

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rozor, 10 mg + 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) i 10 mg ezetymibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Różowa, okrągła tabletki powlekana, o średnicy 10 mm, z wytłoczonym napisem "AL" po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rozor jest wskazany jako leczenie uzupełniające dietę w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii w miejsce dotychczasowego leczenia u dorosłych pacjentów, u których uzyskano odpowiednią kontrolę podczas stosowania jednocześnie statyny i ezetymibu w postaci oddzielnych produktów leczniczych, w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę obniżającą stężenie lipidów i powinien pozostawać na tej diecie w trakcie leczenia produktem leczniczym Rozor.

Zalecana dawka dobową to jedna tabletki powlekana przyjmowana z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Rozor nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Włączenie leczenia lub w razie konieczności dostosowanie dawki powinno się odbywać przez podanie tych substancji czynnych w oddzielnych lekach. Dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek możliwe jest zastosowanie produktu złożonego o odpowiedniej mocy.

Rozor, 10 mg +10 mg nie jest odpowiedni do leczenia pacjentów, u których konieczne jest stosowanie rozuwastatyny w dawce 20 mg.

Rozor należy przyjmować albo ≥ 2 godziny przed, albo ≥ 4 godziny po podaniu leku wiążącego kwasy żółciowe.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Rozor u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można sformułować żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

U pacjentów > 70 lat zaleca się dawkę początkową 5 mg rozuwastatyny (patrz punkt 4.4). Złożony produkt leczniczy nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Włączenie leczenia lub w razie konieczności dostosowanie dawki powinno się odbywać przez podanie tych substancji czynnych w oddzielnych lekach. Dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek możliwe jest zastosowanie produktu złożonego o odpowiedniej mocy.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min) zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg rozuwastatyny. Złożony produkt leczniczy nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Do rozpoczynania leczenia i modyfikowania dawki powinny być stosowane pojedyncze substancje czynne podawane w postaci oddzielnych produktów leczniczych.

Stosowanie rozuwastatyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest przeciwwskazane we wszystkich dawkach (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (5-6 punktów w skali Childa-Pugha). Nie zaleca się leczenia produktem leczniczym Rozor u pacjentów z umiarkowaną (7 do 9 punktów w skali Childa-Pugha) lub ciężką (> 9 punktów w skali Childa-Pugha) niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). Rozor jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Rasa

U Azjatów obserwowano zwiększoną układową ekspozycję na rozuwastatynę (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów pochodzących z Azji zalecana początkowa dawka rozuwastatyny wynosi 5 mg. Złożony produkt leczniczy nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Do rozpoczynania leczenia i modyfikowania dawki powinny być stosowane substancje czynne podawane w postaci oddzielnych produktów leczniczych.

Polimorfizmy genetyczne

Znane są specyficzne rodzaje polimorfizmów genetycznych, które mogą prowadzić do zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U pacjentów, o których wiadomo, że mają specyficzne rodzaje polimorfizmów, zalecana jest mniejsza dawka dobową.

Dawkowanie u pacjentów z czynnikami predysponującymi wystąpienie miopatii

Zalecana początkowa dawka rozuwastatyny u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii wynosi 5 mg (patrz punkt 4.4). Złożony produkt leczniczy nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Do włączenia leczenia i modyfikowania dawki powinny być stosowane substancje czynne podawane w postaci oddzielnych produktów leczniczych.

Jednocześnie stosowana terapia

Rozuwastatyna jest substratem dla różnych białek transportowych (np. OATP1B1 i BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rhabdomyolizy) jest zwiększone, gdy produkt leczniczy Rozor jest podawany jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi mogącymi zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu w wyniku interakcji z tymi białkami transportującymi (np. cyklosporyna i niektóre inhibitory proteazy, w tym połączenia rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem; patrz punkty 4.4 i 4.5).

O ile to możliwe, należy rozważyć zastosowanie innych leków, a jeśli to konieczne, należy tymczasowo przerwać terapię produktem leczniczym Rozor. W sytuacjach, gdy nie można uniknąć jednoczesnego podawania tych leków z produktem leczniczym Rozor, należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko jednoczesnego leczenia i modyfikację dawkowania rozuwastatyny (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Rozor należy przyjmować raz na dobę, o tej samej porze, niezależnie od posiłku.

Tabletkę powlekaną należy połknąć w całości i popić wodą.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancje czynne (rozuwastatynę, ezetymib) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- czynna choroba wątroby, w tym niewyjaśnione trwałe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi i ponad 3-krotne zwiększenie ponad normę aktywności którejkolwiek z aminotransferaz w surowicy (patrz punkt 4.4)
- ciąża i karmienie piersią oraz stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących odpowiednich metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6)
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 5.2)
- miopatia (patrz punkt 4.4)
- jednoczesne przyjmowanie cyklosporyny (patrz punkt 4.5)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych rozuwastatyną w jakichkolwiek dawkach, a zwłaszcza w dawkach >20 mg, opisywano oddziaływanie na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśni, miopatię i rzadko rabdomiolizę. Po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu opisywano przypadki miopatii i rabdomiolizy. Rabdomiolizę opisywano jednak bardzo rzadko przy stosowaniu ezetymibu w monoterapii i bardzo rzadko przy stosowaniu ezetymibu dodatkowo do innych leków, o których wiadomo, że wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rabdomiolizy. Jeśli na podstawie objawów mięśniowych podejrzewa się miopatię lub jeśli miopatia zostanie potwierdzona badaniem kinazy kreatynowej, należy natychmiast odstawić ezetymib, każdą statynę i każdy z leków przyjmowanych jednocześnie, o których wiadomo, że wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rabdomiolizy. Wszystkim pacjentom rozpoczynającym leczenie należy powiedzieć, aby natychmiast zgłaszali wszelkie niewyjaśnione bóle mięśni, tkliwość mięśni lub osłabienie mięśni (patrz punkt 4.8).

Wpływ na wątrobę

W kontrolowanych badaniach oceniających jednoczesne podawanie leków, u pacjentów otrzymujących ezetymib ze statyną obserwowano stopniowe zwiększanie się aktywności aminotransferaz (≥ 3 razy ponad górną granicę normy).

Zaleca się, aby 3 miesiące po włączeniu leczenia rozuwastatyną wykonywać badania czynności wątroby. Jeśli stężenie aminotransferaz w surowicy przekracza ponad 3-krotnie górną granicę normy, rozuwastatynę należy odstawić lub zmniejszyć jej dawkę.

U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią na tle niedoczynności tarczycy lub zespołu nerczycowego, należy leczyć chorobę podstawową przed włączeniem leczenia produktem leczniczym Rozor.

Z uwagi na nieznaną wpływ zwiększonej ekspozycji na ezetymib u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rozor (patrz punkt 5.2).

Wpływ na nerki

U pacjentów leczonych większymi dawkami rozuwastatyny, w szczególności dawką 40 mg, opisywano białkomocz głównie pochodzenia kanalikowego wykrywany testem paskowym, przy czym

w większości przypadków był on przejściowy lub sporadyczny. Nie stwierdzano, aby białkomocz stanowił zapowiedź ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8).

Oznaczanie kinazy kreatynowej

Nie powinno się oznaczać kinazy kreatynowej (ang. creatine kinase (CK)) po intensywnym wysiłku fizycznym lub gdy występują inne możliwe przyczyny zwiększenia aktywności CK, gdyż może to utrudnić interpretację wyników.

