

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зенон 20 mg/10 mg филмирани таблетки  
Zenon 20 mg/10 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Зенон 20 mg/10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg розувастатин (като розувастатин калций) и 10 mg езетимиб.

Помощни вещества с познат ефект:

Зенон 20 mg/10 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 168,6 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

За пълният списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Зенон 20 mg/10 mg: жълти до светложълти продълговати филмирани таблетки.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

##### Първична хиперхолестеролемия/ Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

Зенон е показан като заместителна терапия при възрастни пациенти, които са адекватно контролирани с розувастатин и езетимиб, прилагани едновременно в същите нива на дозата, както при фиксираната комбинация, но като отделни продукти, като допълнение към диетата за лечение на първична хиперхолестеролемия (хетерозиготна фамилна и несемейна) или хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия.

##### Профилактика на сърдечно-съдови събития

Зенон е показан като заместителна терапия при възрастни пациенти, които са адекватно контролирани с розувастатин и езетимиб, прилагани едновременно, при същите нива на дозата, както при фиксираната доза, но като отделни продукти за намаляване на риска от сърдечно-съдови събития при пациенти с коронарна болест на сърцето (CHD) и анамнеза за остър коронарен синдром (ОКС).

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

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

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

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

Препоръчителната доза е една таблетка Зенон дневно.

##### Едновременно прилагане със секвестранти на жлъчни киселини

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

##### Педиатрична популация

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № ..... 20140378 .....
Разрешение № ВГ-МЗ-НР- 55777 .....
Одобрение № ..... / 18. 08. 2021 .....



Безопасността и ефикасността на Зенон при деца и юноши под 18 години не са били установени. Наличните данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки относно дозировката не могат да бъдат направени.

#### **Използване в старческа възраст**

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

#### **Пациенти с чернодробно увреждане**

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (5 до 6 по Child Pugh score). Лечение със Зенон не се препоръчва при пациенти с умерена (7 до 9 по Child Pugh score) или тежка (> 9 по Child Pugh score) чернодробна дисфункция (вижте точки 4.4 и 5.2). Зенон е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вижте точка 4.3).

#### **Пациенти с бъбречно увреждане**

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане. Препоръчителната начална доза е 5 mg розувастатин при пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс <60 ml/min). Дозата от 40 mg/10 mg е противопоказана при пациенти с умерено бъбречно увреждане. Употребата на Зенон при пациенти с тежко бъбречно увреждане е противопоказана за всички дози (вижте точки 4.3 и 5.2).

#### **Раса**

Повишено системно въздействие се наблюдава при индивиди с азиатски произход (вижте точки 4.4 и 5.2). Препоръчителната начална доза за пациенти с азиатски произход е 5 mg. Фиксираната дозова комбинация не е подходяща за начална терапия. Монокомпонентните препарати трябва да се използват за начало на лечението или за модифициране на дозата. Зенон 40 mg/10 mg филмирани таблетки са противопоказани при тези пациенти (вижте точки 4.3 и 5.2).

#### **Генетичен полиморфизъм**

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

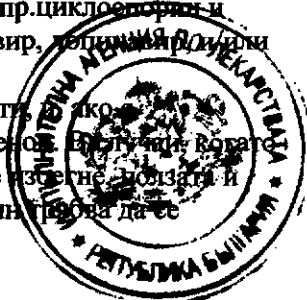
#### **Дозировка при пациенти с фактори предразполагащи към миопатия**

Препоръчителната начална доза е 5 mg при пациенти с предразполагащи към миопатия фактори (вижте точка 4.4). Фиксираната дозова комбинация не е подходяща за начална терапия. Монокомпонентните препарати трябва да се използват за започване на лечението или за модифициране на дозата. Зенон 40 mg/10 mg филмирани таблетки са противопоказани при някои от тези пациенти (вижте точка 4.3)

#### **Съпътстваща терапия**

Розувастатин е субстрат на различни транспортерни протеини (например OATP1B1 и BCRP). Рискът от миопатия (включително рабдомиолиза) се повишава, когато Зенон се прилага едновременно с лекарства, за които е известно, че могат да повишат плазмената концентрация на розувастатин, поради взаимодействия с тези транспортерни протеини (напр. циклоsporин и известни протеазни инхибитори, вкл. комбинации от ритонавир с атазанавир, еторнавир и типранавир; вижте точки 4.4 и 4.5).

Когато е възможно, трябва да се вземат предвид алтернативни медикаменти. Ако е необходимо, да се обмисли временно преустановяване на терапията със Зенон. Едновременният прием на тези лекарствени продукти със Зенон не може да се избегне. Дозата и риска от едновременната терапия и адаптирането на дозата на розувастатин трябва да се обмисли внимателно (вижте точка 4.5).



