1B1 с.521TT или ABCG2 с.421CC генотипи. Този специфичен генотип не е установен в клиничната практика, но за пациенти, за които се знае, че имат такъв тип полиморфизъм, се препоръчва по-ниска дневна доза.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания за едновременно приложение с езетимиб и статини, наблюдаваните токсични ефекти са основно тези, типично свързвани със статините. Някои от токсичните ефекти са по-ясно изразени, отколкото наблюдаваните по време на самостоятелно лечение със статини. Това се отдава на фармакокинетичните и фармакодинамични взаимодействия при съвместна терапия. Такива взаимодействия не са възниквали в клиничните проучвания. Миопатии настъпват при плъхове само след експозиция на дози, които са били няколко пъти по-високи, отколкото терапевтичната доза при човек (приблизително 20 пъти нивото на AUC при статини и 500 до 2 000 пъти нивото на AUC за активните метаболити).

Едновременното приложение на езетимиб и статини не е тератогенно при плъхове. При бременни зайци са наблюдавани малък брой деформации на скелета (срастнали гръдни и опашни прешлени, намален брой опашни прешлени).

Серии от *in vivo* и *in vitro* изследвания на езетимиб, прилаган самостоятелно или едновременно със статини не показват генотоксичен потенциал.

Езетимиб

Проучванията при животни относно хроничната токсичност на езетимиб не са установили прицелни органи за токсично въздействие. При кучета, лекувани с езетимиб 4 седмици ($\geq 0,03$ mg/kg/дневно), концентрацията на холестерола в жлъчката от жлъчния мехур е нарастнала от 2,5 до 3,5. Независимо от това, в проучване при кучета, които са получавали до 300 mg/kg/дневно езетимиб в продължение на 1 година, не е била установена повишена заболяемост от холелитиаза или други жлъчно-чернодробни нарушения. Значението на тези данни по отношение на прилагането на лекарствения продукт при хората не е известно. Литогенен риск, свързан с терапевтичното приложение на езетимиб, не може да се изключи.

Дългосрочните тестове за канцерогенност на езетимиб са били негативни.

Езетимиб не е повлиял фертилността при женски и мъжки плъхове. Не е бил установен тератогенен ефект при зайци и плъхове, както и не са били повлияни пренаталното и постнаталното развитие. Езетимиб е преминавал през плацентарната бариера при бременни плъхове и зайци, получавали многократно дози от 1 000 mg/kg/дневно.



Росувастатин

Предклиничните данни не показват специален риск за хората на база на конвенционални изпитвания за фармакологична безопасност, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Специфични тестове за въздействие върху ХЕРГ не са оценявани. Нежеланите реакции, които не са наблюдавани в клинични проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция са както следва: при повтарящи дози в проучвания за токсичността хистопатологичните промени на черния дроб, които вероятно се дължат на фармакологичното действие на росувастатин се наблюдават при мишки, плъхове, както и до малка степен с последици в жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. В допълнение, токсично въздействие върху тестисите е наблюдавано при маймуни и кучета, при по-високи дози. Токсично въздействие върху репродукцията при плъхове е доказано по намален брой плъхчета в котилото, редуцирани тегло и преживяемост на новородените плъхчета. Тези ефекти са наблюдавани при токсични дози за майката и системни експозиции, надвишаващи няколко пъти нивото на терапевтичната експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Зенон 10 mg/40 mg:

Ядро

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Натриев лаурилсулфат

Повидон 25

Силициев диоксид, колоиден

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Обвивка:

Хипромелоза 2910/5

Макрогол 6000

Титанов диоксид (E-171)

Талк

Червен железен оксид (E-172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте под 30 °C в оригиналната опаковка за предпазване от влага и светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

ОРА/Алуминий/PVC/Алуминий блистер, картонена кутия

Видове опаковки: 28, 30, 84, 90 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползвания лекарствен продукт или отпадните продукти трябва да бъдат изхвърляни в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

САНОФИ БЪЛГАРИЯ ЕООД
бул. „Цариградско шосе“ 90
гр. София 1784
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег.№ : 20140379

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

09.12.2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА **15.11.2017**