Jeśli aktywność CK jest istotnie zwiększona w badaniu wyjściowym (>5 razy ponad górną granicę normy), w ciągu 5-7 dni należy wykonać badanie potwierdzające. Jeśli powtórne badania potwierdzą wyjściowy poziom CK > 5 razy ponad górną granicę normy, nie należy włączać leku.

Przed leczeniem

Produkt leczniczy Rozor, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy przepisywać ostrożnie pacjentom z czynnikami predysponującymi do miopatii/rabdomiolizy. Do takich czynników należą:

- zaburzenia czynności nerek
- niedoczynność tarczycy
- wrodzone choroby mięśni w wywiadzie pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym
- przebyte w przeszłości uszkodzenia mięśni po stosowaniu innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA lub fibratów
- nadużywanie alkoholu
- wiek >70 lat
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężeń rozuwastatyny w osoczu (patrz punkt 5.2)
- jednoczesne przyjmowanie fibratów

U takich pacjentów należy ocenić ryzyko związane z leczeniem w odniesieniu do możliwych korzyści i zaleca się monitorowanie leczenia. Jeśli aktywność CK jest wyjściowo istotnie zwiększona (>5 razy ponad górną granicę normy), nie należy rozpoczynać leczenia.

W czasie leczenia

Należy poinformować pacjentów, aby natychmiast zgłaszali niewyjaśnione bóle mięśni, osłabienie mięśni lub kurcze mięśni, szczególnie, jeśli towarzyszy im ogólne złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy oznaczać aktywność CK. Terapię należy przerwać, jeśli aktywność CK będzie znacznie zwiększona (>5 razy ponad górną granicę normy) lub jeśli objawy ze strony mięśni będą nasilone i będą powodować codzienny dyskomfort (nawet jeśli aktywność CK będzie >5 razy ponad górną granicę normy). Nie jest wymagana rutynowa kontrola aktywności CK u pacjentów bezobjawowych.

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. Immune-mediated necrotising myopathy, IMNM) w trakcie lub po zakończeniu leczenia statynami, w tym rozuwastatyną. IMNM klinicznie charakteryzuje się osłabieniem proksymalnych mięśni i zwiększoną aktywnością kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymujących się pomimo przerwania leczenia statyną. W badaniach klinicznych nie uzyskano dowodów nasilonego działania na mięśnie szkieletowe u niewielkiej liczby pacjentów, którym podawano rozuwastatynę wraz z innym lekiem. Obserwowano jednak zwiększenie częstości występowania zapalenia mięśni i miopatii u pacjentów otrzymujących inne inhibitory reduktazy HMG-CoA jednocześnie z pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym gemfibrozyl, cyklosporyna, kwas nikotynowy, azolowe leki przeciwgrzybicze, inhibitory proteazy i antybiotyki makrolidowe. Gemfibrozyl zwiększa ryzyko miopatii, gdy jest podawany jednocześnie z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Dlatego nie zaleca się łączenia produktu leczniczego Rozor i gemfibrozylu. Należy starannie rozważyć korzyści z dodatkowych zmian w stężeniach lipidów uzyskanych dzięki połączeniu produktu leczniczego Rozor z fibratami, biorąc pod uwagę potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem takiej terapii skojarzonej.

Produktu leczniczego Rozor nie należy stosować u pacjentów z ostrymi, ciężkimi stanami wskazującymi na miopatię lub predysponującymi do rozwoju niewydolności nerek na tle rabdomiolizy

(np. sepsa, niedociśnienie tętnicze, poważna operacja chirurgiczna, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, endokrynologiczne lub elektrolitowe; lub niekontrolowane napady padaczkowe).

Kwas fusydowy

Produktu leczniczego Rozor nie należy stosować w skojarzeniu z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo lub w ciągu 7 dni od zaprzestania leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe zastosowanie kwasu fusydowego uważa się za niezbędne, leczenie statyną należy przerwać do czasu zakończenia leczenia kwasem fusydowym. Zgłaszano przypadki wystąpienia rabdomiolizy (w tym niektóre zakończone zgonem) u pacjentów otrzymujących kwas fusydowy w skojarzeniu ze statyną (patrz punkt 4.5). Należy zalecić pacjentowi, aby niezwłocznie zasięgnął porady medycznej w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych osłabienia mięśni, bólu lub tkliwości.

Leczenie statyną można wznowić po upływie siedmiu dni od podania ostatniej dawki kwasu fusydowego.

W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest dłuższe ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, konieczność podania produktu leczniczego Rozor w skojarzeniu z kwasem fusydowym należy rozważać wyłącznie w indywidualnych przypadkach i pod ścisłą kontrolą medyczną.

Rasa

Farmakokinetyczne badania rozuwastatyny wskazują na zwiększoną ekspozycję u Azjatów w porównaniu z pacjentami rasy białej (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Inhibitory proteazy

Obserwowano zwiększoną układową ekspozycję na rozuwastatynę u pacjentów otrzymujących rozuwastatynę jednocześnie z różnymi inhibitorami proteazy w skojarzeniu z rytonawirem. Należy brać pod uwagę zarówno korzyści ze zmniejszenia stężenia lipidów dzięki zastosowaniu produktu leczniczego Rozor u chorych zakażonych wirusem HIV otrzymujących inhibitory proteazy jak i możliwość zwiększonych stężeń rozuwastatyny w osoczu w momencie włączenia i zwiększania dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych inhibitorami proteazy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z niektórymi inhibitorami proteazy o ile dawka produktu leczniczego Rozor nie będzie odpowiednio modyfikowana (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Śródmiąższowa choroba płuc

Podczas stosowania niektórych statyn, szczególnie w terapii długoterminowej, opisywano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc (patrz punkt 4.8). Jej objawami mogą być: duszność, suchy kaszel i pogorszenie stanu ogólnego (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwija się śródmiąższowa choroba płuc, terapię statyną należy przerwać.

Cukrzyca

Niektóre dane wskazują, że leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób naczyniowych, a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², ze zwiększonym stężeniem triglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

W przeprowadzonym badaniu JUPITER, całkowita częstość zgłaszanych przypadków występowania cukrzycy wyniosła 2,8% u pacjentów przyjmujących rozuwastatynę oraz 2,3% u pacjentów przyjmujących placebo, u większości pacjentów z cukrzycą stężenie glukozy na czczo wynosiło od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Fibraty

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności ezetymibu podawanego jednocześnie z fibratami.

Jeśli istnieje podejrzenie kamicy żółciowej u pacjenta otrzymującego produkt leczniczy Rozor w połączeniu z fenofibratem, wskazane są badania pęcherzyka żółciowego i należy przerwać podawanie ww. leków (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Leki przeciwzakrzepowe

Jeśli produkt leczniczy Rozor jest dodawany do warfaryny, innego leku przeciwzakrzepowego z grupy kumaryny lub fluindionu, należy odpowiednio monitorować międzynarodowy wskaźnik znormalizowany (International Normalised Ratio; INR) (patrz punkt 4.5).

Cyklosporyna

Patrz punkt 4.3 i 4.5.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Rozor u dzieci w wieku poniżej 18 lat i dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie wiekowej.

Choroba wątroby i alkohol

Produkt leczniczy Rozor należy stosować ostrożnie u pacjentów spożywających nadmierne ilości alkoholu i (lub) mających w wywiadzie chorobę wątroby.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazania

Cyklosporyna

Podczas jednoczesnego leczenia rozuwastatyną i cyklosporyną wartości AUC rozuwastatyny były średnio 7 razy większe niż wartości obserwowane u zdrowych ochotników (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie tych leków nie miało wpływu na stężenia cyklosporyny w osoczu.

