

|                                                |                     |
|------------------------------------------------|---------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА            |                     |
| Кратка характеристика на продукта Приложение 1 |                     |
| Към Рег. №                                     | 20230039/40/41/42   |
| Разрешение №                                   | 71137-40 11-02-2026 |
| КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА              |                     |
| Одобрение №                                    |                     |

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Рефидоро 5 mg/10 mg филмирани таблетки  
 Refidoro 5 mg/10 mg film-coated tablets  
 Рефидоро 10 mg/10 mg филмирани таблетки  
 Refidoro 10 mg/10 mg film-coated tablets  
 Рефидоро 20 mg/10 mg филмирани таблетки  
 Refidoro 20 mg/10 mg film-coated tablets  
 Рефидоро 40 mg/10 mg филмирани таблетки  
 Refidoro 40 mg/10 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Рефидоро 5 mg/10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като калций (*as calcium*)) и 10 mg езетимиб (*ezetimibe*).

Рефидоро 10 mg/10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като калций (*as calcium*)) и 10 mg езетимиб (*ezetimibe*).

Рефидоро 20 mg/10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като калций (*as calcium*)) и 10 mg езетимиб (*ezetimibe*).

Рефидоро 40 mg/10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като калций (*as calcium*)) и 10 mg езетимиб (*ezetimibe*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка Рефидоро 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg съдържа 200,5 mg лактозов монохидрат.

Всяка филмирана таблетка Рефидоро 40 mg/10 mg съдържа 205,5 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте Раздел 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Рефидоро 5 mg/10 mg филмирани таблетки

Светложълти, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър приблизително 10 mm и релефно обозначение „EL 5“ от едната страна.

Рефидоро 10 mg/10 mg филмирани таблетки

Бежови, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър приблизително 10 mm и релефно



обозначение „EL 4“ от едната страна.

Рефидоро 20 mg/10 mg филмирани таблетки

Жълти, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър приблизително 10 mm и релефно обозначение „EL 3“ от едната страна.

Рефидоро 40 mg/10 mg филмирани таблетки

Бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър приблизително 10 mm и релефно обозначение „EL 2“ от едната страна.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Първична хиперхолестеролемия

Рефидоро е предназначен като заместителна терапия при пълнолетни пациенти, чието състояние е под адекватен контрол чрез едновременно прием на розувастатин и езетимиб, приемани с едно и също дозово ниво като във фиксираната комбинация, но като отделни продукти, като допълнение към диета за лечение на първична хиперхолестеролемия.

Превенция на сърдечно-съдови инциденти

Рефидоро е предназначен като заместителна терапия при пълнолетни пациенти, чието състояние е под адекватен контрол чрез едновременно прием на розувастатин и езетимиб, приемани с едно и също дозово ниво като във фиксираната комбинация, но като отделни продукти, с цел намаляване на риска от сърдечно-съдови инциденти при пациенти с коронарна болест на сърцето (КБС) и анамнеза за остър коронарен синдром (ОКС).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Дозировка

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 Рефидоро.

Рефидоро не е подходящ за първоначална терапия. Започването на лечението или коригирането на дозата, ако е необходимо, трябва да се прави само с монокомпонентите, като след установяване на подходящите дози е възможно да се премине към фиксираната дозова комбинация с подходящата концентрация.

Пациентите трябва да използват концентрацията, която отговаря на предишното им лечение. Препоръчителната доза е една таблетка дневно.

*Съвместно приложение със секвестранти на жлъчни киселини*

Рефидоро трябва да се приема или  $\geq 2$  часа преди, или  $\geq 4$  часа след приложението на секвестрант на жлъчни киселини (вижте Раздел 4.5).

*Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Рефидоро при деца на възраст под 18 години не са



установени. Наличните към момента данни са описани в Раздели 4.8, 5.1 и 5.2, но не може да се даде препоръка относно дозировката.

#### *Старческа възраст*

При пациенти на възраст >70 години се препоръчва начална доза от 5 mg розувастатин (вижте Раздел 4.4). Комбинацията не е подходяща за първоначална терапия. Започването на лечението или коригирането на дозата, ако е необходимо, трябва да се прави само с монокомпонентите, като след установяване на подходящите дози е възможно да се премине към фиксираната дозова комбинация с подходящата концентрация.

#### *Бъбречно увреждане*

Не е необходимо регулиране на дозата при пациенти с леки бъбречни увреждания.

Препоръчителната начална доза е розувастатин 5 mg при пациенти с умерени бъбречни увреждания (креатининов клирънс <60 ml/мин). Дозата от 40 mg/10 mg е противопоказана при пациенти с умерени бъбречни увреждания.

Употребата на Рефидоро при пациенти с тежки бъбречни увреждания е противопоказана при всички дози (вижте Раздели 4.3 и 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не е необходимо регулиране на дозата при пациенти с лека чернодробна недостатъчност (оценка 5 до 6 по Child Pugh). Лечението с Рефидоро не се препоръчва при пациенти с умерена (оценка 7 до 9 по Child Pugh) или тежка (оценка >9 по Child Pugh) чернодробна дисфункция (вижте Раздели 4.4 и 5.2). Рефидоро е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вижте Раздел 4.3).

#### *Раса*

При участници от азиатски произход е наблюдавана повишена системна експозиция към розувастатин (вижте Раздели 4.3, 4.4 и 5.2). Препоръчителната начална доза е розувастатин 5 mg за пациенти от азиатски произход. Рефидоро 40 mg/10 mg е противопоказан при тези пациенти.

#### *Генетични полиморфизми*

Показано е, че генотиповете SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC и ABCG2 (BCRP) c.421AA са свързани с повишаване на експозицията към розувастатин. За пациентите, за които е известно, че имат генотип c.521CC или c.421AA се препоръчва половината от обичайната препоръчителна доза и максимална еднократна дневна доза от 20 mg розувастатин (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

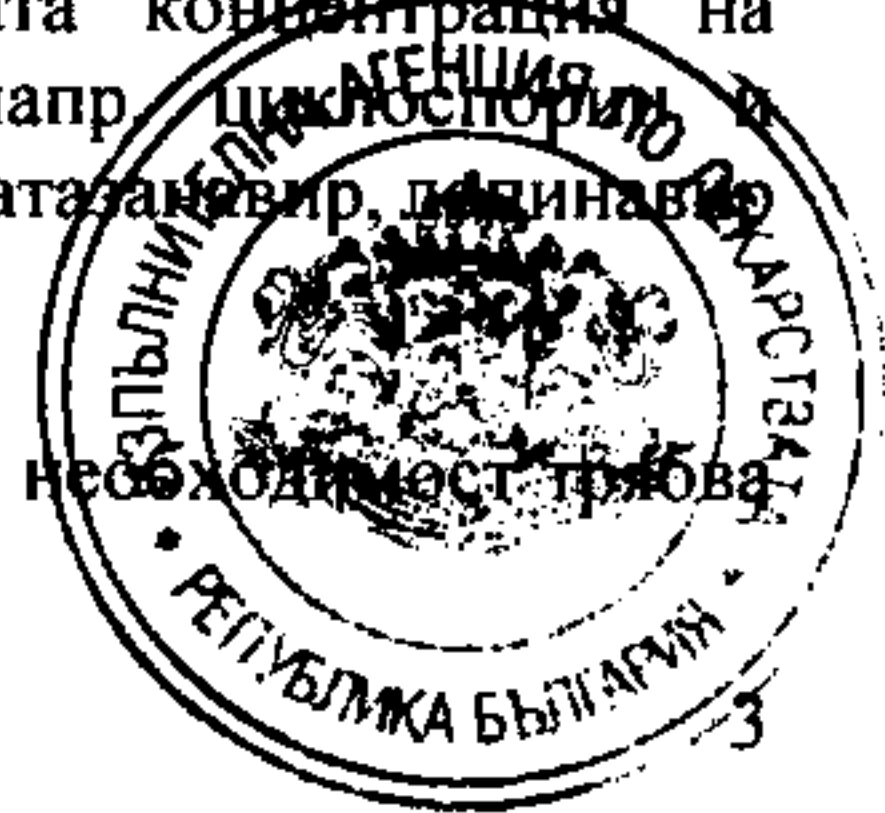
#### *Дозировка при пациенти с предразполагащи към миопатия фактори*

При пациенти с предразполагащи към миопатия фактори препоръчителната начална доза е розувастатин 5 mg (вижте Раздел 4.4). Рефидоро 40 mg/10 mg е противопоказан при някои от тези пациенти (вижте Раздел 4.3).

#### *Съпътстваща терапия*

Розувастатин е субстрат на различни транспортни протеини (напр. OATP1B1 и BCRP). Рискът от миопатия (включително рабдомиолиза) е повишен, когато Рефидоро се прилага едновременно с определени лекарствени продукти, които може да повишат плазмената концентрация на розувастатин поради взаимодействия с тези транспортни протеини (напр. циклоспоринол и определени протеазни инхибитори, включително комбинации от ритонавир с атазанавир, дадинавир и/или типранавир; вижте Раздели 4.4 и 4.5).

Когато е възможно, трябва да се разгледат алтернативни лекарства, като при необходимост трябва



да се обмисли и временно преустановяване на терапията с Рефидоро. В ситуации, при които съвместното приложение на тези лекарствени продукти с Рефидоро няма как да се избегне, ползите и рисковете от едновременната терапия и корекциите на дозата розувастатин трябва да се обмислят изключително внимателно (вижте Раздел 4.5).

#### Начин на приложение

За перорална употреба.

Рефидоро трябва да се приема веднъж дневно, по едно и също време всеки ден, със или без храна. Таблетката трябва да се преглъща цяла с малко вода.

### **4.3 Противопоказания**

- При пациенти със свръхчувствителност към активните вещества (розувастатин, езетимиб) или към което и да е от помощните вещества, които са изброени в Раздел 6.1.
- При пациенти с активно чернодробно заболяване, включително необясними, постоянни повишения на серумни трансаминази и всяко повишение на серумна трансаминаза, което надвишава 3х горната граница на нормалното (ULN) (вижте Раздел 4.4).
- По време на бременност и кърмене при жени с детероден потенциал, които не използват подходящи контрацептивни средства (вижте Раздел 4.6).
- При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $<30$  ml/мин) (вижте Раздел 5.2).
- При пациенти с миопатия (вижте Раздел 4.4).
- При пациенти, които получават съпътстваща комбинация от софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (вижте Раздел 4.5).
- При пациенти, които получават едновременно и циклоспорин (вижте Раздел 4.5).