### Начин на приложение

Приложението е по перорален път. Зенон може да се прилага по всяко време на денонощието с или без храна. Таблетката трябва да бъде погълната цяла с чаша вода.

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- По време на бременност и кърмене и при жени във фертилна възраст, които не прилагат адекватни мерки против забременяване (вижте точка 4.6).
- При пациенти с активно чернодробно заболяване, включително необяснимо, персистиращо повишение на серумните трансаминази и всяко повишение на серумна трансаминаза надвишаващо 3x горната граница на нормата (ULN), (вижте точка 4.4)
- При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вижте точка 4.4).
- При пациенти с миопатия (вижте точка 4.4)
- При пациенти, получаващи едновременно циклоспорин (вижте точка 4.5)

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

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

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### **Ефекти върху скелетната мускулатура**

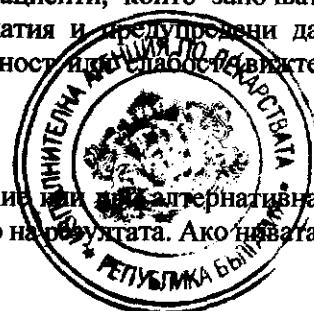
Ефектите върху скелетната мускулатура, като миалгия, миопатия и рядко, рабдомиолиза, са наблюдавани при лекувани с розувастатин пациенти при всички дози и особено при дози > 20 mg. Както при останалите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, съобщаваната честота на рабдомиолиза, свързана с розувастатин при пост-маркетингово приложение, е по-висока при доза 40 mg.

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

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

#### **Количествено определяне на креатининкиназа**

Креатининкиназа (СК) не трябва да се изследва след физическо усилие или друга алтернативна причина за повишаване на СК, което може да обърка интерпретирането на резултата. Ако нивата



на СК са значително повишени спрямо началните ( $>5xULN$ ), трябва да се направи повторно изследване за потвърждаване до 5-7 дни. Ако повторното изследване потвърди, че началната СК  $>5xULN$ , лечение не трябва да се започва.

### Преди лечение

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

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

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

### При продължаващо лечение

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

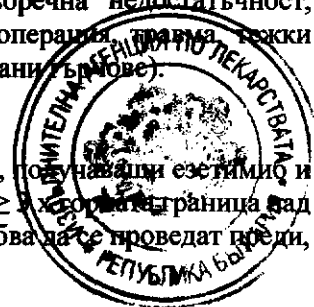
В клинични изпитвания няма данни за повишен ефект върху скелетната мускулатура при малък брой пациенти, които са получили розувастатин и съпровождащо лечение. Има, обаче, повишена честота на миозит и миопатия при пациенти лекувани с други инхибитори на HMG-CoAредуктаза заедно с производни на фибратна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

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

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

### Чернодробни ефекти

При контролирани проучвания за съвместно приложение при пациенти, получаващи езетимиб и статин, е наблюдавано последователно увеличение на трансaminaзите ( $\geq 3x$  горната граница над нормата). Препоръчително е чернодробните функционални тестове трябва да се проведат преди,



както и 3 месеца след започване на лечение с розувастатин. Розувастатин трябва да се спре или дозата да се намали, ако нивото на серумните трансминази е 3 пъти по-високо от горната граница на нормата. Честотата на съобщаване на сериозни чернодробни събития (включващи основно повишени чернодробни трансминази) при постмаркетинговото приложение е по-висока при доза 40 mg.

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

Във връзка с неясни ефекти от увеличената експозиция към езетимиб при пациенти с умерена и тежка степен на чернодробно увреждане, при тях не се препоръчва използване на Зенон (вижте точка 5.2).

#### **Чернодробно увреждане и алкохол**

Както и при останалите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, розувастатин трябва да се използва внимателно при пациенти, които консумират значителни количества алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване.

#### **Ефекти върху бъбреците**

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

#### **Захарен диабет**

Някои доказателства предполагат, че статините като клас повишават нивото на кръвната захар и при някои пациенти, и висок риск от бъдещ диабет, могат да доведат до хипергликемия, когато са определени формални грижи при диабет. Този риск, обаче, се компенсира от намаляване на съдовия риск със статини и не трябва да бъде причина за спиране на лечението със статини. Пациенти с риск от хипергликемия (глюкоза на гладно от 5,6 до 6,9 mmol/l, ИТМ > 30 kg/m<sup>2</sup>, повишени триглицериди, хипертония) трябва да се проследяват клинично и лабораторно в съответствие с националните ръководства.

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

#### **Интерстициално белодробно заболяване**

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

#### **Протеазни инхибитори**

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

#### **Фибрати**



Безопасност и ефикасност на едновременно лечение на езетимиб с фибрати не са установени. (вижте точки 4.3 и 4.5).

