

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА****1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ezetrol™ 10 mg таблетки

**2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка съдържа 10 mg ezetimibe.

Относно помощните вещества вж. 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетка.

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

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 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 може 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.

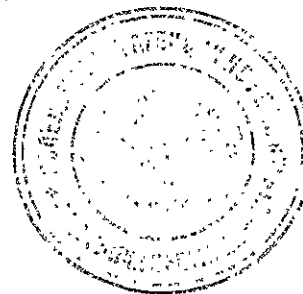
Все още няма завършени проучвания, които да демонстрират ефикасността на Ezetrol в превенцията на усложненията от атеросклероза.

**4.2 Дозировка и начин на употреба**

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: не са налични достатъчно клинични данни, поради което в този случай не се препоръчва лечение с Ezetrol.

**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 бременост и кърмене.

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

**4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за 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 трансминазите ( $\geq 3$  X горната граница на нормата [ГГТН]). 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; затова не се препоръчва едновременно приложение на Ezetrol и фибрати (вж. раздел 4.5).

#### **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).

#### **Warfarin**

Ако Ezetrol е прибавен към warfarin, интернационалното нормализирано отношение (International Normalized Ratio (INR)) трябва да бъде подходящо контролирано (вж. 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 Лекарствени и други взаимодействия**

В предклинични проучвания е установено, че ezetimibe не води до индукция на метаболизиращите 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.

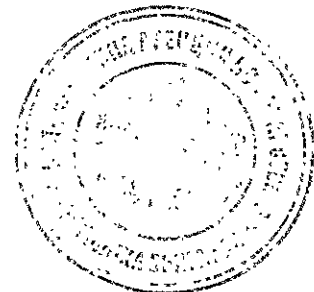
В клинични проучвания за оценка на лекарствените взаимодействия, ezetimibe не е имал ефект върху фармакокинетиката на дапсон, декстрометорфан, дигоксин, орални контрацептиви (етинил естрадиол и левоноргестрел), глипизид, толбутамид или мидазолам, при едновременното им приложение. Симетидин, приложен 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:** Едновременното използване на фенофибрат или гемфиброзил увеличава концентрацията на общия ezetimibe приблизително 1.5- и съответно 1.7-пъти. Тези промени обаче не са клинично значими.

Фибратите може да увеличат екскрецията на холестерола в жлъчката, което да причини холелитиаза. В предклинични проучвания при кучета ezetimibe е повишил холестерола в жлъчката в жлъчния мехур (вж. раздел 5.3). Въпреки че не е ясно доколко тези предклинични данни могат да се съотнесат към хората, приложението на Ezetrol с фибрати не се препоръчва докато употребата при пациенти не бъде проучена. (вж. раздел 4.4)



**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 двупериодично 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 с бъбречна 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).

**Warfarin:** В едно проучване при 12 здрави възрастни мъже едновременното приложение на ezetimibe (10mg веднъж дневно) не е имало значителен ефект върху бионаличността на warfarin и протромбиновото време. След пускане на пазара са докладвани случаи на увеличено интернационално нормализирано отношение при пациенти, при които Ezetrol е добавен към warfarin.

#### 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 бременост. Проучванията при животни за монотерапия с ezetimibe не са установили данни за директни или индиректни вредни въздействия върху хода на бремеността, 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.

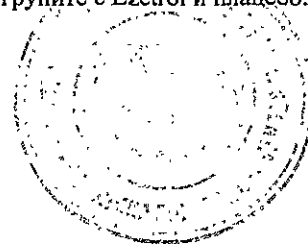
#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

Не са провеждани изследвания във връзка с ефектите върху способностите за шофиране и работа с машини. Въпреки това, не се очаква Ezetrol да повлияе способностите за шофиране и работа с машини.

#### 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. Нежеланите лекарствени реакции са били обикновено леки и с преходен характер. Честота 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 взимащи самостоятелно Ezetrol ( $n = 1691$ ) или в комбинация със статин ( $n = 1675$ ):

Ezetrol приложен самостоятелно:

Смущения на нервната система: главоболие

Гастроинтестинални смущения: болка в корема и диария

Ezetrol в комбинация със статин:

Смущения на нервната система: главоболие и умора

Гастроинтестинални смущения: болка в корема, запек, диария, флатуленция и гадене

Скелетна мускулатура и съединителна тъкан: миалгия

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 асимтоматични, 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 редки ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) или много редки ( $< 1/10000$ ) нежелани лекарствени реакции са докладвани след пускане на лекарствения продукт на пазара:

Нарушения на кръвотворната и лимфна системи: тромбоцитопения (много рядко)

Нарушения на имунната система:

свръхчувствителност, включително обрив (рядко) и ангиоедем.