Podawanie produktu leczniczego Rozor jednocześnie z cyklosporyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

W badaniu 8 pacjentów po przeszczepieniu nerki z klirensiem kreatyniny >50 ml/min, będących na stałej dawce cyklosporyny, podanie pojedynczej dawki 10 mg ezetymibu powodowało zwiększenie średniego AUC dla całkowitego ezetymibu o 3,4 razy (zakres od 2,3 do 7,9) w porównaniu ze zdrową populacją kontrolną z innego badania otrzymującą sam ezetymib ($n = 17$). W innym badaniu pacjent z ciężką niewydolnością nerek po transplantacji nerki, otrzymujący cyklosporynę i szereg innych leków wykazywał 12-krotnie większą ekspozycję na całkowity ezetymib w porównaniu z równoległą grupą kontrolną otrzymującą sam ezetymib. W badaniu prowadzonym w układzie naprzemiennym w 2 okresach czasu, obejmującym 12 zdrowych ochotników, codzienne podawanie 20 mg ezetymibu przez 8 dni wraz z pojedynczą dawką 100 mg cyklosporyny w dniu 7. powodowało zwiększenie AUC cyklosporyny średnio o 15% (zakres od zmniejszenia o 10% do zwiększenia o 51%) w porównaniu z samym podaniem pojedynczej dawki 100 mg cyklosporyny. Nie przeprowadzono żadnego kontrolowanego badania oceniającego wpływ jednoczesnego podawania ezetymibu na ekspozycję na cyklosporynę u pacjentów po transplantacji nerki.

Połączenia niezalecane

Inhibitory proteazy

Mimo iż dokładny mechanizm interakcji nie jest znany, jednoczesne stosowanie inhibitorów proteazy może silnie zwiększać ekspozycję na rozuwastatynę (patrz punkt 4.5, tabela). Na przykład, w badaniu farmakokinetycznym jednoczesne podanie u zdrowych ochotników 10 mg rozuwastatyny i produktu leczniczego złożonego zawierającego dwa inhibitory proteazy (300 mg atazanawiru /100 mg rytonawiru) wiązało się z około 3-krotnym zwiększeniem AUC i 7-krotnym zwiększeniem C_{max} rozuwastatyny. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i niektórych połączeń inhibitorów proteazy można rozważać po starannie przemyślanej modyfikacji dawki rozuwastatyny z uwzględnieniem oczekiwanego zwiększenia ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5, tabela).

Produkt leczniczy złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Włączanie leczenia lub zmiany w dawkowaniu, jeśli są potrzebne, należy przeprowadzać stosując wyłącznie substancje

czynne w postaci oddzielnych produktów leczniczych i dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek można przejść na produkt leczniczy złożony o odpowiedniej mocy.

Inhibitory białek transportowych

Rozuwastatyna jest substratem dla niektórych białek transportowych, między innymi dla transportera wychwytu wątrobowego OATP1B1 i transportera wypływu BCRP. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Rozor z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami tych białek transportowych może prowadzić do zwiększonych stężeń rozuwastatyny w osoczu i do zwiększonego ryzyka miopatii (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5, tabela).

Gemfibrozyl i inne leki zmniejszające stężenie lipidów

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu prowadziło do 2-krotnego zwiększenia C_{max} i AUC rozuwastatyny (patrz punkt 4.4). Jednoczesne podawanie gemfibrozylu nieznacznie zwiększyło całkowite stężenie ezetymibu (około 1,7-raza).

Na podstawie danych uzyskanych w badaniach specyficznych interakcji nie należy spodziewać się istotnych interakcji farmakokinetycznych z fenofibratem, choć może wystąpić interakcja farmakodynamiczna.

Jednoczesne podawanie fenofibratu nieznacznie zwiększyło całkowite stężenie ezetymibu (około 1,5 raza).

Fenofibrat i inne fibraty zwiększają ryzyko miopatii, gdy są podawane jednocześnie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA, prawdopodobnie dlatego, że mogą powodować miopatię, gdy są podawane oddzielnie.

Lekarze powinni pamiętać, że u pacjentów otrzymujących fenofibrat i ezetymib istnieje ryzyko wystąpienia kamicy żółciowej i choroby pęcherzyka żółciowego (patrz punkt 4.4 i 4.8). Jeśli istnieje podejrzenie wystąpienia kamicy żółciowej u pacjenta otrzymującego ezetymib i fenofibrat, wskazane są badania pęcherzyka żółciowego i terapię należy przerwać (patrz punkt 4.8). Nie badano jednoczesnego stosowania ezetymibu z innymi fibratami. Fibraty mogą zwiększać wydzielanie cholesterolu do żółci, prowadząc do kamicy żółciowej. W badaniach na zwierzętach ezetymib czasami zwiększał zawartość cholesterolu w żółci w pęcherzyku żółciowym, choć nie u wszystkich gatunków (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju kamicy związanej z terapeutycznym stosowaniem ezetymibu.

Kwas fusydowy

Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy, może być zwiększone gdy podawany ogólnoustrojowo kwas fusydowy jest stosowany jednocześnie ze statynami. Mechanizm tej interakcji (niezależnie od tego, czy ma ona charakter farmakodynamiczny czy farmakokinetyczny, czy stanowi połączenie obu) nie jest jeszcze znany. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym kilku zakończonych zgonem) u pacjentów otrzymujących skojarzenie tych leków.

Jeśli podawanie kwasu fusydowego jest konieczne, leczenie rozuwastatyną należy przerwać na czas terapii kwasem fusydowym Patrz także punkt 4.4.

Inne interakcje

Leki zobojętniające kwas solny w żołądku

Jednoczesne podawanie rozuwastatyny z zawiesiną zobojętniającą, zawierającą wodorotlenek magnezu i glinu prowadziło do zmniejszenia stężeń rozuwastatyny w osoczu o około 50%. Efekt ten ulegał osłabieniu, gdy lek zobojętniający podawano 2 godziny po podaniu rozuwastatyny. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie było badane.

Jednoczesne podawanie leku zobojętniającego zmniejszało tempo wchłaniania ezetymibu, ale nie miało wpływu na biodostępność ezetymibu. Uważa się, że to wolniejsze tempo wchłaniania nie jest istotne klinicznie.

Erytromycyna

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i erytromycyny prowadziło do zmniejszenia AUC_{0-t} rozuwastatyny o 20% i do zmniejszenia C_{max} rozuwastatyny o 30%. Interakcja ta może być spowodowana nasilaniem perystaltyki jelit przez erytromycynę.

Enzymy cytochromu P450

Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że rozuwastatyna nie jest ani inhibitorem ani induktorem izoenzymów cytochromu P450. Ponadto rozuwastatyna jest słabym substratem dla tych izoenzymów. W związku z tym nie należy spodziewać się interakcji lekowych wynikających z metabolizmu z udziałem cytochromu P450. Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji między rozuwastatyną a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) ani ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4). W badaniach przedklinicznych wykazano, że ezetymib nie indukuje enzymów cytochromu P450 metabolizujących leki. Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych między ezetymibem a lekami, o których wiadomo, że są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 i 3A4 lub N-acetylotransferazę.