Дозата от 40 mg/10 mg е противопоказана при пациенти с предразполагащи към миопатия/рабдомиолиза фактори. Такива фактори включват:

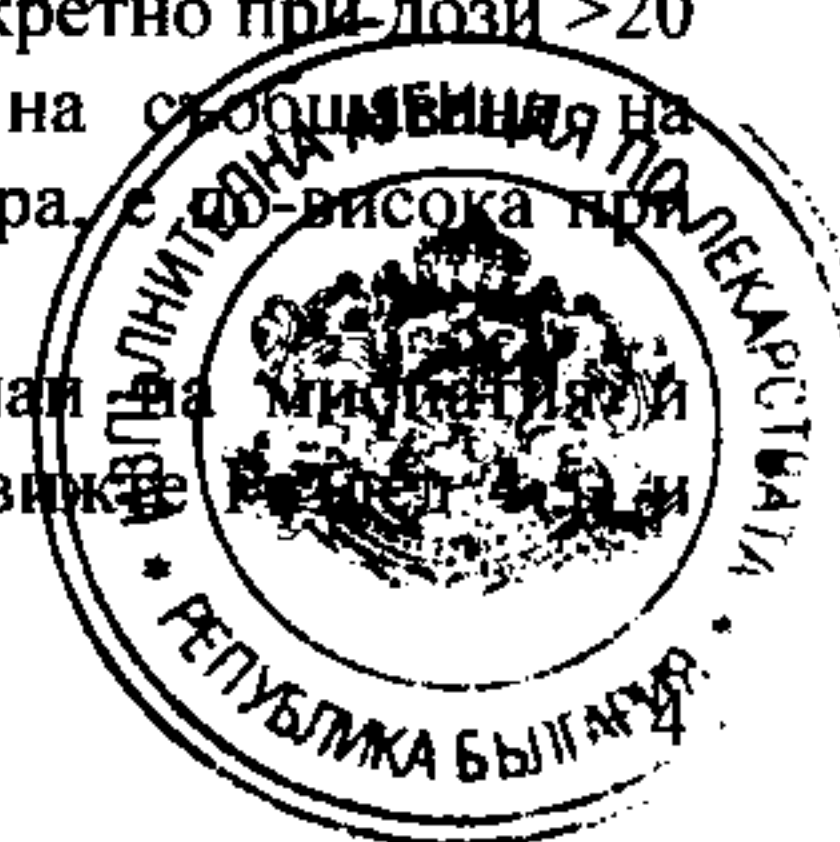
- Умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $<60$  ml/мин).
- Хипотиреоидизъм.
- Лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания.
- Предишна анамнеза за мускулна токсичност с друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата или фибрат.
- Злоупотреба с алкохол.
- Ситуации, при които може да се стигне до повишение на плазмените нива на розувастатин.
- Пациенти от азиатски произход.
- Съпътстваща употреба на фибрати (вижте Раздели 4.4, 4.5 и 5.2).

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

#### Ефекти върху скелетните мускули

Ефекти върху скелетните мускули, напр. миалгия, миопатия и в редки случаи рабдомиолиза, са съобщавани при третиран с розувастатин пациенти при всички дози и по-конкретно при дози  $>20$  mg. Като при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, честотата на съобщенията за рабдомиолиза, асоциирана с розувастатин при употреба след пускане на пазара, е по-висока при дозата от 40 mg.

При употребата след пускане на пазара на езетимиб има съобщени случаи на миопатия и рабдомиолиза. Не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие (вижте Раздел 4.5 и



трябва да се внимава изключително при комбинираната им употреба. Въпреки това, много рядко се съобщава за рабдомиолиза при монотерапия с езетимиб и много рядко при добавянето на езетимиб към други агенти, за които е известно, че са свързани с повишен риск от рабдомиолиза.

Ако има подозрения за миопатия въз основа на мускулни симптоми или ако такава е потвърдена чрез нивото на креатин киназа, трябва незабавно да се преустанови употребата на Рефидоро и всички агенти, за които е известно, че са свързани с повишен риск от рабдомиолиза и които пациентът приема едновременно. На всички стартиращи пациенти трябва да се укаже да съобщават своевременно за всяка необяснима болка, чувствителност или слабост в мускулите (вижте Раздел 4.8).

#### Измерване на креатин киназа

Креатин киназата (СК) не трябва да се измерва след натоварващи упражнения или при наличие на правдоподобна алтернативна причина за повишението на СК, което може да обърка тълкуването на резултатите.

Ако нивата на СК са съществено повишени през базовото ниво ( $>5 \times \text{ULN}$ ), трябва да се направи потвърдително изследване в рамките на 5-7 дни. Ако повторното изследване потвърди базово ниво на СК  $>5 \times \text{ULN}$ , лечението не трябва да се започва.

#### Преди лечението

Рефидоро, както други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с предразполагащи към миопатия/рабдомиолиза фактори. Такива фактори включват:

- бъбречно увреждане;
- хипотиреонизъм;
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания;
- предишна анамнеза за мускулна токсичност с друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата или фибрат;
- злоупотреба с алкохол;
- възраст  $>70$  години;
- ситуации, при които може да се стигне до повишение на плазмените нива (вижте Раздел 4.2, 4.5 и 5.2)
- съпътстваща употреба на фибрати.

При такива пациенти рискът от лечението трябва да се обмисли във връзка с възможната полза, като се препоръчва клинично наблюдение. Ако нивата на СК са съществено повишени през базовото ниво ( $>5 \times \text{ULN}$ ), лечението не трябва да се започва.

#### По време на лечението

Пациентите трябва да бъдат помолени незабавно да съобщават за необяснима болка, слабост или крампи в мускулите, особено ако са свързани с неразположение или висока температура. Нивата на СК на такива пациенти трябва да се измерят. Терапията трябва да се преустанови, ако нивата на СК са съществено повишени ( $>5 \times \text{ULN}$ ) или ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт (дори ако нивата на СК са  $\leq 5 \times \text{ULN}$ ). Ако симптомите се разрешат и нивата на СК се върнат към нормалното, тогава трябва да се обмисли връщането към розувастатин или алтернативен инхибитор на HMG-CoA редуктазата с най-ниската доза с пряко наблюдение на пациента. Има много редки съобщения за имунно-медирана некротизираща миопатия (IMNM) при пациенти, които са на лечение със статини, включително розувастатин. IMNM се характеризира с необяснима слабост и болка в мускулите, които могат да бъдат свързани с повишени нива на СК.



проксимална мускулна слабост и повишена серумна креатин киназа, които продължават въпреки преустановяването на лечението със статини.

В клинични изпитвания няма доказателства за повишени ефекти върху скелетните мускули сред малкия брой пациенти, които получаваха розувастатин и съпътстваща терапия. Въпреки това е наблюдавано повишение на случаите на миозит и миопатия сред пациентите, които получават други инхибитори на HMG-CoA редуктазата заедно с деривати на фибринова киселина, включително гемфиброзил, циклоспорин, никотинова киселина, азолни противогъбични средства, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзил увеличава риска от миопатия, когато се приема едновременно с някои инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Поради това не се препоръчва комбинирането на Рефидоро с гемфиброзил. Ползата от по-нататъшни промени на нивата на липидите от комбинираното използване на Рефидоро с фибрати или ниацин трябва да се прецени внимателно спрямо потенциалните рискове от такива комбинации. Дозата от 40 mg розувастатин е противопоказна с едновременно използване на фибрат (вижте Раздели 4.3, 4.5 и 4.8).

#### Фузидова киселина

Рефидоро не трябва да се приема едновременно със системни формули фузидова киселина или в рамките на 7 дни от спиране на лечение с фузидова киселина. При пациенти, при които използването на системна фузидова киселина се счита за съществено важно, лечението със статини трябва да се преустанови за срока на лечението с фузидова киселина. Има съобщения за рабдомиолиза (включително няколко фатални случая) при пациенти, които получават комбинации от фузидова киселина и статини (вижте Раздел 4.5). На пациента трябва да се укаже да потърси незабавно медицинска помощ, ако изпита каквито и да било симптоми на мускулна слабост, болка или чувствителност. Терапията със статини може да се поднови седем дена 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 Рефидоро и фузидова киселина трябва да се разглежда само на индивидуална база и под пряк медицински надзор.

Рефидоро не трябва да се използва при пациенти с остри, сериозни състояния, които предполагат миопатия или са предразполагащи за развитието на бъбречна недостатъчност вследствие на рабдомиолиза (напр. сепсис; хипотония; големи операции; травми; тежки метаболитни, ендокринни и електролитни нарушения; или неконтролирани гърчове).

#### Ефекти върху черния дроб

При изпитвания с контролирано съвместно приложение при пациенти, които получават езетимиб със статин, са наблюдавани последователни повишения на трансаминазата ( $\geq 3$  x горната граница на нормалното [ULN]).

Препоръчва се 3 месеца след началото на лечението с розувастатин да се направят изследвания на чернодробната функция. Приемът на розувастатин трябва да се преустанови или дозата да бъде намалена, ако нивото на серумни трансаминази е повече от 3 пъти над горната граница на нормалното. Честотата на съобщаване на сериозни чернодробни състояния (които се състоят предимно от повишени нива на чернодробни трансаминази) при употреба след пускане на пазара е по-висока при дозата от 40 mg.

При пациенти с вторична хиперхолестеролемия, причинена от хипотиреоидизъм или нефротичен синдром, основното заболяване трябва да се третира преди началото на лечението с Рефидоро.

Поради неизвестните ефекти на повишената експозиция към езетимиб при пациенти с умерена до тежка чернодробна недостатъчност, Рефидоро не се препоръчва (вижте Раздел 5.2).

#### Чернодробни заболявания и алкохол

Рефидоро трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които употребяват прекомерни



количества алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване.

#### Ефекти върху бъбреците

При пациенти, които са третирани с по-високи дози розувастатин, по-конкретно 40 mg, е наблюдавана протеинурия, засечена чрез тест с измервателна лента и предимно тубулна по произход, като в повечето случаи тя е преходна или периодична. Не е доказано, че протеинурията е предсказващ показател за остро или прогресивно бъбречно заболяване (вижте Раздел 4.8). Честотата на съобщаване на сериозни бъбречни състояния при употреба след пускане на пазара е по-висока при дозата от 40 mg. По време на рутинното проследяване на пациентите, които са третирани с доза от 40 mg, трябва да се обмисли оценка на бъбречната функция.

#### Интерстициална белодробна болест

При някои статини са съобщени редки случаи на интерстициална белодробна болест, особено при дългосрочна терапия (вижте Раздел 4.8). Представителните характеристики може да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото здравословно състояние (умора, висока температура и загуба на тегло). Ако съществуват подозрения, че даден пациент е развил интерстициална белодробна болест, терапията със статини трябва да се преустанови.

#### Захарен диабет

Някои доказателства предполагат, че статините като клас повишават кръвната захар, като при някои пациенти, които са изложени на висок риск от развитие на диабет в бъдеще, може да доведат до ниво на хипергликемия, при което ще е подходящо официално лечение за диабет.

Въпреки това, този риск се компенсира от намаляването на съдовия риск със статини и поради това не трябва да е причина за спиране на лечението със статини. Изложените на риск пациенти (с кръвна захар на гладно 5,6 до 6,9 mmol/L, BMI>30kg/m<sup>2</sup>, повишено ниво на триглицериди, хипертония) трябва да бъдат наблюдавани както по клиничен, така и по биохимичен път, съгласно националните насоки.

