

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

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

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

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

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Толизано 10 mg/10 mg филмирани таблетки

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

Толизано 10 mg/20 mg филмирани таблетки

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

Толизано 10 mg/40 mg филмирани таблетки

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

Толизано 10 mg/80 mg филмирани таблетки

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

Помощно вещество с известно действие

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

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

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка



Толизано 10 mg/10 mg филмирани таблетки

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

Толизано 10 mg/20 mg филмирани таблетки

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

Толизано 10 mg/40 mg филмирани таблетки

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

Толизано 10 mg/80 mg филмирани таблетки

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Превенция на сърдечно-съдови инциденти

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

Хиперхолестеролемия

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

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

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия (HoFH)

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

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

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



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

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

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

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

Съвместно приложение с други лекарства

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

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

Старческа възраст

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

Педиатрична популация

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

Чернодробно увреждане

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

Бъбречно увреждане

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

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

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

Лечението с Толизано е противопоказано по време на бременност, при кърмене и при жените детероден потенциал, които не използват подходящи контрацептивни средства (вижте точка 4.3).



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

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Миопатия/рабдомиолиза

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

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

Преди лечението

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

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

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

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

Измерване на креатин фосфокиназата

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



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

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

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

Даптомицин

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

Миастения гравис/очна миастения

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

Чернодробни ензими

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

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

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

Чернодробна недостатъчност

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

Фибрати



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

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

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