Antagoniści witaminy K

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, rozpoczęcie leczenia rozuwastatyną lub zwiększenie dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych jednocześnie antagonistami witaminy K (np. warfaryną lub innymi antykoagulantami z grupy kumaryny) może powodować zwiększenie międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (International Normalised Ratio; INR). Odstawienie lub zmniejszenie dawki rozuwastatyny może powodować zmniejszenie INR. W takich sytuacjach należy odpowiednio monitorować INR.

W badaniu obejmującym 12 dorosłych zdrowych mężczyzn jednoczesne podawanie ezetymibu (10 mg raz na dobę) nie miało wpływu na biodostępność warfaryny ani na czas protrombinowy.

Po wprowadzeniu leku do obrotu pojawiły się jednak doniesienia o zwiększeniu INR u pacjentów, u których dodawano ezetymib do warfaryny lub fluindionu. Jeśli produkt leczniczy Rozor jest dodawany do warfaryny, innego leku przeciwzakrzepowego z grupy kumaryny lub fluindionu, należy odpowiednio monitorować INR (patrz punkt 4.4).

Doustna antykoncepcja/ hormonalna terapia zastępcza (ang. hormone replacement therapy; HRT)

Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnego środka antykoncepcyjnego prowadziło do zwiększenia AUC etynyloestradolu o 26% i do zwiększenia AUC norgestrelu o 34%. Dobierając dawki doustnych środków antykoncepcyjnych należy pamiętać o zwiększeniu stężeń tych hormonów w osoczu. Nie ma danych farmakokinetycznych uzyskanych od osób przyjmujących jednocześnie rozuwastatynę i HRT i dlatego nie można wykluczyć podobnego efektu. Połączenie to było jednak szeroko stosowane u kobiet w badaniach klinicznych i było dobrze tolerowane.

W klinicznych badaniach interakcji ezetymib nie miał wpływu na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradol i lewonorgestrel).

Kolestyramina

Jednoczesne podawanie kolestyraminy zmniejszyło średnie pole pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (ang. Area Under the Curve; AUC) dla ezetymibu (ezetymib + glukuronid ezetymibu) o około 55%. Dodatkowo dodanie ezetymibu do kolestyraminy może zmniejszyć redukcję stężenia cholesterolu we frakcji lipoprotein o małej gęstości (ang. low-density lipoprotein; LDL) (patrz punkt 4.2).

Statyny

Nie obserwowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych, gdy ezetymib podawano jednocześnie z atorwastatyną, symwastatyną, prawastatyną, lowastatyną, fluwastatyną lub rozuwastatyną.

Inne produkty lecznicze

Na podstawie danych uzyskanych w badaniach specyficznych interakcji nie należy spodziewać się istotnych klinicznie interakcji między rozuwastatyną a digoksyną.

W klinicznych badaniach interakcji ezetymib nie miał wpływu na farmakokinetykę podawanego jednocześnie dapsonu, dekstrometorfanu, digoksyny, glipizydu, tolbutamidu lub midazolamu. Cymetydyna podawana jednocześnie z ezetymibem nie miała wpływu na biodostępność ezetymibu.

Interakcje wymagające zmiany dawki rozuwastatyny (patrz również tabela poniżej): Gdy istnieje konieczność stosowania rozuwastatyny jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zwiększają ekspozycję na rozuwastatynę, należy odpowiednio zmodyfikować dawki leku. Leczenie należy rozpoczynać od dawki rozuwastatyny 5 mg raz na dobę, gdy oczekuje się około 2-krotnego lub większego zwiększenia ekspozycji na rozuwastatynę (AUC). Maksymalną dawkę dobową należy dobrać w taki sposób, aby oczekiwana ekspozycja na rozuwastatynę nie przekraczała ekspozycji odpowiadającej dobowej dawce rozuwastatyny 40 mg przyjmowanej bez produktów leczniczych wchodzących z nią w interakcje, na przykład będzie to dawka 20 mg rozuwastatyny w połączeniu z gemfibrozylem (zwiększenie 1,9 raza) lub 10 mg rozuwastatyny w połączeniu z atazanawirem/rytonawirem (zwiększenie 3,1 raza).

Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na ekspozycję na rozuwastatynę (AUC; w kolejności od najsilniejszego do najsłabszego wpływu) na podstawie opublikowanych badań klinicznych

Schemat dawkowania leku wchodzącego w interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC dla rozuwastatyny*
Cyklosporyna 75 mg 2 razy na dobę do 200 mg 2 razy dziennie, 6 miesięcy	10 mg raz na dobę, 10 dni	7,1 raza ↑
Atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę, 8 dni	10 mg, pojedyncza dawka	3,1 raza ↑
Symeprewir 150 mg raz na dobę, 7 dni	10 mg, pojedyncza dawka	2,8 raza ↑
Lopinawir 400 mg/rytonawir 100 mg 2 razy na dobę, 17 dni	20 mg raz na dobę, 7 dni	2,1 raza ↑
Welpataswir 100 mg raz na dobę	10 mg, pojedyncza dawka	2,7 raza ↑
Ombitaswir 25 mg/ parytaprewir 150 mg/ rytonawir 100 mg raz na dobę/ dazabuwir 400 mg 2 razy na dobę, 14 dni	5 mg, pojedyncza dawka	2,6 raza ↑
Grazoprewir 200 mg/ elbaswir 50 mg raz na dobę, 11 dni	10 mg, pojedyncza dawka	2,3 raza ↑
Glekaprewir 400 mg/ pibrentaswir 120 mg raz na dobę, 7 dni	5 mg raz na dobę, 7 dni	2,2 raza ↑
Klopidogrel w dawce nasycającej 300 mg a następnie 75 mg po 24 godzinach	20 mg, pojedyncza dawka	2 razy ↑
Gemfibrozyl 600 mg 2 razy na dobę, 7 dni	80 mg, pojedyncza dawka	1,9 raza ↑
Eltrombopag 75 mg raz na	10 mg, pojedyncza dawka	1,6 raza ↑

dobę, 5 dni		
Darunawir 600 mg/rytonawir 100 mg 2 razy na dobę, 7 dni	10 mg raz na dobę, 7 dni	1,5 raza ↑
Typranawir 500 mg/rytonawir 200 mg 2 razy na dobę, 11 dni	10 mg, pojedyncza dawka	1,4 raza ↑
Dronedaron 400 mg 2 razy na dobę	niedostępny	1,4 raza ↑
Itrakonazol 200 mg raz na dobę, 5 dni	10 mg, pojedyncza dawka	1,4 raza ↑**
Fosamprenawir 700 mg/rytonawir 100 mg 2 razy na dobę, 8 dni	10 mg, pojedyncza dawka	↔
Aleglitazar 0,3 mg, 7 dni	40 mg, 7 dni	↔
Sylimaryna 140 mg 3 razy na dobę, 5 dni	10 mg, pojedyncza dawka	↔
Fenofibrat 67 mg 3 razy na dobę, 7 dni	10 mg, 7 dni	↔
Ryfampicyna 450 mg raz na dobę, 7 dni	20 mg, pojedyncza dawka	↔
Ketokonazol 200 mg 2 razy na dobę, 7 dni	80 mg, pojedyncza dawka	↔
Flukonazol 200 mg raz na dobę, 11 dni	80 mg, pojedyncza dawka	↔
Erytromycyna 500 mg 4 razy na dobę, 7 dni	80 mg, pojedyncza dawka	20% ↓
Bajkalina 50 mg 3 razy na dobę, 14 dni	20 mg, pojedyncza dawka	47% ↓
Regorafenib 160 mg, raz na dobę, 14 dni	5 mg, pojedyncza dawka	3,8-krotny ↑

*Dane przedstawione jako zmiana o x razy oznaczają prosty stosunek między jednoczesnym podawaniem obu leków a podawaniem samej rozuwastatyny. Dane przedstawione jako zmiana procentowa oznaczają procentową różnicę względem samej rozuwastatyny.