В изпитването JUPITER съобщената цялостна честота на възникване на захарен диабет е 2,8% при розувастатин и 2,3% при плацебо, предимно при пациенти с кръвна захар на гладно 5,6 до 6,9 mmol/L.

#### Антикоагуланти

Ако Рефидоро бъде добавен към варфарин, друг кумаринов антикоагулант или флуиндион, международното нормализирано съотношение (INR) трябва да се наблюдава по подходящ начин (вижте Раздел 4.5).

#### Циклоспорин

Вижте Раздели 4.3 и 4.5.

#### Фибрати

Безопасността и ефикасността на езетимиб, прилаган заедно с фибрати, не е установена (вижте по-горе, както и Раздели 4.3 и 4.5).

Ако съществува подозрение за холетитиаза при пациент, който приема Рефидоро и фенофибрат, е показано да се направят изследвания на жлъчния мехур и терапията трябва да се преустанови (вижте Раздели 4.5 и 4.8).

#### Протеазни инхибитори

При пациенти, получаващи розувастатин съвместно с различни протеазни инхибитори, в комбинация с ритонавир, е наблюдавана повишена системна експозиция към розувастатин. Трябва да се вземат под внимание както ползата от намаляването на липидите вследствие на употребата на Рефидоро при пациенти с ХИВ, които приемат протеазни инхибитори, както и потенциалът за



повишени плазмени концентрации на розувастатин при започване и увеличаване на розувастатин при пациенти, третирани с протеазни инхибитори. Не се препоръчва едновременната употреба с определени протеазни инхибитори, освен ако дозата не се регулира (вижте Раздели 4.2 и 4.5).

#### Тежки кожни нежелани реакции

При употреба на розувастатин са съобщавани тежки кожни нежелани реакции, включващи синдром на Стивънс-Джонсън (Stevens-Johnson syndrome, SJS) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), които може да са животозастрашаващи или с летален изход. При предписването на лекарствения продукт пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежките кожни реакции и да бъдат наблюдавани с повишено внимание. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за такава реакция, приложението на Рефидоро трябва да се преустанови незабавно и да се обмисли алтернативно лечение.

Ако при употребата на Рефидоро пациентът е развил сериозна реакция, като например SJS или DRESS, при този пациент не трябва да се започва отново лечение с Рефидоро в който и да било момент.

#### Раса

Фармакокинетичните изпитвания с розувастатин показват повишение на експозицията при участници от азиатски произход в сравнение с такива от кавказки произход (вижте Раздели 4.2, 4.3 и 5.2).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Рефидоро при деца на възраст под 18 години все още не са установени, поради което не се препоръчва употребата му сред тази възрастова група.

#### Рефидоро съдържа лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### Рефидоро съдържа натрий

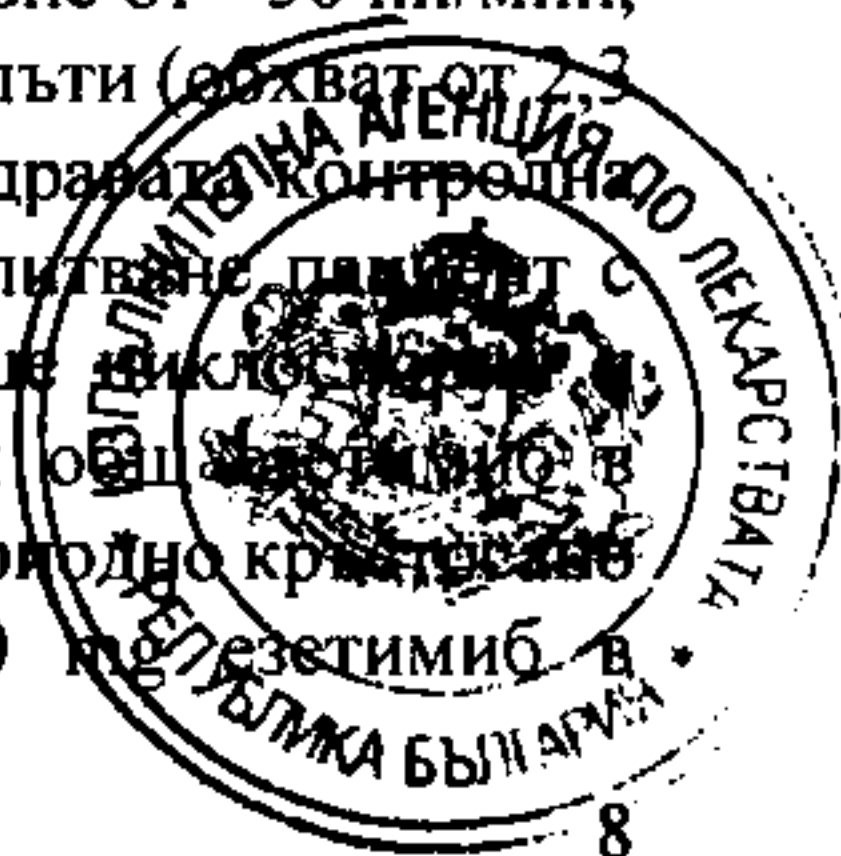
Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

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

#### Противопоказания

Циклоспорин: Едновременното приложение на Рефидоро с циклоспорин е противопоказно заради розувастатин (вижте Раздел 4.3). По време на едновременно лечение с розувастатин и циклоспорин, стойностите на розувастатин AUC бяха средно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци (вижте Раздел 4.3). Едновременното приложение не повлия плазмените концентрации на циклоспорин.

В изпитване с осем пациенти след бъбречна трансплантация с креатининов клирънс от  $>50$  ml/мин, на стабилна доза циклоспорин, еднократна доза от 10 mg езетимиб доведе до 3,4 пъти (обхват от 2,3 до 7,9 пъти) повишение на средната AUC за общия езетимиб в сравнение със здравата контролна популация, получаваща само езетимиб, от друго изпитване ( $n=17$ ). В друго изпитване пациенти с бъбречна трансплантация, с тежка бъбречна недостатъчност, който получаваха циклоспорин и множество други лекарства, демонстрира 12 пъти по-висока експозиция към общия езетимиб в сравнение с едновременните контроли, които получаваха само езетимиб. В двупериодно кръгово изпитване с дванадесет здрави участници, ежедневното приложение на 20 mg езетимиб в



продължение на 8 дни с еднократна доза от 100 mg циклоспорин през Ден 7 доведе до средно 15% увеличение на циклоспорин AUC (обхват от 10% намаление до 51% повишение) в сравнение с единствено еднократна доза от 100 mg циклоспорин. Не е провеждано контролирано изпитване на ефекта на съвместно прилаган езетимиб върху експозицията към циклоспорин при пациенти с бъбречни трансплантации.

#### Непрепоръчителни комбинации

Протеазни инхибитори: Въпреки че точният механизъм на взаимодействие не е известен, съвместният протеазен инхибитор може силно да повиши експозицията към розувастатин (вижте Раздел 4.5, Таблица 1). Например, в едно фармакокинетично изпитване съвместното приложение на 10 mg розувастатин и комбиниран продукт от два протеазни инхибитора (300 mg атазанавир / 100 mg ритонавир) при здрави доброволци беше свързано със съответно приблизително трикратно и седемкратно повишение на розувастатин AUC и  $C_{max}$ . Съвместната употреба на розувастатин и някои комбинации протеазни инхибитори може да се разгледа след внимателно обмисляне на регулирането на дозата розувастатин въз основа на очакваното повишение на експозицията към розувастатин (вижте Раздели 4.2, 4.4 и 4.5, Таблица 1).

Инхибитори на транспортни протеини: Розувастатин е субстрат за определени транспортни протеини, включително транспортера за чернодробно поемане OATP1B1 и ефлукс транспортера BCRP. Съвместното приложение на Рефидоро с лекарствени продукти, които са инхибитори на тези транспортни протеини, може да доведе до повишени плазмени концентрации на розувастатин и висок риск от миопатия (вижте Раздели 4.2, 4.4 и 4.5, Таблица 1).

Гемфиброзил и други понижаващи липидите продукти: Съвместната употреба на розувастатин и гемфиброзил доведе до 2-кратно повишение на розувастатин  $C_{max}$  и AUC (вижте Раздел 4.4). Едновременното приложение на гемфиброзил повиши леко общите концентрации на езетимиб (приблизително 1,7 пъти).

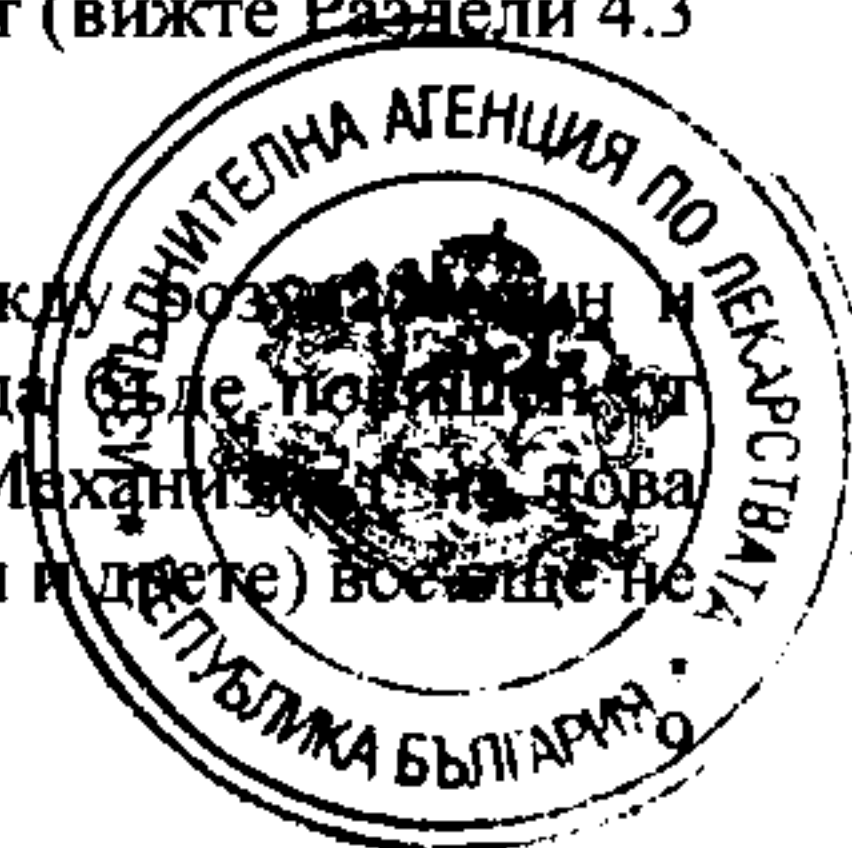
Въз основа на данните от специфични изпитвания за взаимодействия, не се очакват фармакокинетично релевантни взаимодействия между розувастатин и фенофибрат, но въпреки това е възможно да възникне фармакодинамично взаимодействие.

