

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	11-5921, 05.10.09
Одобрено:	40/06.07.09

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Езетрол 10 mg таблетки

Ezetrol 10 mg Tablets

**2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ**Всяка таблетка съдържа 10 mg езетимиб (*ezetimibe*).

За пълния списък на помощните вещества вж. точка б.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетка.

Бели до светло кремави на цвят таблетки с форма на капсула и надпис "414" от едната страна.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 Терапевтични показания*****Първична хиперхолестеролемия***

Ezetrol, приложен едновременно с HMG-CoA редуктазен инхибитор (статин), е показан като адювантна терапия към диетата при пациенти с първична (хетерозиготна фамилна и нефамилна) хиперхолестеролемия, които не са добре контролирани само със статин.

Ezetrol като монотерапия е показан като адювантна терапия към диетата при пациенти с първична (хетерозиготна фамилна и нефамилна) хиперхолестеролемия, при които статинът не е подходящ или не се понася добре.

***Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХоФХ)***

Ezetrol, приложен заедно със статин, е индициран като адювантна терапия към диетата при пациенти с ХоФХ. Пациентите могат да ползват и други адювантни терапевтични средства/методи (напр. LDL-афереза).

***Хомозиготна ситостеролемия (фитостеролемия)***

Ezetrol е индициран като адювантна терапия към диетата при пациенти с хомозиготна фамилна ситостеролемия.

Все още няма завършени проучвания, които да демонстрират ефикасността на Ezetrol в превенцията на усложненията от атеросклероза.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Ezetrol е запазена марка на MSP Singapore Company, LLC; COPYRIGHT © MSP Singapore Company, LLC 2002. Всички права запазени.



Пациентът трябва да спазва подходяща диета за понижаване на липидите и трябва да продължи да се придържа към нея по време на лечението с Ezetrol.

Приложението е по перорален път. Препоръчаната доза е една таблетка Ezetrol от 10 mg дневно. Ezetrol може да се прилага по всяко време на денонощието с или без храна.

Когато Ezetrol се добавя към статин, приложението на статина трябва да продължи или в обичайната начална доза за конкретния лекарствен продукт, или във вече утвърдена по-висока доза. В тази ситуация трябва да се вземат предвид инструкциите за използване на конкретния статин.

***Едновременно прилагане със секвестранти на жлъчните киселини.***

Взимането на дозата Ezetrol трябва да бъде или  $\geq 2$  часа преди или  $\geq 4$  часа след прилагането на секвестранта на жлъчни киселини.

***Употреба при пациенти в напреднала възраст***

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в напреднала възраст (вж. раздел 5.2).

***Употреба при деца***

Деца и подрастващи  $\geq 10$  годишна възраст: не се налага коригиране на дозата (вж. раздел 5.2). Все пак, клиничният опит при деца и подрастващи (възраст от 9 до 17 години) е ограничен.

Деца на възраст  $< 10$  години: Ezetrol не се препоръчва за употреба при деца под 10 години, поради недостатъчно данни за безопасността и ефикасността (вж. раздел 5.2).

***Употреба при чернодробно увреждане***

Не се налага коригиране на дозата при пациентите с лека чернодробна недостатъчност (Child Pugh индекс от 5 до 6). Лечение с Ezetrol не се препоръчва при пациенти с умерена (Child Pugh индекс от 7 до 9) или тежка (Child Pugh индекс  $> 9$ ) чернодробна дисфункция. (вж. раздели 4.4 и 5.2.)

***Употреба при бъбречно увреждане.***

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. раздел 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активната съставка или някое от помощните вещества.

Когато Ezetrol се прилага едновременно със статин, моля, обърнете се към кратката характеристика на конкретния статин.

Терапията с Ezetrol в комбинация със статин е противопоказана по време на бременност и кърмене.

Комбинацията Ezetrol и статин е противопоказана при пациенти с активно чернодробно заболяване или неясно персистиращо повишение на серумните трансминази.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Когато Ezetrol се прилага едновременно със статин, моля, обърнете се към кратката характеристика на конкретния статин.