Zwiększenie oznaczono jako “↑”, brak zmian jako “↔”, zmniejszenie jako “↓”

**Przeprowadzono kilka badań interakcji z różnymi dawkami rozuwastatyny, tabela przedstawia najistotniejszy wskaźnik

Produkt leczniczy złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania leczenia. Włączenie leczenia lub zmiany w dawkowaniu, jeśli są potrzebne, należy przeprowadzać wyłącznie stosując substancje

czynne w postaci oddzielnych produktów leczniczych i dopiero po ustaleniu odpowiednich dawek można przejść na produkt leczniczy złożony o odpowiedniej mocy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Rozor jest przeciwwskazany w ciąży i w czasie karmienia piersią. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży.

Ciąża

Rozuwastatyna:

Ze względu na to, że cholesterol i inne produkty biosyntezy cholesterolu są niezbędne do rozwoju płodu, potencjalne ryzyko wynikające z zahamowania reduktazy HMG-CoA przewyższa korzyści z leczenia w czasie ciąży. Badania na zwierzętach dostarczają ograniczone dowody na temat toksyczności reprodukcyjnej (patrz punkt 5.3). Jeśli kobieta zajdzie w ciążę w czasie stosowania produktu Rozor, podawanie leku należy natychmiast przerwać.

Ezetymib:

Nie ma żadnych danych klinicznych na temat stosowania ezetymibu w czasie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące stosowania ezetymibu w monoterapii nie wykazały żadnych dowodów na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ na ciążę, rozwój zarodka i płodu, poród lub rozwój postnatalny (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Rozuwastatyna:

Rozuwastatyna przenika do mleka szczurów. Nie ma danych dotyczących przenikania rozuwastatyny do mleka kobiecego (patrz punkt 4.3).

Ezetymib:

Badania na szczurach wykazały, że ezetymib przenika do mleka. Nie wiadomo, czy ezetymib przenika do mleka kobiecego.

Płodność

Nie ma danych klinicznych dotyczących wpływu ezetymibu na płodność u ludzi. Ezetymib nie miał wpływu na płodność samców i samic u szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Rozor nie ma żadnego lub ma jedynie minimalny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie prowadzono badań oceniających wpływ rozuwastatyny i (lub) ezetymibu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Prowadząc pojazdy lub obsługując maszyny należy jednak pamiętać, że w czasie leczenia mogą występować zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane występujące po zastosowaniu rozuwastatyny są zwykle łagodne i przemijające. W kontrolowanych badaniach klinicznych z powodu działań niepożądanych przerywano leczenie u mniej niż 4% pacjentów leczonych rozuwastatyną.

W badaniach klinicznych trwających do 112 tygodni ezetymib w dawce 10 mg na dobę podawano w monoterapii u 2396 pacjentów, w połączeniu ze statyną u 11308 pacjentów a w połączeniu z fenofibratem u 185 pacjentów. Działania niepożądane były zwykle łagodne i przemijające. Całkowita częstość występowania działań niepożądanych była podobna dla ezetymibu i dla placebo. Również częstość przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych była porównywalna dla ezetymibu i placebo.

Według dostępnych danych w badaniach klinicznych połączenie rozuwastatyny i ezetymibu stosowano u 1200 pacjentów. Jak podaje opublikowane piśmiennictwo, najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem skojarzonym rozuwastatyną i ezetymibem u pacjentów z hipercholesterolemią są: zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, dolegliwości żołądkowo-jelitowe i bóle mięśni. Są to znane działania niepożądane tych substancji czynnych. W odniesieniu do działań niepożądanych nie można jednak wykluczyć interakcji farmakodynamicznej między rozuwastatyną a ezetymibem (patrz punkt 5.2).

Tabelaryczne zestawienie zdarzeń niepożądanych

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych określono w następujący sposób: często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10,000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			trombocytopenia ²		trombocytopenia ⁵
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości w tym obrzęk naczynioruchowy ²		nadwrażliwość (w tym wysypka, pokrzywka, anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy) ⁵
Zaburzenia endokrynologiczne	cukrzyca ^{1,2}				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie apetytu ³			
Zaburzenia psychiczne					depresja ^{2,5}
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy ^{2,4} , zawroty głowy ²	parestezje ⁴		polineuropatia ² , utrata pamięci ²	neuropatia obwodowa ² , zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary senne) ² , zawroty głowy ⁵ , parestezje ⁵
Zaburzenia naczyniowe		uderzenia gorąca ³ , nadciśnienie tętnicze ³			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel ³			kaszel ² , duszność ^{2,5}

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcie ² , nudności ² , ból brzucha ^{2,3} , biegunka ³ , wzdęcia ³	dyspepsja ³ , refluks żołądkowo-przełykowy ³ , nudności ³ , suchość w jamie ustnej ⁴ , zapalenie żołądka	zapalenie trzustki ²		biegunka ² , zapalenie trzustki ⁵ , zaparcie ⁵
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych ²	żółtaczką ² zapalenie wątroby ²	zapalenie wątroby ² , kamica żółciowa ⁵ , zapalenie pęcherzyka żółciowego ⁵
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd ^{2,4} , wysypka ^{2,4} pokrzywka ^{2,4}			Zespół Stevensa-Johnsona ² , rumień wielopostaciowy ⁵
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból mięśni ^{2,4}	bóle stawów ³ , kurcze mięśni ³ , ból szyi ³ , ból pleców ⁴ , osłabienie mięśni ⁴ , ból kończyn ⁴	miopatia (w tym zapalenie mięśni) ² , rhabdomyoliza ² , zespół toczniopodobny, naderwanie mięśni	bóle stawów ²	immunozależna miopatia martwicza ² , zaburzenia ścięgien, czasami powikłane pęknięciem ² , bóle stawów ⁵ , bóle mięśni ⁵ , miopatia/rhabdomyoliza ⁵ (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia nerek i układu moczowego				krwiomocz ²	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				ginekoma- stia ²	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie ² , zmęczenie ³	ból w klatce piersiowej ³ , ból ³ , osłabienie ⁴ , obrzęki obwodowe ⁴			obrzęki ² , osłabienie ⁵

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności ALAT i (lub) AspAT ⁴	zwiększenie aktywności ALAT i/lub AspAT ³ , zwiększenie aktywności CPK we krwi ³ , zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy ³ , nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby ³			

¹ Częstość zależeć będzie od obecności lub nieobecności czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², zwiększenie stężenia triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie) – dla rozuwastatyny.

² Profil działań niepożądanych dla rozuwastatyny na podstawie danych z badań klinicznych i bogatego doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu.

³ Ezetymib w monoterapii. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych ezetymibem (N=2396) i z częstością większą niż przy stosowaniu placebo (N=1159)

⁴ Ezetymib podawany jednocześnie ze statyną. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych ezetymibem w połączeniu ze statyną (N=11308) i z częstością większą niż przy stosowaniu samej statyny (N=9361).

⁵ Dodatkowe działania niepożądane ezetymibu opisywane po wprowadzeniu leku do obrotu. Ponieważ te działania niepożądane były identyfikowane na podstawie spontanicznych zgłoszeń, ich rzeczywista częstość występowania jest nieznana i nie może być oszacowana.