Едновременното приложение на фенофибрат повиши леко общите концентрации на езетимиб (приблизително 1,5 пъти).

Гемфиброзил, фенофибрат, други фибрати и понижаващи липидите дози (> или равно на 1 g/дневно) ниацин (никотинова киселина) увеличават риска от миопатия, когато се дават съвместно с инхибитори на HMG-CoA редуктазата, вероятно защото могат да предизвикат миопатия когато се прилагат самостоятелно.

При пациенти, които приемат фенофибрат и езетимиб, лекарите трябва да са наясно с възможният риск от холетитиаза и заболяване на жлъчния мехур (вижте Раздели 4.4 и 4.8). Ако съществува подозрение за холетитиаза при пациент, който приема езетимиб и фенофибрат, е показано да се направят изследвания на жлъчния мехур и терапията трябва да се преустанови (вижте Раздели 4.8). Едновременното приложение на езетимиб с други фибрати не е проучвано. Фибратите може да повишат отделянето на холестерол в жлъчката, което води до холелитиаза. В изпитвания с животни езетимиб понякога повишава холестерола в жлъчката, но не при всички видове (вижте Раздел 5.3). Не може да се изключи литогенен риск, който е свързан с терапевтичната употреба на езетимиб. Дозата от 40 mg/10 mg е противопоказана с едновременно използване на фибрат (вижте Раздели 4.3 и 4.4).

Фузидова киселина: Не са провеждани изпитвания за взаимодействието между розувастатин и фузидова киселина. Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да бъде повишен при едновременното приложение на системна фузидова киселина със статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакодинамично, фармакокинетично или и двете) все още не



е известен. Има съобщения за рабдомиолиза (включително няколко фатални случая) при пациенти, които приемат тази комбинация.

Ако е необходимо лечение със системна фузидова киселина, терапията с розувастатин трябва да се преустанови за срока на лечението с фузидова киселина. Вижте също така и Раздел 4.4.

#### Други взаимодействия

**Антиацид:** Едновременното приемане на дози розувастатин с антиацидна суспензия, която съдържа алуминий и магнезиев хидроксид, води до намаляване на плазмената концентрация на розувастатин с приблизително 50%. Този ефект е смекчен, когато дозата антиацид е приета 2 часа след розувастатин. Клиничната значимост на това взаимодействие не е проучена.

Едновременното приложение на антиациди намалява скоростта на абсорбиране на езетимиб, но не оказва ефект върху бионаличността на езетимиб. Това намалява скоростта на абсорбция, но не се счита за клинично значимо.

**Еритромицин:** Едновременното използване на розувастатин и еритромицин води до 20% понижение на  $AUC_{0-t}$  и 30% понижение на  $C_{max}$  на розувастатин. Това взаимодействие може да се дължи на повишението на чревната подвижност, причинено от еритромицин.

**Ензими на цитохром P450:** Резултати от *in vitro* и *in vivo* изпитвания показват, че розувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на изоензимите на цитохром P450. В допълнение, розувастатин е слаб субстрат за тези изоензими. Поради това не се очакват лекарствени взаимодействия вследствие на медиран от цитохром P450 метаболизъм. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между розувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4).

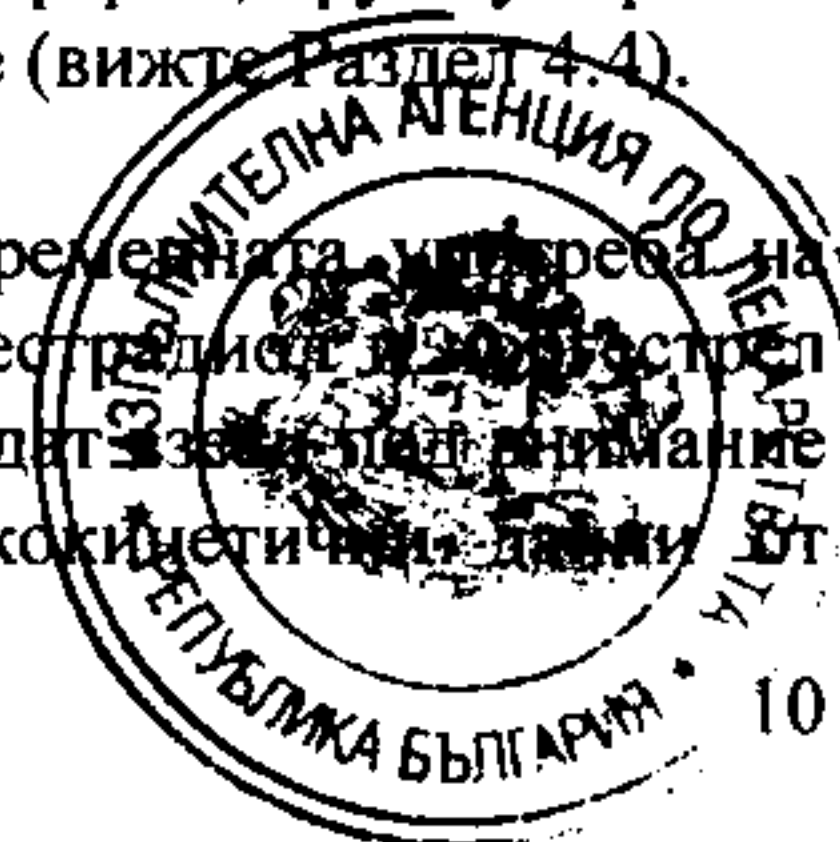
В предклинични изпитвания е показано, че езетимиб не индуцира цитохром P450 лекарствени метаболизиращи ензими. Не са наблюдавани значими фармакокинетични взаимодействия между езетимиб и лекарства, за които е известно, че се метаболизират от цитохроми P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4, или N-ацетилтрансфераза.

**Тикагрелор:** Тикагрелор инхибира транспортера BCRP, което води до 2,6-кратно увеличение на  $AUC$  на розувастатин, което може да доведе до повишен риск от миопатия. Трябва да се преценят ползите от предотвратяването на големи нежелани сърдечносъдови събития чрез употребата на розувастатин и рисковете при повишени плазмени концентрации на розувастатин.

**Антагонисти на витамин К:** Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, започването на лечение с розувастатин или увеличаване на дозата розувастатин при пациенти, които едновременно с това са третирани с антагонисти на витамин К (напр. варфарин или друг кумаринов антикоагулант), може да доведе до повишаване на международното нормализирано съотношение (INR). Преустановяването или намаляването на дозата розувастатин може да доведе до понижаване на INR. В такива случаи е желателно да се осъществи подходящо наблюдение на INR.

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

**Перорални контрацептиви/хормонозаместителна терапия (ХЗТ):** Едновременната употреба на розувастатин и перорални контрацептиви води до повишение на етинил естрадиол и етинил естрадиол AUC от съответно 26% и 34%. Тези повишени плазмени нива трябва да бъдат взети предвид при избора на дози перорални контрацептиви. Няма налични фармакокинетични данни от



участници, които приемат едновременно розувастатин и ХЗТ, поради което не може да се изключи сходен ефект. Въпреки това, комбинацията е широко използвана при жени в клинични изпитвания и е показала добър профил на поносимост.

В клинични изпитвания на взаимодействия езетимиб не е имал ефект върху фармакокинетиката на пероралните контрацептиви (етинил естрадиол и левоноргестрел).

**Колестирамин:** Едновременното приложение на колестирамин намалява средната зона под кривата (AUC) на общия езетимиб (езетимиб + езетимиб глюкуронид) с приблизително 55%. Инкременталното намаляване на липопротеиновия холестерол с ниска плътност (LDL-C) поради добавянето на езетимиб към колестирамин може да бъде намалено вследствие на това взаимодействие (вижте Раздел 4.2).

**Езетимиб/розувастатин:** Едновременната употреба на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб води до 1,2 пъти увеличение на AUC на розувастатин при участници с хиперхолестеролемия (Таблица 1). Не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие, във връзка с нежелани ефекти, между розувастатин и езетимиб (вижте Раздел 4.4).

**Други лекарствени продукти:** Въз основа на данните от специфични изпитвания за взаимодействия, не се очакват клинично значими взаимодействия между розувастатин и дигоксин.

В клинични изпитвания за взаимодействия езетимиб не е имал ефект върху фармакокинетиката на дапсон, декстрометорфан дигоксин, глипизид, толбутамид или мидазолам по време на едновременно приложение. Циметидин, съвместно прилаган с езетимиб, няма ефект върху бионаличността на езетимиб.

#### **Взаимодействия, които налагат коригиране на дозата розувастатин (вижте също Таблица 1):**

Когато е необходимо розувастатин да се прилага съвместно с други лекарствени продукти, за които е известно, че увеличават експозицията към розувастатин, дозите трябва да бъдат коригирани. Започнете с 5 mg доза розувастатин веднъж дневно, ако очакваното увеличение на експозицията (AUC) е приблизително 2 пъти или повече. Максималната дневна доза трябва да се коригира така, че да не е вероятно очакваната експозиция към розувастатин да надвишава такава от 40 mg дневна доза розувастатин, приемана без взаимодействащи лекарствени продукти, например 20 mg доза розувастатин с гемфиброзил (1,9 пъти увеличение) и 10 mg доза розувастатин с комбинация от атазанавир/ритонавир (3,1 пъти увеличение).

**Таблица 1: Ефект от съвместно прилагани лекарствени продукти върху експозицията към розувастатин (AUC; в низходящ ред) от публикувани клинични изпитвания**

| Повишаване на AUC на розувастатин 2 пъти или повече от 2 пъти                                                              |                                  |                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Режим на дозиране с взаимодействащо лекарство                                                                              | Режим на дозиране с розувастатин | Промяна на AUC* на розувастатин |
| Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир (400 mg-100 mg-100 mg) + воксилапревир (100 mg) веднъж дневно в продължение на 15 дни | 10 mg единична доза              | 7,4 пъти ↑                      |
| Циклоспорин 75 mg два пъти дневно до 200 mg два пъти дневно, 6 месеца                                                      | 10 mg веднъж дневно, 10 дни      | 7,1 пъти ↑                      |
| Даролутамид 600 mg два пъти дневно, 5 дни                                                                                  | 5 mg, единична доза              | 5,2 пъти ↑                      |
| Регорафениб 160 mg, веднъж дневно, 14                                                                                      | 5 mg единична доза               | 3,8 пъти ↑                      |



|                                                                                                                  |                            |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------|
| дни                                                                                                              |                            |            |
| Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно, 8 дни                                                          | 10 mg, единична доза       | 3,1 пъти ↑ |
| Роксадустат 200 mg, през ден                                                                                     | 10 mg, единична доза       | 2,9 пъти ↑ |
| Симепревир 150 mg веднъж дневно, 7 дни                                                                           | 10 mg, единична доза       | 2,8 пъти ↑ |
| Велпатасвир 100 mg веднъж дневно                                                                                 | 10 mg, единична доза       | 2,7 пъти ↑ |
| Момелотиниб 200 mg веднъж дневно, 6 дни                                                                          | 10 mg, единична доза       | 2,7 пъти ↑ |
| Тикагрелор 90 mg два пъти дневно, 2 дни                                                                          | 10 mg, единична доза       | 2,6 пъти ↑ |
| Омбитасвир 25 mg/ паритапревир 150 mg/ ритонавир 100 mg веднъж дневно / дазабувир 400 mg два пъти дневно, 14 дни | 5 mg, единична доза        | 2,6 пъти ↑ |
| Терифлуномид, Лефлуномид                                                                                         | Не е приложимо             | 2,5 пъти ↑ |
| Гразопревир 200 mg/ елбасвир 50 mg веднъж дневно, 11 дни                                                         | 10 mg, единична доза       | 2,3 пъти ↑ |
| Глекапревир 400 mg/ пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни                                                     | 5 mg веднъж дневно, 7 дни  | 2,2 пъти ↑ |
| Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 17 дни                                                        | 20 mg веднъж дневно, 7 дни | 2,1 пъти ↑ |
| Капматиниб 400 mg два пъти дневно                                                                                | 10 mg, единична доза       | 2,1 пъти ↑ |
| Клопидогрел 300 mg зареждаща доза, последвана от 75 mg след 24 часа                                              | 20 mg, единична доза       | 2 пъти ↑   |
| Фостаматиниб 100 mg, два пъти дневно                                                                             | 20 mg, единична доза       | 2 пъти ↑   |
| Тафамидис 61 mg 2 пъти дневно на ден 1 и 2, последвано от веднъж дневно на ден 3 и 9                             | 10 mg, единична доза       | 2 пъти ↑   |