**Чернодробни ензими**

В условията на контролирани проучвания за съвместно приложение при пациентите, получаващи Ezetrol със статин, е наблюдавано последователно увеличение на трансаминазите ( $\geq 3$  X горната граница на нормата [ГГрН]). В случаите на приложение на Ezetrol в комбинация със статин, чернодробните функционални тестове трябва да се проведат в началото на лечението и след това, съгласно инструкциите за съответния статин (вж. раздел 4.8.)

**Скелетна мускулатура**

След излизане на Ezetrol на пазара са били докладвани случаи на миопатия и рабдомиолиза. Повечето пациенти, при които се е развила рабдомиолиза, са приемали статин едновременно с Ezetrol. Рабдомиолиза обаче е била докладвана много рядко при монотерапия с Ezetrol и много рядко при добавяне на Ezetrol към други препарати, за които е известно, че повишават риска от рабдомиолиза. Ако има съмнения за миопатия, въз основа на симптоми от страна на мускулите или е потвърдена от нивото на креатин фосфокиназата (КФК)  $>10$  пъти над горната граница на нормата (ULN), то Ezetrol, всички статини и други препарати, които пациентът взема едновременно, трябва незабавно да бъдат спрени. Всички пациенти, които започват лечение с Ezetrol, трябва да бъдат предупреждавани за риска от миопатия, както и да докладват незабавно всяка неочаквана мускулна болка, отмяляване или слабост (виж раздел 4.8).

**Чернодробна недостатъчност**

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

**Фибрати**

Безопасността и ефикасността на едновременното приложение на Ezetrol с фибрати не са установени.

Ако има съмнения за холелитиаза при пациенти, получаващи Ezetrol и фенофибрат, се налага изследване на жлъчния мехур и терапията трябва да бъде прекратена (вж. раздел 4.5 и 4.8).

**Циклоспорин**

Повишено внимание е необходимо в случаите на започване на лечение с Ezetrol в комбинация с циклоспорин. Концентрацията на циклоспорин трябва да бъде контролирана при пациенти, приемащи Ezetrol и циклоспорин (вж. раздел 4.5).

**Антикоагуланти**

Ако Ezetrol е прибавен към warfarin, други кумаринови антикоагуланти или fluindione, интернационалното нормализирано отношение [International Normalized Ratio (INR)] трябва да бъде подходящо контролирано (виж раздел 4.5).

**Помощни вещества**

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактозна недостатъчност или глюкозо-галактозен малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

**4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

В предклинични проучвания е установено, че ezetimibe не води до индукция на метаболитните ензими от групата на цитохром P450. Не са наблюдавани сигнификантни фармакокинетични



взаимодействия между Ezetimibe и лекарствените продукти, за които е известно, че се метаболизират чрез цитохроми P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансфераза.

В клинични проучвания за оценка на лекарствените взаимодействия, ezetimibe не е имал ефект върху фармакокинетиката на дапсон, декстрометорфан, дигоксин, орални контрацептиви (етинил естрадиол и левоноргестрел), глипизид, толбутамид или мидазолам, при едновременното им приложение Симетидин, приложен с ezetimibe, не е повлиял бионаличността на ezetimibe.

**Антиациди:** Паралелното прилагане на антиациди е намалило абсорбцията на ezetimibe, но не е повлияло върху бионаличността на ezetimibe. Това понижение на абсорбцията не е клинично значимо.

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

#### **Фибрати:**

При пациенти, получаващи фенофибрат и Ezetrol, лекарят трябва да съзнава възможния риск от холелитиаза и заболяване на жлъчния мехур (вж. точки 4.4 и 4.8).

Ако има съмнения за холелитиаза при пациенти, получаващи Ezetrol и фенофибрат, се налага изследване на жлъчния мехур и терапията трябва да бъде прекратена (вж. точки 4.5 и 4.8).

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

Употребата на Ezetrol и други фибрати не е проучвана.

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

**Статини:** Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия при едновременното приложение на ezetimibe с аторвастатин, симвастатин, правастатин, ловастатин, флувастатин или розувастатин.