Ако са налични подозрения за холелитиаза при пациент приемащ Зенон и фенофибрат, изследвания на пикочния мехур са индикирани и тази терапия трябва да бъде преустановена (вижте точки 4.5 и 4.8).

#### **Антикоагуланти**

Интернационално нормализирано съотношение - International Normalised Ratio (INR) трябва адекватно да се мониторира при лечение с Зенон и варфарин или други кумаринови антикоагуланти или флуиндион (вижте точка 4.5).

#### **Фузидова киселина**

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

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

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

#### **Раса**

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

#### **Педиатрични пациенти**

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

#### **Зенон съдържа лактоза и натрий**

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

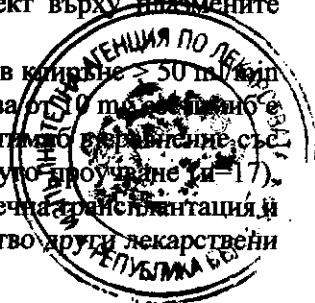
Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, така че на практика не съдържа натрий.

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

#### **Противопоказана комбинация:**

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

При проучване с 8 пациенти след бъбречна трансплантация и креатининов клирънс  $< 50 \text{ ml/min}$  на лечение с постоянна доза циклоспорин, прилагането еднократно на доза от 50 mg розувастатин е довело до 3,4 пъти (от 2,3 до 7,9 пъти) увеличаване на AUC за общия езетимиб в сравнение със стойностите при контролната група от здрави индивиди, участвали в друго проучване ( $n=17$ ), които са получавали само езетимиб. В друго проучване с пациенти с бъбречна трансплантация и тежка степен на бъбречно увреждане, лекувани с циклоспорин и множество други лекарствени



продукти, е била установена 12 пъти по-голяма експозиция към общия езетимиб в сравнение с контролите, получавали само езетимиб. В едно дупериодично кръстосано проучване при 12 здрави доброволци, приложението на 20 mg дневно езетимиб в продължение на 8 дни с еднократна доза от 100 mg циклоспорин на седмия ден, е довело до средно 15% увеличение на AUC за циклоспорин (граница от 10 % намаляване до 51 % увеличаване), в сравнение с еднократна доза от 100 mg циклоспорин приложен самостоятелно. Контролирано проучване върху ефекта от едновременното приложение на езетимиб и циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация на лечение с циклоспорин, не е било провеждано.

#### Непрепоръчителни комбинации:

*Фибрати и други намаляващи липидите продукти:* При пациенти, получаващи фенофибрат и езетимиб, лекарят трябва да оцени възможния риск от холелитиаза и заболяване на жлъчния мехур (вижте точки 4.4 и 4.8).

Ако има съмнения за холелитиаза при пациенти, получаващи езетимиб и фенофибрат, се налага изследване на жлъчния мехур и терапията трябва да бъде прекратена (вижте точка 4.8).

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

Едновременната употреба на езетимиб и други фибрати не е проучвана.

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

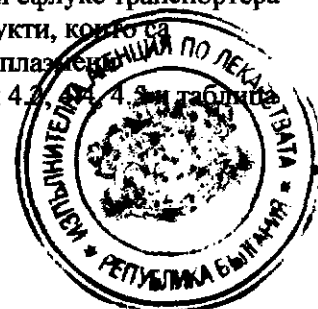
Едновременното приложение на розувастатин и гемфиброзил води до 2-кратно нарастване на  $C_{max}$  и AUC на розувастатин (вижте точка 4.4).

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

*Протеазни инхибитори:* Макар че точният механизъм на взаимодействие не е известен, едновременното приложение на протеазен инхибитор може силно да увеличи въздействието на розувастатин (вижте таблица 1). При фармакокинетично проучване, едновременното приложение на 10 mg розувастатин и комбиниран продукт с два протеазни инхибитора (300 mg атазанавир /100 mg ритонавир) на здрави доброволци води до приблизително трикратно и седемкратно повишение на стойностите за розувастатин съответно на AUC и  $C_{max}$ .

Едновременното приложение на розувастатин и някои протеазни инхибитори, трябва да се обмисли добре след внимателно преразглеждане на възможните начини за коригиране на дозите на розувастатин, въз основа на очакваното повишение на експозицията на розувастатин (вижте точки 4.2, 4.4, 4.5 и таблица 1).

*Инхибитори на транспортни протеини:* Розувастатинът е субстрат за някои транспортни протеини, включително транспортера на чернодробния прием OATP1B1 и ефлукс транспортера BCRP. Едновременното приложение на розувастатин с лекарствени продукти, които са инхибитори на тези транспортни протеини, може да доведе до повишени плазменни концентрации на розувастатин и повишен риск от миопатия (вижте точки 4.2, 4.3 и таблица 1).