**Повишаване на AUC на розувастатин по-малко от 2 пъти**

| Дозов режим на<br>взаимодействащото лекарство              | Дозов режим на<br>розувастатин | Промяна в AUC на<br>розувастатин* |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни                  | 80 mg, единична доза           | 1.9-пъти ↑                        |
| Фебуксостат 120 mg веднъж дневно                           | 10 mg, единична доза           | 1.9-пъти ↑                        |
| Елтромбопаг 75 mg веднъж дневно, 5 дни                     | 10 mg, единична доза           | 1,6 пъти ↑                        |
| Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 7 дни   | 10 mg веднъж дневно, 7 дни     | 1,5 пъти ↑                        |
| Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg два пъти дневно, 11 дни | 10 mg, единична доза           | 1,4 пъти ↑                        |
| Дронедарон 400 mg два пъти дневно                          | Не е налично                   | 1,4 пъти ↑                        |
| Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 5 дни                    | 10 mg, единична доза           | 1,4 пъти ↑**                      |
| Езетимиб 10 mg веднъж дневно, 14 дни                       | 10 mg, веднъж дневно, 14 дни   | 1,2 пъти ↑                        |

**Повишаване на AUC на розувастатин**

| Дозов режим на<br>взаимодействащото лекарство | Дозов режим на<br>розувастатин | Промяна в AUC на<br>розувастатин* |
|-----------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
|-----------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|



|                                              |                      |       |
|----------------------------------------------|----------------------|-------|
| Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни | 80 mg, единична доза | 20% ↓ |
| Байкалин 50 mg три пъти дневно, 14 дни       | 20 mg, единична доза | 47% ↓ |

\*Данните, дадени като x пъти промяна, представляват просто съотношение между съвместно приложение и монотерапия с розувастатин. Данните, дадени като % промяна, представляват % разлика спрямо монотерапия с розувастатин.

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

\*\*Проведени са няколко изпитвания за взаимодействие с различни дози розувастатин, като на таблицата е показано най-значимото съотношение.

OD = веднъж дневно, BID = два пъти дневно, TID = три пъти дневно, QID = четири пъти дневно, QOD = през ден

Следните лекарствени продукти/комбинации не оказват клинично значим ефект върху AUC на розувастатин при едновременно приложение: Алеглитазар 0,3 mg приложение за 7 дни; Фенофибрат 67 mg 7 дни приложение три пъти на ден; Флуконазол 200 mg 11 дни приложение веднъж дневно; Фозампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg 8 дни приложение два пъти на ден; Кетоконазол 200 mg 7 дни приложение два пъти на ден; Рифампин 450 mg 7 дни приложение веднъж дневно; Силимарин 140 mg 5 дни приложение три пъти на ден.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Рефидоро е противопоказан при бременност и кърмене (вижте Раздел 4.3).

Жените с детероден потенциал трябва да използват подходящи контрацептивни мерки.

##### Бременност

###### Розувастатин:

Тъй като холестеролът и други продукти на биосинтезът на холестерола са съществено важни за развитието на плода, потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата надвишава предимството от лечението по време на бременност. Изпитванията с животни дават ограничени доказателства за репродуктивна токсичност (вижте Раздел 5.3). Ако дадена пациентка забременее по време на употреба на Рефидоро, лечението трябва да се преустанови незабавно.

###### Езетимиб:

Няма клинични данни за използването на езетимиб по време на бременност.

Изпитванията с животни относно употребата на езетимиб като монотерапия не дават никакви доказателства за преки или косвени вредни ефекти върху бременността, ембриофеталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вижте Раздел 5.3).

##### Кърмене

Ограничени данни от публикувани доклади показват, че розувастатин и езетимиб присъстват в човешкото мляко в ниски количества. Поради механизма на действие на розувастатин, съществува потенциален риск от нежелани реакции при кърмачето. Рефидоро е противопоказан по време на кърмене.

##### Фертилитет

Няма налични данни от клинични изпитвания относно ефекта на езетимиб или розувастатин върху човешкия фертилитет. Езетимиб няма ефект върху фертилитета на мъжки или женски животни. Розувастатин при по-високи дози показва тестикуларна токсичност при маймуни (вижте Раздел 5.3).



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

Рефидоро не повлиява или повлиява в пренебрежителна степен способността за шофиране и работа с машини. Не са провеждани изпитвания за определяне на ефекта на розувастатин и/или езетимиб върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че по време на терапията може да има епизоди на замаяност.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщен профил на безопасността

Нежеланите реакции, които са наблюдавани при розувастатин, обикновено са леки и временни. В контролирани клинични изпитвания по-малко от 4% от третираните с розувастатин пациенти бяха оттеглени вследствие на нежелани реакции.

В клинични изпитвания с продължителност до 112 седмици доза от 10 mg езетимиб ежедневно беше приложена като монотерапия при 2396 пациенти, в комбинация със статин при 11 308 пациенти или в комбинация с фенофибрат при 185 пациенти. Нежеланите реакции обикновено са леки и временни. Общата честота на нежеланите реакции беше сходна между езетимиб и плацебо. Също така честотата на преустановяване поради нежелани реакции беше сравнима между езетимиб и плацебо.

##### Табличен списък на нежеланите реакции

В таблицата по-долу са показани честотите на нежеланите реакции. Тази честота е определена, както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честота).

| Системо-<br>органи<br>класове според<br>MedDRA  | Чести                                                 | Нечести                        | Редки                                                                           | Много редки                    | С неизвестна<br>честота                                                                                      |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения на<br>кръвта и<br>лимфната<br>система |                                                       |                                | тромбоцитопен<br>ия <sup>2</sup>                                                |                                | тромбоцитопен<br>ия <sup>5</sup>                                                                             |
| Нарушения на<br>имунната<br>система             |                                                       |                                | реакции на<br>свръхчувствите<br>лност,<br>включително<br>ангиоедем <sup>2</sup> |                                | Свръхчувстви-<br>телност<br>(включително<br>обрив,<br>уртикария,<br>анафилаксия и<br>ангиоедем) <sup>5</sup> |
| Нарушения на<br>ендокринната<br>система         | захарен<br>диабет <sup>1,2</sup>                      |                                |                                                                                 |                                |                                                                                                              |
| Нарушения на<br>метаболизма и<br>храненето      |                                                       | намален<br>апетит <sup>3</sup> |                                                                                 |                                |                                                                                                              |
| Психични<br>нарушения                           |                                                       |                                |                                                                                 |                                |                                                                                                              |
| Нарушения на<br>нервната                        | главоболие <sup>2,4</sup><br>, замаяност <sup>2</sup> | парестезия <sup>4</sup>        |                                                                                 | полиневропатия,<br>, загуба на | Периферна<br>невропатия <sup>2</sup> ,                                                                       |



|                                                                 |                                                                                                                          |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                     |                                               |                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| система                                                         |                                                                                                                          |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                     | памет <sup>2</sup>                            | нарушения на съня (включително безсъние и кошмари) <sup>2</sup> , замаяност <sup>5</sup> , парестезия <sup>5</sup> , Миастения гравис.    |
| Нарушения на очите                                              |                                                                                                                          |                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                     |                                               | Очна миастния                                                                                                                             |
| Съдови нарушения                                                |                                                                                                                          | горещи вълни <sup>3</sup> , хипертония <sup>3</sup>                                                                                                         |                                                                                                                                                     |                                               |                                                                                                                                           |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения                  |                                                                                                                          | кашлица <sup>3</sup>                                                                                                                                        |                                                                                                                                                     |                                               | кашлица <sup>2</sup> , диспнея <sup>2,5</sup>                                                                                             |
| Стомашно-чревни нарушения                                       | запек <sup>2</sup> , гадене <sup>2</sup> , болка в корема <sup>2,3</sup> , диария <sup>3</sup> , метеоризъм <sup>3</sup> | диспепсия <sup>3</sup> , гастро-езофагеална рефлуксна болест <sup>3</sup> , гадене <sup>3</sup> , сухота в устата <sup>4</sup> , гастрит                    | панкреатит <sup>2</sup>                                                                                                                             |                                               | диария <sup>2</sup> , панкреатит <sup>5</sup> , запек <sup>5</sup>                                                                        |
| Хепатобилиарни нарушения                                        |                                                                                                                          |                                                                                                                                                             | повишени нива на чернодробни трансаминази <sup>2</sup>                                                                                              | жълтеница <sup>2</sup> , хепатит <sup>2</sup> | хепатит <sup>5</sup> , холелитиаза <sup>5</sup> , холецистит <sup>5</sup>                                                                 |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          |                                                                                                                          | сърбеж <sup>2,4</sup> , обрив <sup>2,4</sup> , уртикария <sup>2,4</sup>                                                                                     |                                                                                                                                                     |                                               | синдром на Стивънс-Джонсън <sup>2</sup> , еритема мултиформе <sup>5</sup> , лекарствени реакции с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | миалгия <sup>2,4</sup>                                                                                                   | артралгия <sup>3</sup> , мускулни спазми <sup>3</sup> , болка във врата <sup>3</sup> , болка в гърба <sup>4</sup> , мускулна слабост <sup>4</sup> , болка в | миопатия (включително миозит) <sup>2</sup> , рабдомиолиза <sup>2</sup> , наподобяващ лупус синдром <sup>2</sup> , разкъсване на мускул <sup>2</sup> | артралгия <sup>2</sup>                        | имунно медирана некротизираща миопатия <sup>2</sup> , нарушения на съединителната тъкан <sup>2</sup> , разкъсване                         |