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość występowania polekowych reakcji niepożądanych zależy od dawki.

Wpływ na nerki

U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano białkomocz głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywany testem paskowym. Zmianę wyniku badania białka w moczu z nieobecności białka lub obecności ilości śladowych na ++ lub więcej obserwowano u <1% pacjentów w pewnym momencie leczenia dawką 10 mg lub 20 mg i u około 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg. Niewielkie zwiększenie występowania zmiany wyników z brakiem białka lub obecności ilości śladowych na + obserwowano przy dawce 20 mg. W większości przypadków białkomocz zmniejsza się lub znika spontanicznie przy dalszym leczeniu. Przegląd dotychczasowych danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu nie wykazał związku przyczynowego między białkomoczem a ostrą lub postępującą chorobą nerek.

U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano krwimocz, przy czym dane z badań klinicznych wskazują, że częstość występowania krwimoczu jest niewielka.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych rozuwastatyną we wszystkich dawkach, a zwłaszcza w dawkach > 20 mg, opisywano oddziaływanie na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśni, miopatię (w tym zapalenie mięśni) i rzadko rabdomiolizę z ostrą niewydolnością nerek lub bez niej.

U pacjentów przyjmujących rozuwastatynę obserwowano zależne od dawki zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej (CK); większość przypadków była łagodna, bezobjawowa i przemijająca. Jeśli aktywność CK będzie zwiększona (>5 x górna granica normy (GGN), leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4).

Wpływ na wątrobę

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących rozuwastatynę obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz; większość przypadków miała charakter łagodny, bezobjawowy i przemijający.

Przy stosowaniu niektórych statyn opisywano następujące zdarzenia niepożądane:

- zaburzenia seksualne
- pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie przy długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4)

Częstości zgłaszania rabdomiolizy, ciężkich zdarzeń nerkowych i ciężkich zdarzeń wątrobowych (polegających głównie na zwiększeniu aktywności aminotransferaz wątrobowych) są większe przy dawce rozuwastatyny 40 mg.

Wyniki badań laboratoryjnych

W kontrolowanych badaniach klinicznych oceniających monoterapię częstość występowania klinicznie istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz w surowicy (ALAT i (lub) AspAT ≥ 3 xGGN) była podobna dla ezetymibu (0,5%) i placebo (0,3%). W badaniach oceniających terapię skojarzoną częstość ta wynosiła 1,3% u pacjentów leczonych ezetymibem w skojarzeniu ze statyną i 0,4% u pacjentów leczonych samą statyną. Zmiany te były zwykle bezobjawowe, nie wiązały się z cholestazą i powracały do wartości wyjściowych po przerwaniu terapii lub podczas dalszego leczenia (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych CPK >10 x GGN opisywano u 4 z 1674 (0,2%) pacjentów otrzymujących sam ezetymib w porównaniu z 1 z 786 (0,1%) pacjentów otrzymujących placebo, 1 z 917 (0,1%) pacjentów otrzymujących jednocześnie ezetymib i statynę i 4 z 929 (0,4%) pacjentów otrzymujących samą statynę. Nie stwierdzano częstszego występowania miopatii lub rabdomiolizy w grupie stosującej ezetymib w porównaniu z odpowiednim ramieniem kontrolnym (placebo lub sama statyna) (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono jeszcze bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Rozor u dzieci poniżej 18 lat (patrz punkt 5.1).

Rozuwastatyna

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej >10 x GGN i zwiększenie występowania objawów mięśniowych po wysiłku lub większej aktywności fizycznej obserwowano częściej w 52-tygodniowym badaniu klinicznym u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. Pod innymi względami profil bezpieczeństwa rozuwastatyny był podobny u dzieci i młodzieży w porównaniu z dorosłymi.

Ezetymib

Dzieci i młodzież (6-17 lat)

W badaniu z udziałem dzieci (w wieku 6 do 10 lat) z heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną hipercholesterolemią (n=138), u 1,1% pacjentów (1 pacjent) leczonych ezetymibem obserwowano podwyższenie aktywności ALAT i (lub) AspAT (≥ 3 x GGN) w porównaniu z 0% w grupie placebo. Nie odnotowano wzrostu aktywności CPK (≥ 10 x GGN). Nie zaobserwowano przypadków miopatii.

W odrębnym badaniu obejmującym nastoletnich pacjentów (w wieku od 10 do 17 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (n = 248) zwiększenie aktywności ALAT i (lub) AspAT ($\geq 3 \times$ GGN) obserwowano u 3% (4 pacjentów) w grupie ezetymibu/symwastatyny w porównaniu z 2% (2 pacjentów) w grupie monoterapii symwastatyną; odsetki te wynosiły odpowiednio 2% (2 pacjentów) i 0% dla zwiększenia aktywności CPK ($\geq 10 \times$ GGN). Nie opisywano przypadków miopatii. Badanie to nie było skonstruowane do porównania rzadkich polekowych reakcji niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma w piśmiennictwie opublikowanych danych na temat przedawkowania rozuwastatyny.

Nie ma specyficznego leczenia w razie przedawkowania rozuwastatyny.

W badaniach klinicznych podawanie ezetymibu w dawce 50 mg/dobę u 15 zdrowych osób przez okres do 14 dni lub w dawce 40 mg/dobę u 18 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią przez okres do 56 dni było generalnie dobrze tolerowane. U zwierząt nie obserwowano toksyczności po pojedynczych dawkach doustnych 5000 mg/kg ezetymibu u szczurów i myszy i 3000 mg/kg mc. u psów.

Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania ezetymibu: większość z nich nie wiązała się z działaniami niepożądanymi. Opisywane działania niepożądane nie były ciężkie.

W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy monitorować czynność wątroby i aktywność CK. Hemodializa nie przynosi korzyści

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki zmniejszające stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA
Kod ATC: C10BA06

Rozuwastatyna

Mechanizm działania

Rozuwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Głównym miejscem działania rozuwastatyny jest wątroba, narząd docelowy dla leków zmniejszających stężenie cholesterolu.

Rozuwastatyna zwiększa liczbę wątrobowych receptorów LDL na powierzchni komórki, nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL oraz hamuje wątrobową syntezę VLDL, zmniejszając tym samym całkowitą ilość VLDL i LDL.

Działanie farmakodynamiczne

Rozuwastatyna zmniejsza podwyższone stężenia LDL-cholesterolu, cholesterolu całkowitego i triglicerydów i zwiększa stężenia HDL-cholesterolu. Zmniejsza też stężenia ApoB, nonHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i zwiększa stężenia ApoA-I (patrz tabela 1.). Rozuwastatyna obniża również stosunek LDL-C/HDL-C, całkowitego cholesterolu/HDL-C i nonHDL-C/HDL-C oraz ApoB/ApoA-I.

*Reakcja na zastosowaną dawkę leku u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (typu IIa i IIb)
(uśredniona zmiana procentowa względem wartości wyjściowych)*

Dawka	N	LDL-C	Całkowity Cholesterol	HDL-C	TG	nonHDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	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

Działanie terapeutyczne uzyskuje się w ciągu tygodnia od rozpoczęcia leczenia a 90% maksymalnej odpowiedzi uzyskuje się w ciągu 2 tygodni. Pełna odpowiedź na leczenie uzyskiwana jest zwykle w ciągu 4 tygodni i w dalszym okresie czasu utrzymuje się na tym poziomie.