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

Ако е наложителна системната терапия на фузидова киселина, лечението със розувастатин трябва да се преустанови през целия период на лечение на фузидинова киселина. Вижте също точка 4.4.

#### Други взаимодействия

**Цитохром P450 ензими:** Резултатите от проучванията *in vitro* и *in vivo* показват, че розувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензими. Освен това, розувастатин е слаб субстрат за тези изоензими. Не са очаквани лекарствени взаимодействия при цитохром P450 медиран 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 проучвания, е доказано, че езетимиб не индуцира цитохром P450 лекарство метаболизиращите ензимни системи. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия между езетимиб и други лекарства, за които е известно, че се метаболизират от цитохром P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, и 3A4, или N-ацетилтрансфераза.

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

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

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

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

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

**Еритромицин:** Едновременното приложение на розувастатин и еритромицин води до понижаване на стойностите на AUC<sub>(0-∞)</sub> и 30% понижаване на C<sub>max</sub> за розувастатин. Това взаимодействие може да е в резултат на ускорен мотилитет на червата при приемане на еритромицин.





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

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

**Розувастатин/езетимиб:** Едновременното приложение на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб доведоха до 1.2-кратно увеличение на AUC на розувастатин при пациенти с хиперхолестеролемия (таблица 1). Фармакодинамично взаимодействие, по отношение на нежелани лекарствени реакции, между розувастатин и езетимиб не може да бъде изключено (вижте точка 4.4).

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

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

<u>Дозов режим на лекарството, което взаимодейства</u>	<u>Дозов режим на розувастатин</u>	<u>Промяна в AUC* на розувастатин</u>
Циклоспорин 75 mg BID to 200 mg BID, 6 месеца	10 mg OD, 10 дни	7.1-кратно ↑
Регорафениб 160 mg, OD, 14 дни	5 mg, единична доза	3.8-кратно ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg OD, 8 дни	10 mg, единична доза	3.1-кратно ↑
Велпатасвир 100 mg OD	10 mg, единична доза	2.7-кратно ↑
Омбитасвир 25 mg/ паритапревир 150 mg/ Ритонавир 100 mg OD/ дасабувир 400 mg BID. 14 дни	5 mg, единична доза	2.6-кратно ↑
Гразопревир 200 mg/ елбасвир 50 mg OD, 11 дни	10 mg, единична доза	2.3-кратно ↑
Глекапревир 400 mg/ пибрентасвир 120 mg OD, 7 дни	5 mg OD, 7 дни	2.2-кратно ↑
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg BID, 17 дни	20 mg OD, 7 дни	2.1-кратно ↑



Клопидогрел 300 mg натоварваща доза, последвана от 75 mg на 24 часа	20 mg, единична доза	2-кратно ↑
Гемфиброзил 600 mg BID, 7 дни	80 mg, единична доза	1.9-кратно ↑
Елтромбопаг 75 mg OD, 10 дни	10 mg, единична доза	1.6-кратно ↑
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg BID, 7 дни	10 mg OD, 7 дни	1.5-кратно ↑
Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg BID, 11 дни	10 mg, единична доза	1.4-кратно ↑
Дронедарон 400 mg BID	Не е наличен	1.4-кратно ↑
Итраконазол 200 mg OD, 5 дни	10 mg, единична доза	**1.4-кратно ↑
Езетимиб 10 mg OD, 14 дни	10 mg, OD, 14 дни	**1.2-кратно ↑
Фосампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg BID, 8 дни	10 mg, единична доза	↔
Алеглитазар 0.3 mg, 7 дни	40 mg, 7 дни	↔
Силимарин 140 mg TID, 5 дни	10 mg, единична доза	↔
Фенофибрат 67 mg TID, 7 дни	10 mg, 7 days	↔
Рифампин 450 mg OD, 7 дни	20 mg, единична доза	↔
Кетоконазол 200 mg BID, 7 дни	80 mg, единична доза	↔
Флуконазол 200 mg OD, 11 дни	80 mg, единична доза	↔
Еритромицин 500 mg QID, 7 дни	80 mg, единична доза	20% ↓
Байкалин 50 mg TID, 14 дни	20 mg, единична доза	47% ↓
<p>*Данните, дадени като x-кратна промяна показват опростено съотношение между съвместно прилаганото лекарство и розувастатин самостоятелно. Данните, дадени като % промяна представят % разлика, в сравнение с розувастатин, когато се приема самостоятелно. Увеличението е означено с "↑", липсата на разлика с "↔", понижението с "↓".</p> <p>**Няколко проучвания, свързани с взаимодействия са направени с различни дози розувастатин, като таблицата показва най-значимите взаимодействия</p> <p>OD = веднъж дневно; BID = два пъти дневно; TID = три пъти дневно; QID = четири пъти дневно</p>		

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

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

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

##### Бременност

Няма клинични данни за приложението на езетимиб по време на бременност. Проучванията при животни за монотерапия с езетимиб не са установили данни за директни или индиректни вредни въздействия върху хода на бремеността, ембриофеталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вижте точка 5.3).