|                                                                         |                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |  |                           |                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                         |                                              | крайниците <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                                          |  |                           | артралгия <sup>5</sup> ;<br>миалгия <sup>5</sup> ;<br>миопатия/рабд<br>омиолиза <sup>5</sup><br>(вижте Раздел<br>4.4) |
| <b>Нарушения на<br/>бъбреците и<br/>пикочните<br/>пътища</b>            |                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |  | хематурия <sup>2</sup>    |                                                                                                                       |
| <b>Нарушения на<br/>възпроизводит<br/>елната система<br/>и гърдата</b>  |                                              |                                                                                                                                                                                                                                  |  | гинекомастия <sup>2</sup> |                                                                                                                       |
| <b>Общи<br/>нарушения и<br/>ефекти на<br/>мястото на<br/>приложение</b> | астения <sup>2</sup> ,<br>умора <sup>3</sup> | болка в<br>гърдите <sup>3</sup> ,<br>болка <sup>3</sup> ,<br>астения <sup>4</sup> ,<br>периферен<br>оток <sup>4</sup>                                                                                                            |  |                           | оток <sup>2</sup> , астения <sup>5</sup>                                                                              |
| <b>Изследвания</b>                                                      | Повишени<br>ALT и/или<br>AST <sup>4</sup>    | Повишени<br>ALT и/или<br>AST <sup>3</sup> ,<br>повишена<br>кръвна СРК <sup>3</sup> ,<br>повишена<br>гама-<br>глутамил<br>трансфераза <sup>3</sup> ,<br>абнормни<br>изследвания<br>на функцията<br>на черния<br>дроб <sup>3</sup> |  |                           |                                                                                                                       |

<sup>1</sup> Честотата ще зависи от наличието или липсата на рискови фактори (кръвна захар на гладно  $\geq 5.6$  mmol/L, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, повишени триглицериди, анамнеза за хипертония) – за розувастатин.

<sup>2</sup> Профилът за нежелани реакции на розувастатин се основава на данните от клинични изпитвания и обширен опит след пускането на пазара.

<sup>3</sup> Езетимиб в монотерапия. Нежеланите реакции са наблюдавани при пациенти, третирани с езетимиб (N=2396), с по-голяма честота в сравнение с плацебо (N=1159).

<sup>4</sup> Езетимиб, съвместно прилаган със статин. Нежеланите реакции са наблюдавани при пациенти с езетимиб, съвместно прилаган със статин (N=11308), с по-голяма честота от монотерапия със статин (N=9361).

<sup>5</sup> Допълнителни нежелани реакции към езетимиб, съобщавани от опита след пускането на пазара (със или без статини).

Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктаза, възникването на нежелани нежелателни реакции зависи от дозата.

**Ефекти върху бъбреците:** При третираните с розувастатин пациенти е наблюдавана хематурия, открита чрез изследване с тестова лента и най-вече тубуларна по произход. При  $< 1\%$  от пациентите са наблюдавани промени на белтъците в урината от никакво или минимално количество до ++ или +++.



повече в даден момент по време на лечението с 10 и 20 mg, и в приблизително 3% от пациентите, третирани с 40 mg. При дозата от 20 mg е наблюдавано незначително увеличение на промяната от липсващо или минимално количество до +. В повечето случаи протеинурията намалява или изчезва спонтанно при продължаване на терапията.

Прегледът на данните от клиничните изпитвания и опита след пускане на пазара до днешна дата не сочи причинно-следствена връзка между протеинурията и остро или прогресивно бъбречно заболяване.

При третирани с розувастатин пациенти е наблюдавана хематурия, като данните от клиничните изпитвания показват, че честотата на възникване е ниска.

*Ефекти върху скелетните мускули:* При третирани с розувастатин пациенти с всички дози и по-конкретно с дози от >20 mg са съобщавани ефекти върху скелетните мускули, като миалгия, миопатия (включително миозит) и в редки случаи рабдомиолиза със и без остра бъбречна недостатъчност.

При приемащите розувастатин пациенти е наблюдавано свързано с дозата повишение на нивата на СК. Повечето случаи са леки, асимптоматични и временни. Ако нивата на СК са повишени (>5xULN), лечението трябва да бъде преустановено (вижте Раздел 4.4).

*Ефекти върху черния дроб:* Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, при малък брой приемащи розувастатин пациенти е наблюдавано свързано с дозата повишение на трансаминазите. Повечето случаи са леки, асимптоматични и преходни.

*Следните нежелани събития са съобщени при някои статини:*

- Сексуална дисфункция.
- Съобщени са редки случаи на интерстициална белодробна болест, особено при дългосрочна терапия (вижте Раздел 4.4).

Честотата на съобщаване на рабдомиолиза, сериозни бъбречни събития и сериозни чернодробни събития (състоящи се предимно от повишени нива на чернодробни трансаминази) е по-висока при дозата от 40 mg розувастатин.

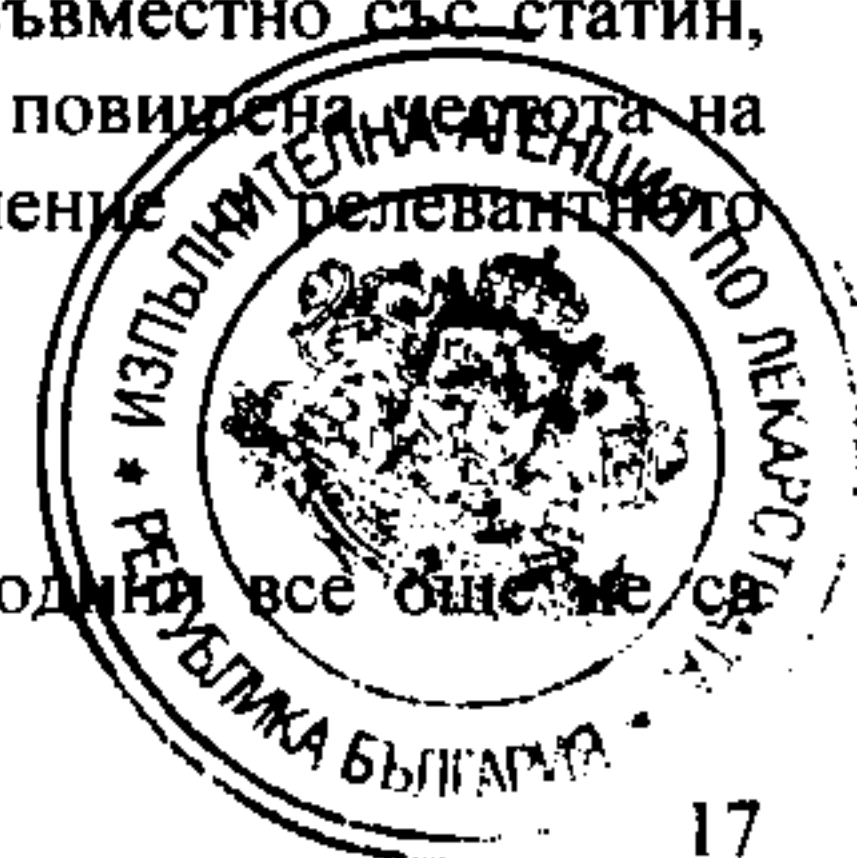
#### *Лабораторни стойности*

В контролирани клинични изпитвания с монотерапия честотата на възникване на клинично важни повишения на серумните трансаминази (ALT и/или AST  $\geq 3$ xULN, последователно) е сходна между езетимиб (0,5%) и плацебо (0,3%). В изпитвания със съвместно приложение честотата на възникване е 1,3% при пациенти, които са третирани с езетимиб, съвместно прилаган със статин, и 0,4% при пациенти, които са третирани със статин като монотерапия. Тези повишения обикновено са асимптоматични, не са свързани с холестаза и стойностите се върнаха до базовото ниво след преустановяване на терапията или при продължаване на лечението (вижте Раздел 4.4).

В клинични изпитвания СРК от >10xULN беше съобщена при 4 от 1674 (0,2%) пациенти, които са получавали езетимиб като монотерапия, спрямо при 1 от 786 (0,1%) пациенти, които са получавали плацебо, и при 1 от 917 (0,1%) пациенти, които са получавали езетимиб съвместно със статин, спрямо 4 от 929 (0,4%) пациенти, които са получавали само статин. Няма повишена честота на миопатия или рабдомиолиза, която да е асоциирана с езетимиб в сравнение с релевантното контролно рамо (плацебо или статин като монотерапия) (вижте Раздел 4.4).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Рефидоро при деца на възраст под 18 години все още не са



установени (вижте Раздел 5.1).

#### **Розувастатин:**

Повишени нива на креатин киназа  $>10 \times \text{ULN}$  и мускулни симптоми след упражнение или повишена физическа дейност са наблюдавани по-често в 52-седмично клинично изпитване с деца и юноши в сравнение с възрастни. В други отношения профилът на безопасност на розувастатин е сходен при деца и юноши в сравнение с възрастни.

#### **Езетимиб:**

В изпитване, което включваше педиатрични пациенти (на възраст от 6 до 10 години) с хетерозиготна фамилна или непозната хиперхолестеролемия ( $n=138$ ), повишения на ALT и/или AST ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ , последователно) бяха наблюдавани при 1,1% (1 пациент) от пациентите с езетимиб в сравнение с при 0% в групата с плацебо. Нямаше повишения на CPK ( $\geq 10 \times \text{ULN}$ ). Няма съобщени случаи за миопатия.

В отделно изпитване, включващо пациенти на юношеска възраст (от 10 до 17 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия ( $n=248$ ), повишения на ALT и/или AST ( $\geq 3 \times \text{ULN}$ , последователно) бяха наблюдавани при 3% (4 пациенти) от пациентите с езетимиб/симвастатин в сравнение с при 2% (2 пациенти) в групата със симвастатин като монотерапия; тези числа са съответно 2% (2 пациенти) и 0% за повишенията на CPK ( $\geq 10 \times \text{ULN}$ ). Няма съобщени случаи за миопатия. Тези изпитвания не са подходящи за сравнение на редки 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](http://www.bda.bg).

## **4.9 Предозиране**

В случай на предозиране трябва да се вземат симптоматични и поддържащи мерки.

#### ***Езетимиб***

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

#### ***Розувастатин***

Функцията на черния дроб и нивата на СК трябва да бъдат под наблюдение. Малко вероятно е хемодиализата да е от полза.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Модифициращи липидите средства, комбинации; инхибитори на HMG CoA редуктаза в комбинация с други модифициращи липидите средства; розувастатин и езетимиб

АТС код: C10BA06

#### Механизъм на действие

Рефидоро съдържа езетимиб и розувастатин, две понижаващи липидите съединения с допълващи се механизми на действие. Рефидоро намалява повишения общ холестерол (общ-С), LDL-С, аполипопротеин В (Апо В), триглицериди (ТТ) и липопротеиновия холестерол с ниска плътност (не-HDL-С) и също така повишава липопротеиновия холестерол с висока плътност (HDL-С) чрез двойно инхибиране на абсорбцията и синтеза на холестерола.