Ezetymib

Ezetymib należy do nowej klasy leków, które zmniejszają stężenia lipidów i selektywnie hamują jelitowe wchłanianie cholesterolu i pokrewnych steroli roślinnych. Ezetymib jest aktywny po podaniu doustnym a jego mechanizm działania różni się od mechanizmu działania innych klas leków zmniejszających stężenia cholesterolu (np. statyn, leków wiążących sole żółciowe [żywic], pochodnych kwasu fibrynowego i stanoli roślinnych). Molekularnym punktem uchwytu dla działania ezetymibu jest transporter steroli, białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), odpowiedzialny za wychwyt cholesterolu i fitosteroli w jelitach.

Ezetymib wiąże się z rąbkami szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu, prowadząc do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby; statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie a połączenie tych 2 różnych mechanizmów działania zapewnia uzupełniającą się redukcję stężeń cholesterolu. W 2-tygodniowym badaniu klinicznym obejmującym 18 pacjentów z hipercholesterolemią ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu w jelitach o 54% w porównaniu z placebo.

Przeprowadzono szereg badań przedklinicznych, aby określić selektywność hamowania wchłaniania cholesterolu przez ezetymib. Ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu znakowanego izotopem węgla C14, bez wpływu na wchłanianie trójglicerydów, kwasów tłuszczowych, kwasów żółciowych, progesteronu, etynyloestradiolu i rozpuszczalnych w tłuszczach witamin A i D.

Badania epidemiologiczne wykazały, że zapadalność i umieralność z powodu chorób układu krążenia zmieniają się proporcjonalnie do stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL, a odwrotnie proporcjonalnie do stężenia cholesterolu HDL. Stosowanie ezetymibu ze statyną jest skuteczne w redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

Jednoczesne podawanie rozuwastatyny i ezetymibu

Skuteczność kliniczna

W 6-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie ślepych badaniu klinicznym w grupach równoległych oceniono bezpieczeństwo i skuteczność ezetymibu (10 mg) dodawanego do stałej terapii rozuwastatyną w porównaniu ze zwiększaniem dawki rozuwastatyny z 5 do 10 mg lub z 10 do 20 mg (n = 440). Zbiorcze dane wykazały, że ezetymib dodany do stałej dawki rozuwastatyny 5 mg lub 10 mg zmniejszył stężenie cholesterolu LDL o 21%. Dla porównania, podwojenie dawki rozuwastatyny do 10 mg lub 20 mg powodowało zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o 5,7% (różnica między grupami 15,2%, p <0,001). Terapia ezetymibem i rozuwastatyną w dawce 5 mg zmniejszyła stężenie cholesterolu LDL silniej niż terapia rozuwastatyną w dawce 10 mg (różnica 12,3%, p <0,001) a terapia ezetymibem i rozuwastatyną w dawce 10 mg zmniejszyła stężenie cholesterolu LDL silniej niż terapia rozuwastatyną w dawce 20 mg (różnica 17,5%, p <0,001).

W celu zbadania skuteczności i bezpieczeństwa rozuwastatyny w dawce 40 mg w monoterapii lub wterapii skojarzonej z ezetymibem 10 mg u pacjentów zagrożonych dużym ryzykiem choroby wieńcowej skonstruowano 6-tygodniowe randomizowane badanie (n = 469). Docelowe wartości cholesterolu LDL wg ATP III (<100 mg/dl) osiągnęło istotnie więcej pacjentów otrzymujących rozuwastatynę z ezetymibem w porównaniu ze stosowaniem samej rozuwastatyny (94,0% w porównaniu z 79,1%, p <0,001). Rozuwastatyna w dawce 40 mg skutecznie poprawiała profil lipidów aterogennych w tej populacji dużego ryzyka.

W 12-tygodniowym, otwartym badaniu z randomizacją oceniono obniżenie stężenia cholesterolu LDL w różnych ramionach leczenia (rozuwastatyna 10 mg plus ezetymib 10 mg, rozuwastatyna 20 mg/ezetymib 10 mg, symwastatyna 40/ezetymib 10 mg, symwastatyna 80/ezetymib 10 mg). Obniżenie względem wartości wyjściowych przy terapii skojarzonej z małą dawką rozuwastatyny wynosiło 59,7% i było istotnie większe niż przy terapii skojarzonej z małą dawką symwastatyny, kiedy to wynosiło 55,2% (p<0,05). Terapia skojarzona z dużą dawką rozuwastatyny zmniejszała stężenie cholesterolu LDL o 63,5% w porównaniu z 57,4% przy terapii skojarzonej z dużą dawką symwastatyny (p<0,001).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Rozor we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu podwyższonego stężenia cholesterolu (informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Terapia skojarzona rozuwastatyną i ezetymibem

Jednoczesne stosowanie 10 mg rozuwastatyny i 10 mg ezetymibu u osób z hipercholesterolemią powodowało zwiększenie AUC rozuwastatyny o 1,2 razy. Nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej w odniesieniu do działań niepożądanych między rozuwastatyną a ezetymibem.

Rozuwastatyna

Wchłanianie

Maksymalne stężenia rozuwastatyny w osoczu są osiągnęte po około 5 godzinach od podania doustnego. Całkowita biodostępność wynosi około 20%.

Dystrybucja

Rozuwastatyna jest intensywnie wychwytywana przez wątrobę, będącą głównym miejscem syntezy cholesterolu i klirensu LDL-C. Objętość dystrybucji rozuwastatyny wynosi około 134 l. Około 90% rozuwastatyny wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminą.

Metabolizm

Metabolizm rozuwastatyny jest ograniczony (około 10%). Badania metabolizmu *in vitro* z użyciem ludzkich hepatocytów wykazały, że rozuwastatyna jest słabym substratem dla metabolizmu z udziałem cytochromu P450. Głównym izoenzymem uczestniczącym w metabolizmie rozuwastatyny jest CYP2C9, w mniejszym stopniu izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6. Głównymi zidentyfikowanymi metabolitami są metabolity N-demetylowe i laktonowe. Metabolit N-demetylowy wykazuje aktywność o około 50% słabszą niż rozuwastatyna natomiast postać laktonowa jest uznawana za klinicznie nieaktywną. Rozuwastatyna odpowiada za ponad 90% aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA w krążeniu.

Eliminacja

Około 90% dawki rozuwastatyny wydala się w postaci niezmienionej z kałem (obejmuje to wchłoniętą i niewchłoniętą substancję czynną), zaś pozostała część jest wydalana z moczem.

Około 5% wydalana jest z moczem w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi około 19 godzin. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zwiększa się przy

większych dawkach. Średnia geometryczna klirensu osocznego wynosi około 50 litrów/godzinę (współczynnik zmienności 21,7%).

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA wątrobowy wychwyt rozuwastatyny odbywa się przy udziale transportera błonowego OATP-C. Transporter ten ma ważne znaczenie dla wątrobowej eliminacji rozuwastatyny.

Liniowość

Układowa ekspozycja na rozuwastatynę zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Nie stwierdza się zmian w parametrach farmakokinetycznych po dawkach podawanych wielokrotnie w ciągu dnia.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć

Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu wieku lub płci na farmakokinetykę rozuwastatyny u dorosłych. Farmakokinetyka rozuwastatyny u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną była podobna jak u dorosłych ochotników (patrz "Dzieci i młodzież" poniżej).