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

##### Кърмене



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

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

#### Фертилитет

Няма налични данни от клинични проучвания относно ефектите на езетимиб или розувастатин върху фертилитета при хора. Езетимиб няма ефект върху фертилитета при мъжки и женски плъхове, при високи дози розувастатин се наблюдава тестикуларна токсичност при маймуни и кучета (вижте точка 5.3).

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

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

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

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

В клинични проучвания с продължителност до 112 седмици, езетимиб 10 mg дневно е бил прилаган самостоятелно при 2 396 пациенти в комбинация със статин при 11 308 пациенти, или с фенофибрат при 185 пациенти. Нежеланите лекарствени реакции са били обикновено леки и с преходен характер. Честотата на нежеланите лекарствени реакции при използването на езетимиб е била подобна на тази при плацебо. Честотата на случаите на прекъсване на лечението поради поява на нежелани събития също е била сравнима между групите с езетимиб и плацебо. Нежеланите лекарствени реакции при розувастатин са като цяло леки и преходни. В контролирани клинични изпитвания по-малко от 4% от лекуваните с розувастатин пациенти са прекратили участието си поради нежелани лекарствени реакции.

##### Нежеланите лекарствени реакции представени в табличен вид

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

<u>MedDRA системо-органични класове</u>	<u>Честота</u>	<u>Нежелани лекарствени реакции</u>
Нарушения на кръвта и лимфната система	редки	тромбоцитопения <sup>2</sup>
	с неизвестна честота	тромбоцитопения <sup>5</sup>
Нарушения на имунната система	редки	реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем <sup>2</sup>
	с неизвестна честота	свръхчувствителност (включително обрив, уртикария, анафилаксия и ангиоедем) <sup>5</sup>
Нарушения на ендокринната система	чести	захарен диабет <sup>1, 2</sup>
Нарушения на метаболизма и храненето	нечести	намален апетит <sup>3</sup>
Психични нарушения	с неизвестна честота	депресия <sup>2, 5</sup>
Нарушения на нервната система	чести	главоболие <sup>2, 4</sup> , замаяване <sup>2</sup>
	нечести	парестезия <sup>4</sup>



	много редки с неизвестна честота	полиневропатия <sup>2</sup> , загуба на паметта <sup>2</sup> периферна невропатия <sup>2</sup> , нарушения на съня (включително безсъние и кошмари) <sup>2</sup> , замайване <sup>5</sup> ; парестезия <sup>5</sup>
Съдови нарушения	нечести	горещи вълни <sup>3</sup> , хипертония <sup>3</sup>
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	нечести	кашлица <sup>3</sup>
	с неизвестна честота	кашлица <sup>2</sup> , диспнея <sup>2,5</sup>
Стомашно-чревни нарушения	чести	запек <sup>2</sup> , гадене <sup>2</sup> , коремна болка <sup>2,3</sup> , диария <sup>3</sup> , флатуленция <sup>3</sup>
	нечести	диспепсия <sup>3</sup> ; гастроэзофагеален рефлукс <sup>3</sup> ; гадене <sup>3</sup> , сухота в устата <sup>4</sup> ; гастрит <sup>4</sup>
	редки	панкреатит <sup>2</sup>
	с неизвестна честота	диария <sup>2</sup> , панкреатит <sup>5</sup> ; констипация <sup>5</sup>
Хепатобилиарни нарушения	редки	повишени стойности на чернодробните трансаминази <sup>2</sup>
	много редки	жълтеница <sup>2</sup> , хепатит <sup>2</sup>
	с неизвестна честота	хепатит <sup>5</sup> , холелитиаза <sup>5</sup> , холецистит <sup>5</sup>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	нечести	сърбеж <sup>2,4</sup> , обрив <sup>2,4</sup> , уртикария <sup>2,4</sup>
	с неизвестна честота	Синдром на Stevens-Johnson <sup>2</sup> , еритема мултиформе <sup>5</sup>
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	чести	миалгия <sup>2,4</sup>
	нечести	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 крайниците <sup>4</sup>
	редки	миопатия(включително миозит) <sup>2</sup> , рабдомиолиза <sup>2</sup> , лупус-подобен синдром, разкъсване на мускулите
	много редки	артралгия <sup>2</sup>
	с неизвестна честота	имунно-медирана некротизираща миопатия <sup>2</sup> , нарушения на сухожилието, понякога услужено с руптура <sup>2</sup> , миалгия <sup>5</sup> ; миопатия/рабдомиолиза <sup>5</sup> (вижте точка 4.4)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	много редки	хематурия <sup>2</sup>
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	много редки	GINECOMASTIA <sup>2</sup>
Изследвания	чести	повишаване на АЛАТ и/или АСАТ <sup>4</sup>
	нечести	повишаване на АЛАТ и/или АСАТ <sup>3</sup> ; повишени нива на КФК <sup>3</sup> ; повишение на гама-глутамил трансфераза <sup>3</sup> ; анормални изследвания на чернодробната функция <sup>3</sup>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	чести	астения <sup>2</sup> , умора <sup>3</sup>
	нечести	болка в гърдите <sup>3</sup> , болка в краката <sup>3</sup> , периферен оток <sup>4</sup>