#### *Розувастатин*

#### Механизъм на действие

Розувастатин е селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата – ограничаващият скоростта ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А в мевалонат – прекурсор на холестерола. Основното място на действие на розувастатин е черния дроб – целевият орган за понижаване на холестерола.

Розувастатин повишава броя чернодробни LDL рецептори на клетъчната повърхност, увеличава поемането на катаболизма на LDL и инхибира чернодробния синтез на VLDL, като по този начин намалява общия брой VLDL и LDL частици.

#### Фармакодинамични ефекти

Розувастатин намалява повишения LDL-холестерол, общия холестерол и триглицеридите и повишава HDL-холестерола. Той също така намалява АпоВ, не-HDL-С, VLDL-С, VLDL-TG и повишава АпоА-I (вижте Таблица 2). Розувастатин още намалява съотношенията на LDL-С/HDL-С, общия С/HDL-С и не-HDL-С/HDL-С и АпоВ/АпоА-I.

**Таблица 2: Отговор към дозата при пациенти с първична хиперхолестеролемия (тип IIa и IIb) (коригирана средна процентна промяна от базовото ниво)**

| Доза    | N  | LDL-С | Общ-С | HDL-С | TG  | не-HDL-С | АпоВ | АпоА-I |
|---------|----|-------|-------|-------|-----|----------|------|--------|
| Плацебо | 13 | -7    | -5    | 3     | -3  | -7       | -3   | 0      |
| 5 mg    | 17 | -45   | -33   | 13    | -35 | -44      | -38  | 4      |
| 10 mg   | 17 | -52   | -36   | 14    | -10 | -48      | -42  | 4      |
| 20 mg   | 17 | -55   | -40   | 8     | -23 | -51      | -46  | 5      |
| 40 mg   | 18 | -63   | -46   | 10    | -28 | -60      | -54  | 0      |

Терапевтичен ефект се получава до 1 седмица след започване на лечението, като 90% от максималния отговор се постигат до 2 седмици. Максималният отговор обикновено се постига до 4 седмици и се поддържа след това.

#### *Езетимиб*



### Механизъм на действие

Езетимиб е нов клас понижаващи липидите съединения, които селективно инхибират чревната абсорбция на холестерола и свързаните растителни стероли. Езетимиб е перорално активен и има механизъм на действие, който се различава от другите класове понижаващи холестерола съединения (напр. статини, секвестранти на жлъчната киселина [смоли], деривати на фибринова киселина и растителни станоли). Молекулярната цел на езетимиб е стеролния транспортер, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), който отговаря за чревното поемане на холестерола и фитостеролите.

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

### Фармакодинамични ефекти

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

Епидемиологични изпитвания установиха, че сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност варират правопрпорционално спрямо нивото на общ-С и LDL-С и обратнопропорционално спрямо нивото на HDL-С. Приложението на езетимиб със статин е ефективно за намаляване на риска от сърдечно-съдови събития при пациенти с анамнеза за коронарна болест на сърцето и ОКС.

### *Комбинация от розувастатин/езетимиб*

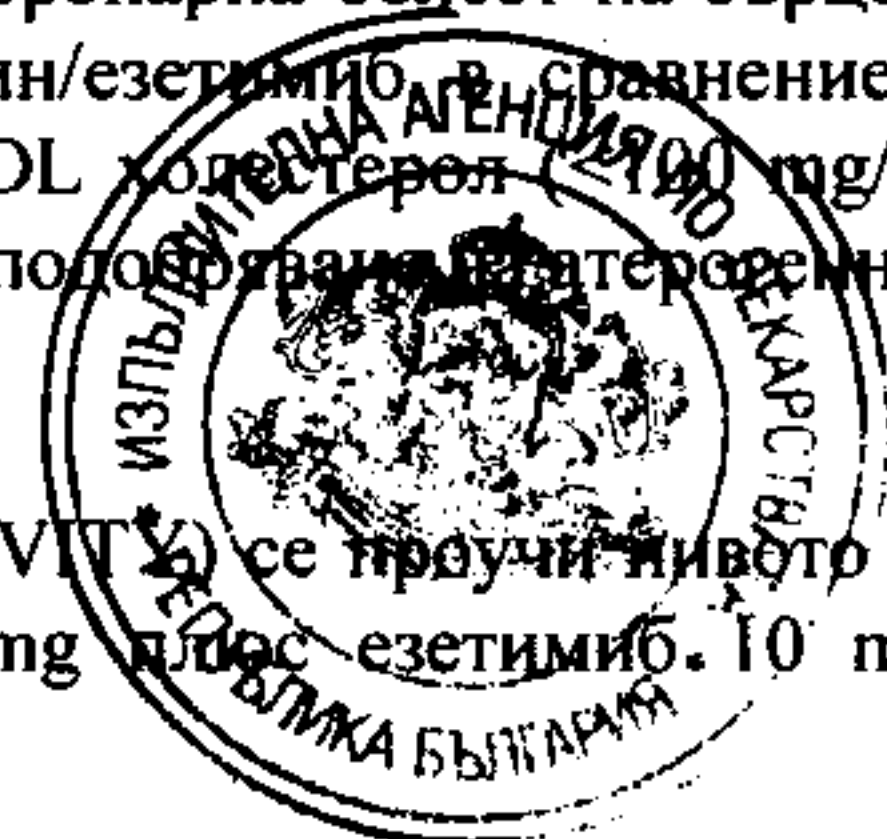
#### Клинична ефикасност

В 6-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно-групово клинично изпитване (изпитването АСТЕ) бяха оценени безопасността и ефикасността на езетимиб (10 mg) като допълнение към стабилна терапия с розувастатин спрямо увеличаване на дозата розувастатин от 5 на 10 mg или от 10 на 20 mg (n=440). Съвкупните данни демонстрират, че езетимиб като допълнение към стабилна доза розувастатин от 5 mg или 10 mg намалява LDL холестерола с 21%. В контраст на това, удвояването на дозата розувастатин на 10 mg или 20 mg намалява LDL холестерола с 5,7% (разлика между групите от 15,2%, p <0,001).

Индивидуално, езетимиб плюс розувастатин 5 mg намалява LDL холестерола повече от розувастатин 10 mg (12,3% разлика, p <0,001), докато езетимиб плюс розувастатин 10 mg намалява LDL холестерола повече от розувастатин 20 mg (17,5% разлика, p <0,001).

Беше проектирано 6-седмично, рандомизирано изпитване (изпитването EXPLORER) за проучване на ефикасността и безопасността на розувастатин 40 mg самостоятелно или в комбинация с езетимиб 10 mg при пациенти, които са изложени на висок риск от коронарна болест на сърцето (n=469). Значително повече пациенти, които получават розувастатин/езетимиб, в сравнение с монотерапия от розувастатин, са постигнали своята цел за ATP III LDL холестерол (<100 mg/dl, 94,0% спрямо 79,1%, p <0,001). Розувастатин 40 mg беше ефективен за подобряване на липидния профил в тази високорискова популация.

В рандомизирано, открито, 12-седмично изпитване (изпитването GRAVITY) се проучи нивото на намаляване на LDL във всяко рамо за лечение (розувастатин 10 mg плюс езетимиб 10 mg,



розувастатин 20 mg/ezetимиб 10 mg, симвастатин 40/ezetимиб 10 mg, симвастатин 80/ezetимиб 10 mg) (n=833). Намалението от базовото ниво при комбинациите с ниска доза розувастатин беше 59,7%, съществено по-голямо от комбинациите с ниска доза симвастатин, което беше 55,2% (p<0,05). Лечението с комбинацията с висока доза розувастатин намали LDL холестерола с 63,5% в сравнение с намаление от 57,4% с комбинацията с висока доза симвастатин (p<0,001).

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отмени задължението да представя резултатите от изпитвания с Рефидоро при всички поднабори на педиатричната популация при лечението на повишен холестерол (вижте Раздел 4.2 за информация относно педиатрична употреба).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### *Комбинирана терапия с розувастатин и езетимиб*

Едновременната употреба на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб води до 1,2 пъти увеличение на AUC на розувастатин при участници с хиперхолестеролемия. Не може да се изключи фармакодинамично взаимодействие, във връзка с нежелани ефекти, между розувастатин и езетимиб.

#### *Розувастатин*

**Абсорбция:** Максималните плазмени концентрации на розувастатин се постигат приблизително 5 часа след пероралното приложение. Абсолютната бионаличност е приблизително 20%.

**Разпространение:** Розувастатин се абсорбира предимно от черния дроб, който е основното място на синтез на холестерол и LDL-C клирънс. Обемът на разпространението на розувастатин е около 134 L. Приблизително 90% от розувастатин се свързва с плазмените протеини, най-вече албумин.

**Биотрансформация:** Розувастатин преминава през ограничен метаболизъм (приблизително 10%). *In vitro* изпитвания на метаболизма, при които са използвани човешки хепатоцити, посочват, че розувастатин е лош субстрат за базиран на цитохром P450 метаболизъм. CYP2C9 беше основният участващ изоензим, като 2C19, 3A4 и 2D6 участваха в по-малка степен. Основните идентифицирани метаболити са N-десметил- и лактон метаболити. N-десметил метаболитът е с приблизително 50% по-малко активен от розувастатин, докато лактонната форма се счита за клинично неактивна. Розувастатин представлява над 90% от активността на циркулиращия инхибитор на HMG-CoA редуктазата.

**Елиминиране:** Приблизително 90% от дозата розувастатин се отделя без промяна с фекалиите (състояща се от абсорбирано и неабсорбирано активно вещество), докато останалата част се отделя с урината. Около 5% се отделя без промяна с урината. Периодът на полуразпад за плазмено елиминиране е около 19 часа. Периодът на полуразпад за елиминиране не се увеличава при по-високите дози. Геометричният среден плазмен клирънс е приблизително 50 литра/час (коefficient на вариация 21,7%).

Както при останалите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, чернодробното поемане на розувастатин включва мембранный транспортер OATP-C. Този транспортер е важен за чернодробното елиминиране на розувастатин.

**Линейност:** Системната експозиция към розувастатин се повишава пропорционално на дозата. Няма промени на фармакокинетичните параметри след многократни дневни дози.

#### Специални популации

**Възраст и пол:** Възрастта или полът нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на розувастатин при възрастни. Експозицията при деца и юноши с хетерозиготна фамилна



хиперхолестеролемия изглеждат сходни на или по-ниски на тази при възрастни пациенти с дислипидемия (вижте „Педиатрична популация“ по-долу).

**Раса:** Фармакокинетичните изпитвания показват приблизително 2-кратно повишение на средната AUC и  $C_{max}$  при участници от азиатски произход (японци, китайци, филипинци, вьетнамци и корейци) в сравнение с хора от кавказки произход; хората от азиатско-индийски произход показват приблизително 1,3-кратно повишение на средната AUC и  $C_{max}$ .