**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 Ezetrol е довело до 3.4 пъти (от 2,3 до 7,9 пъти) увеличаване на AUC за общия ezetimibe в сравнение със стойностите при контролната група от здрави индивиди, участвали в друго проучване (n=17), които са получавали само ezetimibe 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 ezetimibe в сравнение с контролите, получавали само ezetimibe В едно дупериодично кръстосано проучване при 12 здрави доброволци, приложението на 20 mg дневно ezetimibe в продължение на 8 дни с еднократна доза от 100 mg циклоспорин на седмия ден, е довело до незначително 15% увеличение на AUC за циклоспорин (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 ezetimibe и циклоспорин при пациенти



трансплантация на лечение с циклоспорин, не е било провеждано. Трябва да се обърне внимание, когато се започва Ezetrol при условия на лечение с циклоспорин. Концентрацията на циклоспорин трябва да бъде контролирана при пациенти, приемащи Ezetrol и циклоспорин (вж. раздел 4.4).

**Антикоагуланти:** В едно проучване при 12 здрави възрастни мъже едновременно приложение на ezetimibe (10mg веднъж дневно) не е имало значителен ефект върху бионаличността на warfarin и протромбиновото време. Но след пускане на пазара са докладвани случаи на увеличено интернационално нормализирано отношение (INR) при пациенти, при които Ezetrol е добавен към warfarin или fluindione. Ако Ezetrol се добави към warfarin, друг кумаринов антикоагулант или fluindione, то е необходимо съответно проследяване на INR (виж точка 4.4)

#### 4.6 Бременност и кърмене

Приложението на Ezetrol заедно със статин е противопоказано по време на бременност и кърмене (вж. раздел 4.3); моля обърнете се към кратката характеристика на съответния статин.

##### Бременност:

Ezetrol следва да се назначава на бременни само при необходимост. Няма клинични данни за приложението на Ezetrol по време на бременност. Проучванията при животни за монотерапия с ezetimibe не са установили данни за директни или индиректни вредни въздействия върху хода на бременността, ембриофеталното развитие, раждането и постнаталното развитие (вж. раздел 5.3).

##### Кърмене:

Ezetrol не трябва да се използва при кърмене. Изследванията при плъхове са установили, че ezetimibe се отделя с кърмата. Не се знае дали ezetimibe се отделя с кърмата и при хората.

#### 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 нежелан лекарствен ефект.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### *Клинични проучвания*

В клинични проучвания с продължителност от 8 до 14 седмици, Ezetrol 10 mg дневно е бил прилаган самостоятелно или в комбинация със статин при 3366 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 Ezetrol 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 с Ezetrol и плацебо.

Следните чести ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) нежелани лекарствени реакции са били установени при пациентите, вземащи самостоятелно Ezetrol (n = 1691), в комбинация със статин (n = 1675) или при едновременното приложение на фенофибрат (n=185):

##### Ezetrol, приложен самостоятелно:

Нарушения на нервната система: главоболие

Стомашно-чревни нарушения: болка в корема и диария

##### Ezetrol в комбинация със статин:



Нарушения на нервната система: главоболие и умора

Стомашно-чревни нарушения: болка в корема, запек, диария, флатуленция и гадене

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: миалгия

Ezetrol в комбинация с фенофибрат:

Стомашно-чревни нарушения: болка в корема

В мултицентрово, двойно сляпо, плацебо контролирано, клинично изпитване при пациенти със смесена хиперлипидемия 625 пациенти са лекувани до 12 седмици и 576 пациенти до 1 година. В това изпитване, 172 пациенти, лекувани с Ezetrol и фенофибрат, са завършили 12-седмичната терапия и 230 пациенти, лекувани с Ezetrol и фенофибрат (включително 109, от които са получавали Ezetrol самостоятелно през първите 12 седмици), са завършили 1-годишната терапия. Това изпитване не е било предназначено да сравнява лекуваните групи за редки резултати. Честотата на случаите (95 % CI) на клинично значими повишения ( $\geq 3$  X горната граница на нормата) на серумните трансминази са 4,5 % (1,9, 8,8) и 2,7 % (1,2, 5,4) респективно за монотерапия с фенофибрат и Ezetrol, приложен едновременно с фенофибрат, коригирани спрямо експозицията на лечение. Съответстващият процент на случаи на холецистектомия са 0,6 % (0,0, 3,1) и респективно 1,7 % (0,6, 4,0) за монотерапия с фенофибрат и Ezetrol, приложен едновременно с фенофибрат (вж. точка 4.4 и 4.5).