Гастро-интестинални нарушения: гадене (рядко): панкреатитис (много рядко)

Хепатобилиарни нарушения: хепатит (рядко), холелетиаза (много рядко), холецистит (много рядко)

Мускулно-скелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан: миалгия (рядко), миопатия/рабдомиолиза (много рядко; виж раздел 4.4)

Лабораторни показатели: повишени трансминази (рядко); увеличена СРК (рядко)

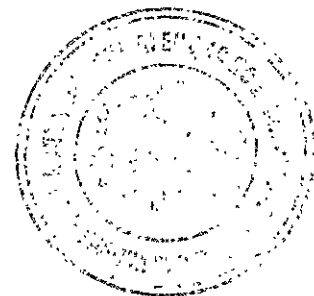
#### 4.9 Предозиране

В клинични проучвания, приложението на ezetimibe в доза 50 mg/дневно при 15 здрави доброволци в продължение на 14 дни, или 40 mg/day при 18 пациенти с първична хиперхолестеролемия 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 ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: други средства за понижаване на холестерола и триглицеридите, 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).

Ezetimibe се локализира на повърхността на ресничките в тънките черва и инхибира абсорбцията на холестерола, като по този начин намалява транспортираният 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. Молекулярният механизъм на действие не е напълно изяснен. В двуседмично клинично проучване с 18 пациенти с хиперхолестеролемия, 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**

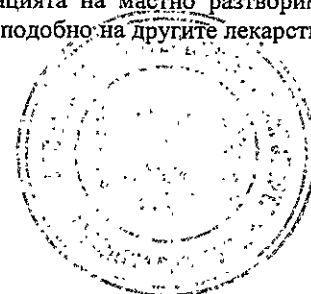
В контролирани клинични проучвания лечението с Ezetrol самостоятелно или в комбинация със статин е довело до значима редукция на общия холестерол, LDL-холестерола, аполипопротеин В (Аpo В) и триглицеридите (TG); и до увеличаване на HDL-холестерола при пациенти с хиперхолестеролемия.

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

При двойно сляпо, плацебо контролирано, 8-седмично проучване с 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 били постигнали прицелните нива за LDL-холестерола в началото на проучването (~82 %), достигането на прицелните нива в края на проучването е било наблюдавано при значително по-голям брой от пациентите рандомизирани към групата с Ezetrol в сравнение с пациентите, които са били включени в плацебо групата - 72 % и съответно 19 %. Понижението на LDL-холестерола е било със сигнификантна разлика (25% за Ezetrol и срещу съответно 4% плацебо). Освен това с добавянето на Ezetrol към провежданата терапия със статин е било постигнато значимо понижение на общия холестерол, Аpo В, TG и повишаване на HDL-холестерола в сравнение с плацебо. С добавянето на Ezetrol или плацебо към провежданото лечение със статин е било постигнато снижение на средната стойност на С-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%), Аpo В (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 А, D и Е в плазмата; не се е променило протромбиновото време и подобно на другите лекарствени



продукти за понижаване на липидите не е било наблюдавано повлияване върху адреностероидната 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 били рандомизирани към Ezetrol 10 mg (n=30) или плацебо (n=7). Някои от пациентите са получавали други лекарствени продукти (напр. статини, смоли). Ezetrol значимо е 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 и между 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% човешките плазмени протеини.

**Биотрансформация:** Ezetimibe се метаболизира главно в тънките черва и черния дроб чрез глюкуронидно конюгиране (фаза II реакция) с последваща екскреция със жлъчката. Минимален оксидативен метаболизъм (фаза I реакция) е наблюдаван при всички изследвани биологични видове. Ezetimibe и ezetimibe-glucuronid са основните деривати на лекарствения продукт, които се установяват в плазмата, 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 ентрохепатален кръговрат. Полуживотът на ezetimibe и ezetimibe-glucuronid е приблизително 22 часа.

**Елиминирание:** След перорален прием на <sup>14</sup>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 била 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 профила 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 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 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 m<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.

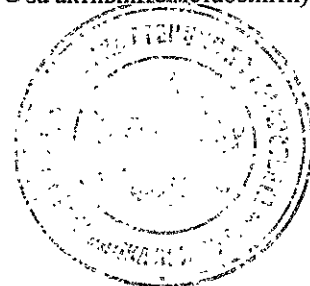
#### Пол

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 заболеваемост 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 и техните количества

Croscarmellose sodium – 8.0 mg  
Lactose monohydrate – 55.0 mg  
Magnesium stearate – 1.0 mg  
Microcrystalline cellulose – 20.0 mg  
Povidone (K29-32) – 4.0 mg  
Sodium laurilsulfate – 2.0 mg

### 6.2 Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

### 6.3 Срок на годност

2 години.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка.

### 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 Препоръки при употреба

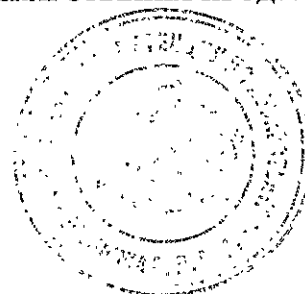
Няма специални изисквания.

## 7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme IDEA Inc.  
Schaffhauserstrasse 136, 8152 Glattburgg  
Switzerland

## 8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА по чл. 28 от ЗЛАХМ 20030634

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ (ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО)



07.10.2003

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Юли 2005 г.