Популационен фармакокинетичен анализ не разкри никакви клинично значими разлики при фармакокинетиката между хората от кавказки и африкански произход.

**Увреждане на бъбреците:** В изпитване с участници с различна степен на бъбречни увреждания, лекото до умерено бъбречно заболяване няма влияние върху плазмената концентрация на розувастатин или върху N-десметилния метаболит. Участници с тежко увреждане ( $CrCl < 30$  ml/мин) имаха 3-кратно увеличение на плазмената концентрация и 9-кратно увеличение на концентрацията на N-десметилния метаболит в сравнение със здрави доброволци.

Стабилните плазмени концентрации на розувастатин при участници, които са подложени на хемодиализа, бяха 50% по-високи в сравнение със здрави участници.

**Чернодробно увреждане:** В изпитване с участници с различна степен на чернодробно увреждане нямаше доказателство за повишена експозиция към розувастатин при участници с оценки по Child-Pugh от 7 или по-малко. Въпреки това, двама участници с оценки по Child-Pugh от 8 и 9 показаха повишение на системната експозиция от поне 2 пъти в сравнение с участници с по-ниски оценки по Child-Pugh.

Няма опит с участници с оценки по Child-Pugh над 9.

**Генетични полиморфизми:** Разпределението на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата, включително розувастатин, включва OATP1B1 и BCRP транспортни протеини, кодирани от SLCO1B1 ген (OATP1B1) и ABCG2 (BCRP) ген. Някои варианти на тези гени, като SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA са свързани с приблизително 1,6 пъти по-висока експозиция на розувастатин (AUC) или 2,4 пъти по-висока експозиция, съответно, в сравнение с генотипове SLCO1B1 c.521TT или ABCG2 c.421CC. При пациенти, за които е известно, че имат такива генотипове (SLCO1B1 c.521CC и ABCG2 c.421AA), се препоръчва по-ниска дневна доза Рефидоро.

#### Педиатрична популация:

Две фармакокинетични изпитвания с розувастатин (даван под формата на таблетки) при педиатрични пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, които бяха на възраст 10-17 или 6-17 години (общо 214 пациенти), демонстрираха, че експозицията при педиатрични пациенти изглежда сравнима или по-ниска от тази при възрастни пациенти. Експозицията към розувастатин беше предвидима по отношение на дозата и времето за период от 2 години.

#### Езетимиб

**Абсорбция:** След перорално приложение езетимиб бързо се абсорбира и в голяма степен се конюгира до фармакологично активен фенолвен глюкуронид (езетимиб-глюкуронид). Средните максимални плазмени концентрации ( $C_{max}$ ) възникват в рамките на 1 до 2 часа за езетимиб-глюкуронид и 4 до 12 часа за езетимиб. Абсолютната бионаличност на езетимиб не може да се определи, тъй като съединението практически не е разтворимо в подходяща за измерване водна среда.

Едновременно приемане на храна (богати на мазнини храни или обезмаслени храни) не оказва ефект върху пероралната бионаличност на езетимиб. Езетимиб може да се приема със или без храна.

**Разпространение:** Езетимиб и езетимиб-глюкуронид се обвързват на съответно 99,7% и 88 до 92% с



човешките плазмени протеини.

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

**Елиминиране:** След пероралното приложение на  $^{14}\text{C}$ -езетимиб (20 mg) при човешки участници, общият езетимиб представлява приблизително 93% от общата радиоактивност в плазмата. Приблизително 78% и 11% от приложената радиоактивност се открива съответно във фекалиите и урината през 10-дневен период. След 48 часа няма откриваеми нива на радиоактивност в плазмата.

#### Специални популации

**Възраст и пол:** Плазмените концентрации за общ езетимиб са около 2 пъти по-високи при лица в напреднала възраст ( $\geq 65$  години) спрямо при млади (от 18 до 45 години). Намаляването на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между третираните с езетимиб участници в напреднала възраст и млади участници. Поради това не е необходимо коригиране на дозата при тези в напреднала възраст. Плазмените концентрации за общ езетимиб са леко по-високи (с приблизително 20%) при жени, отколкото при мъже. Намаляването на LDL-C и профилът на безопасност са сравними между третираните с езетимиб мъже и жени. Поради това не е необходимо коригиране на дозата въз основа на пола.

**Увреждане на бъбреците:** След единична доза от 10 mg езетимиб при пациенти с тежко бъбречно заболяване ( $n=8$ ; среден  $\text{CrCl} \leq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ), средната AUC за общ езетимиб беше повишена с приблизително 1,5 пъти в сравнение със здравите участници ( $n=9$ ). Този резултат не се счита за клинично значим. Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти с бъбречни увреждания. Допълнителен пациент в това изпитване (който беше след бъбречна трансплантация и получаващ множество лекарства, в т.ч. циклоспорин) получи 12 пъти по-голяма експозиция към общ езетимиб.

**Чернодробно увреждане:** След единична доза от 10 mg езетимиб средната AUC за общ езетимиб беше повишена с около 1,7 пъти при пациенти с лека чернодробна недостатъчност (оценка по 5 или 6 по Child Pugh) в сравнение със здрави участници. В 14-дневно изпитване с многократни дози (10 mg дневно) при пациенти с умерена чернодробна недостатъчност (оценка 7 до 9 по Child Pugh) средната AUC за общ езетимиб беше повишена приблизително 4 пъти в Ден 1 и Ден 14 в сравнение със здрави участници. Не е необходимо регулиране на дозата при пациенти с лека чернодробна недостатъчност. Поради неизвестните ефекти на повишената експозиция към езетимиб при пациенти с умерена до тежка чернодробна недостатъчност (оценка  $>9$  по Child Pugh), Рефидоро не се препоръчва за тези пациенти (вижте Раздел 4.4).

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При проучвания със съвместно приложение с езетимиб и статини наблюдаваните токсични ефекти



бяха по същество тези, които обикновено са свързани със статини. Някои от токсичните ефекти бяха по-изразени от наблюдаваните по време на монотерапия само със статини. Това се дължи на фармакокинетичните и фармакодинамичните взаимодействия в терапията със съвместно приложение. В клиничните изпитвания няма възникнали такива взаимодействия.

Миопатии се наблюдават при плъхове само след експозиция към дози, които бяха няколко пъти по-високи от дозата за лечение на хора (приблизително 20 пъти по AUC нивото за статини и 500 до 2000 пъти по AUC нивото за активните метаболити).

В серия от *in vivo* и *in vitro* анализи езетимиб, когато се приема самостоятелно или съвместно със статини, не показва генотоксичен потенциал. Тестовите за дългосрочна канцерогенност на езетимиб са отрицателни.

Съвместното приложение на езетимиб и статини не беше тератогенно при плъхове. При бременни зайци се наблюдава малък брой скелетни деформации (слети гръдни и опашни прешлени, намален брой опашни прешлени).

**Розувастатин:** Предклиничните данни не разкриват специални опасности за хората въз основа на конвенционалните изпитвания за безопасност и фармакологичен, генотоксичен и канцерогенен потенциал. Не са правени оценки на специфични тестове за ефекти върху hERG. Нежелани реакции, които не са наблюдавани в клинични изпитвания, но са забелязани при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, са както следва: в изпитвания за токсичност при многократна доза бяха наблюдавани хистопатологични чернодробни промени, вероятни дължащи се на фармакологичното действие на розувастатин, при мишки, плъхове и в по-малка степен с ефекти върху жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. В допълнение е наблюдавана тестикуларна токсичност при маймуни и кучета с по-високи дози. Репродуктивната токсичност е очевидна при плъхове, с намалени размер на котилото, тегло и преживяемост на новородените, наблюдавани при токсични за майката дози, където системните експозиции бяха няколко пъти по-големи от нивото за терапевтична експозиция.

**Езетимиб:** Изпитванията с животни за хронична токсичност на езетимиб не идентифицираха целеви органи за токсични ефекти. При кучета, третирани в продължение на четири седмици с езетимиб ( $\geq 0,03$  mg/kg/ден), концентрациите на холестерол в кистозната жлъчка беше повишена с фактор от 2,5 до 3,5. Въпреки това, в едногодишно изпитване с кучета, на които се даваха дози до 300 mg/kg/дневно, нямаше наблюдавана повишена честота на холелитиаза или други хепатобилиарни ефекти. Значението на тези данни за хора не е известно. Не може да се изключи литогенен риск, който е свързан с терапевтичната употреба на езетимиб.

Езетимиб няма ефект върху фертилитета на мъжки или женски плъхове, нито се установи, че е тератогенен при плъхове или зайци, нито имаше ефект върху пренаталното или постнаталното развитие. Езетимиб преминава плацентарната бариера при бременни плъхове и зайци, на които са давани многократни дози от 1000 mg/kg/ден. Съвместното приложение на езетимиб с ловастатин доведе до летални за плода ефекти.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Кроскармелоза натрий (E468)

Повидон

Натриев лаурилсулфат (E487)

Целулоза, микрокристална 102



Хипромелоза 2910 (E464)  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Магнезиев стеарат (E470b)

*Покритие на таблетката*

Рефидоро 5 mg/10 mg - Opadry Yellow 02F220026, състоящо се от:  
Хипромелоза 2910 (E464)  
Макрогол 4000 (E1521)  
Титанов диоксид (E171)  
Жълт железен оксид (E172)  
Талк (E553b)  
Червен железен оксид (E172)

Рефидоро 10 mg/10 mg - Opadry Beige 02F270003, състоящо се от:  
Хипромелоза 2910 (E464)  
Титанов диоксид (E171)  
Жълт железен оксид (E172)  
Макрогол 4000 (E1521)  
Талк (E553b)

Рефидоро 20 mg/10 mg - VIVACOAT PC-2P-308, състоящо се от:  
Хипромелоза 6 (E464)  
Титанов диоксид (E171)  
Талк (E553b)  
Макрогол 4000 (E1521)  
Жълт железен оксид (E172)

Рефидоро 40 mg/10 mg - Opadry White OY-L-28900, състоящо се от:  
Лактоза монохидрат  
Хипромелоза 2910 (E464)  
Титанов диоксид (E171)  
Макрогол 4000 (E1521)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални предпазни мерки при съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

OPA/Al/PVC//Al блистери, опаковани в картонени кутии.

Опаковка от 30 филмирани таблетки.



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

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

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

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

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

|                                         |                  |
|-----------------------------------------|------------------|
| Рефидоро 5 mg/10 mg филмирани таблетки  | Рег. №: 20230039 |
| Рефидоро 10 mg/10 mg филмирани таблетки | Рег. №: 20230040 |
| Рефидоро 20 mg/10 mg филмирани таблетки | Рег. №: 20230041 |
| Рефидоро 40 mg/10 mg филмирани таблетки | Рег. №: 20230042 |

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

Дата на първо разрешаване: 28.02.2023 г.  
Дата на последно подновяване:

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

12/2025