Лабораторни показатели:

В контролирани клинични проучвания с монотерапия, честотата на клинично значими покачвания на серумните трансминази (АЛАТ и/или АСАТ  $\geq 3$  X горната граница на нормата) е била подобна между Ezetrol (0,5 %) и плацебо (0,3 %). В проучванията с ко-аминистрация, честотата е била 1,3% за пациенти, лекувани с Ezetrol, приет едновременно със статин, и 0,4% за пациенти, лекувани само със статин. Тези покачвания са били като цяло асимптоматични, без да са били свързани с холестаза, като са се връщали към изходните нива след прекъсване на терапията или при продължаване на терапията. (виж раздел 4.4)

В клинични проучвания, СРК  $> 10$  X горната граница на нормата (ULN) е била докладвана при 4 от 1674 (0,2%) пациенти, получавали само Ezetrol, 1 от 786 (0,1%) пациенти, получавали плацебо, 1 от 917 (0,1%) пациенти, получавали Ezetrol и статин, и 4 от 929 (0,4%) пациенти, получавали само статин. Нямало е нарастване на случаите с миопатия и рабдомиолиза, свързани с прилагането на Ezetrol, в сравнение със съответната контролна група (само плацебо или статин) (виж раздел 4.4).

*Постмаркетингов опит*

Следните допълнителни нежелани лекарствени реакции са докладвани след пускане на лекарствения продукт на пазара. Тъй като тези нежелани лекарствени реакции са получени от спонтанни доклади, не се знаят истинските им честоти и не могат да бъдат оценени.

Нарушения на кръвта и лимфната система: тромбоцитопения

Нарушения на имунната система: свръхчувствителност, включително обрив, уртикария, анафилаксия и ангиоедем

Нарушения на нервната система: световъртеж (рядко).

Стомашно-чревни нарушения: гадене: панкреатит

Хепато-билиарни нарушения: хепатит, холелетиаза, холецистит

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: артралгия, миалгия, миопатия/рабдомиолиза



Лабораторни показатели: повишени трансаминази, увеличена СРК

#### 4.9 Предозиране

В клинични проучвания приложението на ezetimibe 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 като цяло добре поносимо. При животни не е установявана токсичност от прилагането на ezetimibe – на плъхове и мишки е давана еднократна доза 5000 mg/kg, а на кучета съответно 3000 mg/kg.

Докладвани са само няколко случая на предозиране с Ezetrol; повечето не са били свързани с проява на нежелани лекарствени реакции. Докладваните нежелани лекарствени реакции не са били сериозни. В случай на предозиране се прилагат симптоматични и поддържащи средства.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други липидо-модифициращи агенти, АТС код: С10А Х09

Ezetrol принадлежи към нов клас съединения за понижаване на липидите, които селективно инхибират интестиналната абсорбция на холестерола и близките стероли от растителен произход. Ezetrol 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], фибрати и растителни станоли). Прицелното място на молекулно ниво на ezetimibe е преносителят за стероли Nieman-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), който е отговорен за обратното всмукване в тънките черва на холестерол и фитостероли.

Ezetimibe се локализира на повърхността на ресничките в тънките черва и инхибира абсорбцията на холестерола, като по този начин намалява транспортирания от тънките черва към черния дроб холестерол; статините понижават синтеза на холестерола в черния дроб и заедно тези различни механизми осигуряват допълващо се действие по отношение снижаването на холестерола. В двуседмично клинично проучване с 18 пациенти с хиперхолестеролемиа, приложението на Ezetrol 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 ezetimibe по отношение на инхибирането на абсорбцията на холестерол. Ezetimibe е инхибирал абсорбцията на [<sup>14</sup>C]-cholesterol без да повлиява абсорбцията на триглицеридите, мастните киселини, жлъчните киселини, прогестерона, етинил естрадиола или мастно разтворимите витамини А и D.