	Неизвестна честота	оток <sup>2</sup> , астения <sup>5</sup>
--	--------------------	--

<sup>1</sup> Честотата зависи от наличието или липсата на рискови фактори (ниво на глюкозата на гладно  $\geq 5,6$  mmol/l, ИТМ  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, повишено ниво на триглицериди, анамнеза за хипертония)- за розувастатин.

<sup>2</sup> Профил на нежелани лекарствени реакции за розувастатин, въз основа на данни от клинични проучвания и дълъг постмаркетингов опит.

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

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

<sup>5</sup> Допълнителни реакции на езетимиб, съобщавани от постмаркетинговия опит (със или без статин).

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

**Ефекти върху бъбреците:** Протеинурия, установена със сухи проби и най-често тубуларна, се наблюдава при пациенти лекувани с розувастатин. Отклонения в протеини в урината от липсващи или следи до ++ или повече, са наблюдавани при  $<1\%$  от пациентите в отделни моменти по време на лечението с 10 и 20 mg, и при приблизително 3% от пациентите лекувани с 40 mg. Леко повишение (от липсващи или следи до +) се наблюдава при доза 20 mg. В повечето случаи протеинурията намалява или изчезва спонтанно при продължаване на лечението. Прегледът на данни от клинични изпитвания и постмаркетинговият опит към днешна дата не са установили причинна връзка между протеинурията и остро или прогресиращо бъбречно заболяване. Хематурия е наблюдавана при пациенти лекувани с розувастатин, а клиничните данни показват, че това явление се среща рядко.

**Ефекти върху скелетната мускулатура:** Ефекти върху скелетната мускулатура, като миалгия, миопатия (включително миозит) и рядко рабдомиолиза със или без остра бъбречна недостатъчност, са наблюдавани при лекувани с розувастатин пациенти при всички дози и най-вече при дози  $>20$  mg.

Свързано с дозата повишение на нивата на СК е наблюдавано при пациенти, вземащи розувастатин; повечето от случаите са леки, асимптоматични и преходни. Ако СК нивата са значително повишени ( $>5 \times \text{ULN}$ ), лечението трябва да се преустанови (вижте точка 4.4).

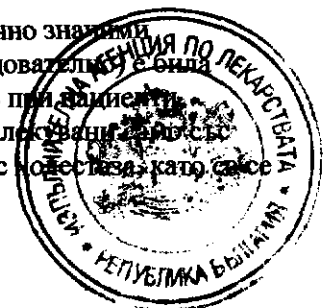
**Ефекти върху черния дроб:** Както и при останалите инхибитори на HMG-CoA редуктаза, свързано с дозата повишение на нивата на трансaminaзи е наблюдавано при малък брой пациенти вземащи розувастатин; повечето от случаите са леки, асимптоматични и преходни.

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

- Сексуална дисфункция
- Отделни случаи на интерстициално белодробно заболяване, по-специално при продължителна терапия (вижте точка 4.4)

#### Лабораторни показатели

В контролирани клинични проучвания с монотерапия честотата на клинично значими повишени серумни трансaminaзи (АЛАТ и/или АСАТ  $\geq 3 \times \text{ГГрН}$ , последователно) е била подобна между езетимиб (0,5 %) и плацебо (0,3 %). Честотата е била 1,3% при пациенти лекувани с езетимиб, приет едновременно със статин и 0,4% за пациенти, лекувани само със статин. Тези повишения са били асимптоматични, без да са били свързани с



върщали към изходните нива след прекъсване на терапията или при продължаване на терапията (вижте точка 4.4).

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

#### **Педиатрична популация**

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

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

**Езетимиб:** При изпитване, включващо педиатрични (на възраст от 6 до 10 години) пациенти с хетерозиготна фамилна или нефамилна хиперхолестеролемия (n = 138), повишение на АЛАТ и/или АСАТ ( $\geq 3$  X ГГрН, последователно) са наблюдавани при 1.1 % (1 пациент) от пациентите на езетимиб в сравнение с 0 % в плацебо групата. Не са наблюдавани повишения в нивото на КФК ( $\geq 10$ X ГГрН). Не са съобщавани случаи на миопатия.