Епидемиологичните проучвания са установили, че сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност варират в право пропорционална зависимост с нивото на общия холестерол и LDL-холестерола. Зависимостта с HDL-холестерола е обратно пропорционална. Не са завършени проучванията за установяване на ефикасността на Ezetrol в превенцията на усложненията от атеросклерозата.

### **КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ**

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



### ***Първична хиперхолестеролемия.***

При двойно сляпо, плацебо контролирано, 8-седмично проучване със 769 пациенти с хиперхолестеролемия, 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, са били рандомизирани в група с прием на Ezetrol 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 Ezetrol, в сравнение с пациентите, включени в плацебо групата - 72 % и съответно 19 %. Понижението на LDL-холестерола е със сигнификантна разлика (25% за Ezetrol и срещу съответно 4% плацебо). Освен това, с добавянето на Ezetrol към провежданата терапия със статин, е постигнато значимо понижение на общия холестерол, Apo B, TG и повишаване на HDL-холестерола в сравнение с плацебо. С добавянето на Ezetrol или плацебо към провежданото лечение със статин е постигнато снижение на средната стойност на C-реактивния протеин с 10% или съответно с 0 % спрямо изходната стойност.

В две двойно-слепи, рандомизирани, плацебо контролирани, 12-седмични проучвания с 1719 пациенти с първична хиперхолестеролемия, Ezetrol 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 Ezetrol не е повлиял концентрацията на мастно разтворимите витамини A, 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 повлияване върху адренокортикостероидната хормонална продукция.

### ***Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ХоФХ)***

В двойно сляпо, рандомизирано, 12-седмично проучване са били включени 50 пациенти с клинични и/или генотипни данни за ХоФХ, които са получавали аторвастатин или симвастатин (40mg) с или без съпровождаща LDL афереза. Добавянето на Ezetrol към аторвастатин (40 или 80 mg) или симвастатин (40 или 80 mg) е намалило значимо LDL-холестерола - с 15% в сравнение с повишаването единствено на дозата на симвастатина или аторвастатина (като монотерапия) от 40 на 80 mg.

### ***Хомозиготна ситостеролемия (фитостеролемия)***

В двойно сляпо, плацебо контролирано, 8-седмично проучване, 37 пациенти с хомозиготна ситостеролемия са рандомизирани към Ezetrol 10 mg (n=30) или плацебо (n=7). Някои от пациентите са получавали други лекарствени продукти (напр. статини, смоли). Ezetrol значимо намалил двата основни растителни стерола – ситостерол и кампестерол съответно с 21 % и 24 % спрямо изходните стойности. Не са известни ефектите от намаляването на ситостерола върху болестността и смъртността при тази популация.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

**Абсорбция:** След перорален прием Ezetimibe се абсорбира бързо и в голяма степен се конюгира до фармакологично активен фенол-глюкуронид (ezetimibe-glucuronid). Средните максимални плазмени концентрации (C<sub>max</sub>) се достигат между 1-ви и 2-ри час за ezetimibe-glucuronid.





4-ти и 12-ти час за ezetimibe. Абсолютната бионаличност на ezetimibe 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 ezetimibe, когато той се дава под формата на Ezetrol, таблетки от 10 mg. Ezetrol може да се взима с и без храна.

**Разпределение:** Ezetimibe и ezetimibe-glucuronid се свързват съответно в 99,7% и в 88 до 92% с човешките плазмени протеини.

**Биотрансформация:** Ezetimibe се метаболизира главно в тънките черва и черния дроб чрез глюкуронидно конюгиране (фаза II реакция) с последваща екскреция с жлъчката. Минимален оксидативен метаболизъм (фаза I реакция) е наблюдаван при всички изследвани биологични видове. Ezetimibe и ezetimibe-glucuronid са основните установявани 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 ezetimibe, така и ezetimibe-glucuronid се елиминират бавно от плазмата при наличието на значителен ентерохепатален кръговрат. Полуживотът на ezetimibe и ezetimibe-glucuronid е приблизително 22 часа.