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

Тези изпитвания не са били предназначени за сравнение на редките нежелани лекарствени реакции.

#### **Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

### **4.9 Предозиране**

В случай на предозиране се прилагат симптоматични и поддържащи средства.

#### **Езетимиб**

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

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

#### **Розувастатин**



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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на HMG-CoA редуктазата в комбинация с други липидо-модифициращи агенти, розувастатин и езетимиб.

АТС код: C10BA06 розувастатин и езетимиб

#### Механизъм на действие:

Плазменият холестерол се получава от интестинална абсорбция и ендогенен синтез. Зенон съдържа розувастатин и езетимиб, две липидо-понижаващи вещества с допълващи се механизми на действие. Зенон понижава увеличения общ холестерол (total-C), LDL-C, аполипопротеин В (Аpo В), триглицеридите (TG), липопротеин холестерол комплексите с ниска плътност (non-HDL-C), и повишава липопротеин- холестерол комплексите с висока плътност (HDL-C) чрез инхибиране на синтеза и абсорбцията на холестерол.

#### Езетимиб

##### Механизъм на действие

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

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

##### Фармакодинамични ефекти

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

Епидемиологични проучвания са установили, че сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност зависят правопрпорционално от нивото на общия холестерол и LDL –холестерола, а са обратнопропорционални на нивото на HDL -холестерола.

Приложението на езетимиб със статин е ефективно при намаляване на риска от сърдечно-съдови събития при пациенти с исхемична болест на сърцето и анамнеза за ОКС

##### Клинична ефикасност и безопасност

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



### Първична хиперхолестеролемия

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

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

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

### Розувастатин

#### Механизъм на действие

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

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

#### **Фармакодинамични ефекти**

Розувастатин намалява LDL-холестерола, общия холестерол и триглицеридите и повишава HDL-холестерола. Той понижава и ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG и повишава ApoA-I (вижте Таблица 2). Розувастатин намалява и LDL-C/HDL-C, общия C/HDL-C и nonHDL-C/HDL-C, както и отношенията ApoB/ApoA-I.

**Таблица 2 Отговор на дозата при пациенти с първична хиперхолестеролемия (тип Па и Пб) (коригирани средни промени в процент спрямо началното състояние)**

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

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





### Клинична ефикасност и безопасност

Розувастатин е ефикасен при възрастни с хиперхолестеролемия, със и без хипертриглицеридемия, независимо от раса, пол или възраст и при специални популации като диабетици или пациенти със семейна хиперхолестеролемия.

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

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

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

### Розувастатин/езетимиб комбинация

Комбинацията розувастатин с езетимиб 10 mg позволява по-голямо понижение на LDL холестерола и дава възможност повече пациенти да достигнат прицелните нива за LDL холестерол. Това е демонстрирано в клинично проучване с 469 пациенти, на които на случаен принцип е назначен розувастатин самостоятелно или в комбинация с езетимиб за 6 седмици. Комбинацията розувастатин/езетимиб понижава LDL холестерола значително повече, отколкото розувастатин (3.4mmol/l спрямо 2.8 mmol, p < 0.001). Другите компоненти на липидо/липопротеиновия профил също значително се подобряват (p < 0.001) при розувастатин/езетимиб. Като цяло и двете лечения са с добра поносимост. Друго 6-седмично, рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно групово, клинично изпитване оценява безопасност и ефикасност на езетимиб (10 mg) добавен към постоянна терапия с розувастатин спрямо титриране на дозата на розувастатин от 5 на 10 mg или от 10 на 20 mg. Популацията на изпитването, включва 440 пациенти с умерено висок/ висок риск от коронарно сърдечно заболяване с нива на LDL холестерола, по-високи от препоръчаните от National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (<100 mg/dl за пациенти с умерено висок/висок риск с атеросклеротично съдово заболяване или <70 mg/dl за пациенти с висок риск с атеросклеротично съдово заболяване). Събраните данни показват, че езетимиб добавен към постоянна терапия с розувастатин 5 mg или 10 mg понижава LDL холестерола с 21%. За сравнение, удвояването на розувастатин до 10 mg или 20 mg понижава LDL холестерола с 5.7%. Езетимиб + розувастатин 5 mg понижава LDL холестерола повече отколкото розувастатин 10 mg; и езетимиб плюс розувастатин 10 mg понижава LDL холестерола повече отколкото розувастатин 20 mg. В сравнение с покачващо титриране на розувастатин, добавянето на езетимиб постига значително по-високи резултати върху нивата на LDL холестерола от <70 или <100 mg/dl, и <70 mg/dl при всички пациенти, дава значително по-голямо намаляване на общия холестерол, non-HDL-холестерол и аполипопротеин; и води до сходни резултати при други липидни параметри.. В заключение, добавен езетимиб 10 mg към розувастатин 5 или 10 mg по-значимо подобрява липидни параметри в сравнение с покачващо титриране на розувастатин.

### Педиатрична популация



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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

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

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

### Абсорбция

#### *Езетимиб*

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

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

#### *Розувастатин*

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

### Разпределение

#### *Езетимиб*

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

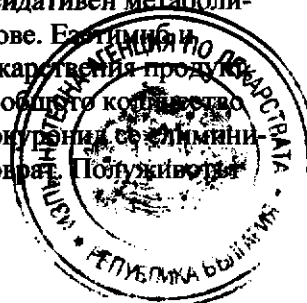
#### *Розувастатин*

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

### Биотрансформация

#### *Езетимиб*

Езетимиб се метаболизира главно в тънките черва и черния дроб чрез глюкуронидно конюгиране (фаза II реакция) с последваща екскреция с жлъчката. Минимален оксидативен метаболизъм (фаза I реакция) е наблюдаван при всички изследвани биологични видове. Езетимиб и езетимиб- глюкуронид са основните установени в плазмата деривати на лекарствения продукт, които съставляват съответно приблизително от 10 до 20 % и 80 до 90 % от общото количество на лекарствения продукт в плазмата. Както езетимиб, така и езетимиб- глюкуронид се елиминират бавно от плазмата при наличието на значителен ентерохепатален кръговрат. Полуживотът на езетимиб и езетимиб- глюкуронид е приблизително 22 часа.



### *Розувастатин*

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

### **Елиминиране**

#### *Езетимиб*

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

#### *Розувастатин*

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

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

### **Специални популации**

#### *Чернодробно увреждане*

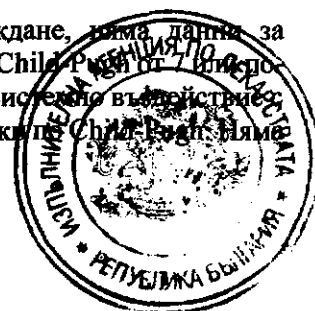
##### *Езетимиб*

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

##### *Розувастатин*

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

#### **Бъбречно увреждане:**



### *Езетимиб*

След еднократна доза езетимиб 10 mg при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (n=8; среден креатининов клирънс (CrCl)  $\leq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), средната AUC за общия езетимиб се е увеличила приблизително 1,5-пъти, в сравнение със здравите индивиди (n=9). Този резултат не се счита за клинично значим. Не се налага коригиране на дозата при болни с бъбречно увреждане.

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

### *Розувастатин*

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

### *Възраст и пол*

#### *Езетимиб*

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

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

#### *Розувастатин*

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

### *Педиатрична популация*

#### *Езетимиб*

Фармакокинетиката на езетимиб е подобна при деца  $\geq 6$  години и при възрастни. Няма фармакокинетични данни при педиатрична популация на възраст  $<6$  години. Клиничният опит при деца и юноши включва пациенти с HoFH, HeFH или ситостеролемия.

#### *Розувастатин*

Две фармакокинетични проучвания с розувастатин (приложен като таблетки) при педиатрични пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия на възраст 10-17 или 6-17 години (общо 214 пациенти) показват, че експозицията при педиатрични пациенти изглежда сравнима или по-ниска от тази при възрастни пациенти. Експозицията на розувастатин бe бe предсказуема по отношение на дозата и времето за период от 2 години.

### *Раса*

#### *Розувастатин*



Фармакокинетичните проучвания показват приблизително двукратно повишение на медианната стойност на AUC и C<sub>max</sub> при индивиди с азиатски произход (японци, китайци, филипинци, вьетнамци и корейци) в сравнение с бялата раса. При азиатци-индийци има близо 1,3-кратно нарастване на медианната стойност на AUC и C<sub>max</sub>. Популяционен фармакокинетичен анализ показва, че няма клинично значими разлики във фармакокинетиката между кавказката и черна раси.

### **Генетичен полиморфизъм**

#### **Розувастатин**

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

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

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

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

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

#### **Езетимиб**

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

Дългосрочните тестове за канцерогенност на езетимиб са били негативни.

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

#### **Розувастатин**



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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Зенон 20 mg/10 mg:

*Ядро*

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Натриев лаурилсулфат

Повидон 25

Силициев диоксид, колоиден

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

*Обвивка:*

Хипромелоза 2910/5 (E464)

Макрогол 6000

Титанов диоксид (E171)

Талк (E553)

Жълт железен оксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години

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

Съхранявайте под 30 °C в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага и светлина.

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

ОПА/Алуминий/PVC/Алуминий блистер

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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



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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

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

Per.№: 20140378

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

09.12.2014

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

24 юни 2021