**Елиминиране:** След перорален прием на  $^{14}\text{C}$ -ezetimibe (20 mg) от хора, приблизително 93 % от общата радиоактивност в плазмата е била в резултат на общия Ezetimibe. Приблизително 78 % и 11 % от приетата радиоактивност е установена съответно в изпражненията и урината, за период на 10-дневно изследване. След 48<sup>на</sup> час не е установена радиоактивност в плазмата.

#### **Специални групи пациенти:**

##### Деца

Абсорбцията и метаболизма на ezetimibe са еднакви при деца, юноши (10 до 18 години) и възрастни. Въз основа на проследяването на общия ezetimibe не се установяват фармакокинетични различия между юношите и възрастните. Няма данни за фармакокинетиката на лекарствения продукт при деца под 10 години. Клиничният опит при деца и юноши (възраст от 9 до 17) се свежда до наблюдения при пациентите с ХоФХ или ситостеролемия.

##### Пациенти в напреднала възраст

Плазмените концентрации на общия ezetimibe при пациенти в напреднала 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 напреднала възраст и по-младите пациенти, които се лекуват с Ezetrol. По тази причина не се налага коригиране на дозата при пациентите в напреднала възраст.

##### Чернодробна недостатъчност

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



Бъбречна недостатъчност

След еднократна доза ezetimibe от 10 mg при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (n=8; среден креатининов клирънс /CrCl/  $\leq 30$  ml/min/1,73 м<sup>2</sup>), средната AUC за общия ezetimibe 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 към общия ezetimibe.

Пол

Плазмените концентрации на общия ezetimibe 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 Ezetrol, са сравними. По тази причина не се налага коригиране на дозата според пола на пациента.

**5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проучванията при животни относно хроничната токсичност на ezetimibe не са установили прицелни органи за токсично въздействие. При кучета, лекувани с ezetimibe 4 седмици (=0,03 mg/kg/дн.), концентрацията на холестерола в жлъчката от жлъчния мехур е нараснала от 2,5 до 3,5 пъти. Независимо от това, в проучване при кучета, които са получавали до 300 mg/kg/ дневно ezetimibe в продължение на една 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 Ezetrol, не може да се изключи.

В проучвания с едновременно прилагане на ezetimibe и статини, наблюдаваните токсични ефекти по същество са били характерните за статините. Някои от токсичните ефекти са били по-изразени в сравнение с наблюдаваните при самостоятелното използване на статини. Този резултат се отдава на фармакокинетичните и фармакодинамичните взаимодействия между отделните лекарствени продукти при едновременното им прилагане. Подобни взаимодействия не са наблюдавани в клиничните проучвания. Миопатия при плъхове е настъпвала само след прилагане на дози, няколко пъти по-високи от терапевтичните при хората (приблизително 20 пъти за AUC при статините и от 500 до 2000 пъти AUC за активните метаболити).

В поредица *in vivo* и *in vitro* проби, Ezetimibe, приложен самостоятелно или съвместно със статини, не е изявил генотоксичен потенциал. Дългосрочните тестове за канцерогенност на Ezetimibe са били негативни.

Ezetimibe не е повлиял фертилността при женски и мъжки плъхове. Не бил установен тератогенен ефект при зайци и плъхове, както и не са били повлияни пренаталното и постнаталното развитие. Ezetimibe е преминавал през плацентарната бариера при бременни плъхове и зайци, получавали многократно дози от 1000 mg/kg/дн. Едновременното прилагане на ezetimibe и статини не е имало тератогенен ефект при плъхове. При бременни зайци са били наблюдавани малък процент деформитети в скелета (сливане на гръдните и опашни прешлени, намален брой опашни прешлени). Едновременното прилагане на ezetimibe с ловастатин е довело до летални за ембрионите ефекти.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Кроскармелоза натрий  
Лактоза монохидрат  
Микрокристална целулоза  
Повидон  
Натриев лаурилсулфат

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

### **6.5 Данни за опаковката**

Блистери от прозрачен полихлоротрифлуороетилен/PVC запечатани към алуминиево фолио с винилово покритие в опаковки с 14 или 28 таблетки.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Бул. "Н. Вапцаров" № 55  
ЕКСПО 2000, ет. 1, източно крило, сектори Б1 и Б2  
София, България

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20030634

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

07.10.2003



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