Rasa

Badania farmakokinetyczne wskazują na około 2-krotne zwiększenie mediany AUC i C_{max} u osób z Azji (Japonii, Chin, Filipin, Wietnamu i Korei) w porównaniu z osobami rasy białej; Azjaci z subkontynentu Indyjskiego wykazują około 1,3-krotne zwiększenie mediany AUC i C_{max} . Analiza farmakokinetyki populacyjnej nie wykazała istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce między osobami rasy białej a osobami rasy czarnej.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu osób wykazujących różny stopień zaburzenia czynności nerek, łagodna lub umiarkowana choroba nerek nie miały wpływu na osoczowe stężenia rozuwastatyny lub jej N-demetylowej pochodnej. U osób z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) stwierdzano 3-krotne zwiększenie osocznego stężenia rozuwastatyny i 9-krotne zwiększenie osocznego stężenia pochodnej N-demetylowej w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Stężenia rozuwastatyny w osoczu w stanie stacjonarnym u osób hemodializowanych były o 50% większe niż u zdrowych ochotników.

Niewydolność wątroby

W badaniu obejmującym osoby z różnym stopniem zaburzenia czynności wątroby nie uzyskano dowodów na zwiększenie ekspozycji na rozuwastatynę u chorych z 7 lub mniej punktami w skali Childa-Pugha. 2 osoby z 8 i 9 punktami w skali Childa-Pugha wykazywały jednak co najmniej 2-krotne zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej w porównaniu z osobami z niższą punktacją w skali Childa-Pugha.

Nie ma doświadczenia u osób z więcej niż 9 punktami w skali Childa-Pugha.

Polimorfizmy genetyczne

Rozmieszczenie inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym rozuwastatyny, związane jest z czynnością białek transportowych OATP1B1 i BCRP. U pacjentów z polimorfizmami genetycznymi SLCO1B1 (OATP1B1) i (lub) ABCG2 (BCRP) istnieje ryzyko wystąpienia zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę. Indywidualne polimorfizmy SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA są związane z większą ekspozycją na rozuwastatynę (AUC) w porównaniu z genotypami SLCO1B1 c.521TT lub ABCG2 c.421CC. Nie wykonuje się rutynowo takiego specyficznego genotypowania w praktyce klinicznej, ale u pacjentów, o których wiadomo, że mają tego rodzaju polimorfizmy zaleca się mniejszą dawkę produktu Rozor.

Dzieci i młodzież

W dwóch badaniach farmakokinetyki rozuwastatyny (podawanej w postaci tabletek) u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat i od 6 do 17 lat (całkowita liczba pacjentów 214) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną wykazano, że narażenie u dzieci i młodzieży jest

podobne lub mniejsze niż u dorosłych pacjentów. Narażenie na rozuwastatynę było przewidywalne w zależności od dawki i czasu w okresie ponad 2-letnim.

Ezetymib

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ezetymib jest szybko wchłaniany i intensywnie sprzęgany do postaci czynnego farmakologicznie glukuronianu fenolowego (glukuronian ezetymibu). Glukuronian ezetymibu osiąga maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) średnio w ciągu 1-2 godzin, zaś ezetymib w ciągu 4-12 godzin. Całkowita biodostępność ezetymibu nie może być określona, ponieważ lek jest właściwie nierozpuszczalny w wodnych roztworach do wstrzykiwań.

Przyjmowanie leku podczas posiłku (wysokotłuszczowego lub beztłuszczowego) nie miało wpływu na biodostępność ezetymibu po podaniu doustnym. Ezetymib można przyjmować niezależnie od posiłku.

Dystrybucja

Ezetymib i glukuronian ezetymibu wiążą się z ludzkimi białkami osocza odpowiednio w 99,7% oraz w 88 do 92%.

Metabolizm

Ezetymib jest metabolizowany głównie w jelicie cienkim i w wątrobie przez sprzęganie z glukuronianem (reakcja fazy II), a następnie jest wydalany z żółcią. U wszystkich badanych gatunków obserwowano również minimalny metabolizm oksydacyjny (reakcja fazy I). Ezetymib i glukuronian ezetymibu są głównymi pochodnymi leku wykrywalnymi w osoczu, stanowiącymi odpowiednio ok. 10 do 20% i 80 do 90% całkowitego stężenia leku w osoczu. Zarówno ezetymib jak i glukuronian ezetymibu są powoli eliminowane z osocza przy stwierdzonym znaczącym udziale krążenia jelitowo-wątrobowego. Okres półtrwania ezetymibu i glukuronianu ezetymibu wynosi około 22 godziny.

Eliminacja

Po doustnym podaniu ezetymibu znakowanego izotopem węgla C¹⁴ (w dawce 20 mg) u ludzi całkowity ezetymib odpowiadał za około 93% całkowitej aktywności promieniotwórczej w osoczu. Około 78% całkowitej ilości izotopu promieniotwórczego zostało wydalone z kałem, zaś 11% z moczem, w ciągu 10-dniowej zbiórki. Po 48 godzinach od podania leku nie stwierdzono wykrywalnego stężenia izotopu promieniotwórczego w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć

Stężenie całkowitego ezetymibu w osoczu było około 2-krotnie większe u pacjentów w starszym wieku (≥65 lat) niż u osób młodych (od 18 do 45 lat). Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL oraz profil bezpieczeństwa leku są porównywalne u osób starszych i młodych leczonych ezetymibem. W związku z tym u pacjentów w starszym wieku nie ma konieczności modyfikacji dawki leku. Stężenie całkowitego ezetymibu w osoczu jest nieco większe (o około 20%) u kobiet niż u mężczyzn. Zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL i profil bezpieczeństwa leku są porównywalne u kobiet i u mężczyzn leczonych ezetymibem. Nie ma więc konieczności modyfikacji dawki leku w zależności od płci pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (n=8, średni klirens kreatyniny ≤30 ml/min./1,73 m²), średnia wartość AUC dla ezetymibu całkowitego zwiększyła się około 1,5-krotnie w porównaniu ze zdrowymi osobami (n=9). Wynik ten jest uważany za nieistotny klinicznie. Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z niewydolnością nerek. U dodatkowego pacjenta biorącego udział w badaniu (poddanego przeszczepowi nerki i przyjmującego wiele leków, w tym cyklosporynę) stwierdzono 12-krotne zwiększenie ekspozycji na całkowity ezetymib.

Niewydolność wątroby

Po podaniu ezetymibu w pojedynczej dawce 10 mg średnia wartość AUC dla całkowitego ezetymibu zwiększała się o około 1,7 razy u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (5 lub 6 punktów w skali Childa-Pugha) w porównaniu ze zdrowymi osobami. W 14 dniowym badaniu, z podawaniem dawek wielokrotnych (10 mg na dobę) u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (od 7 do 9 punktów w skali Childa-Pugha), średnia wartość AUC dla ezetymibu całkowitego zwiększyła się około 4-krotnie między 1. a 14. dniem badania w porównaniu ze zdrowymi osobami. Nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby. Ze względu na brak danych dotyczących wpływu zwiększonej ekspozycji na ezetymib u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką (>9 punktów w skali Childa-Pugha) niewydolnością wątroby nie zaleca się stosowania leku Rozor u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka ezetymibu jest podobna u dzieci w wieku ≥ 6 lat i u dorosłych. Nie ma dostępnych danych farmakokinetycznych ezetymibu w populacji dzieci w wieku poniżej 6 lat. Doświadczenie kliniczne u dzieci i młodzieży obejmuje pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (HoFH), heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i sitosterolemią.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach, w których ezetymib był stosowany w skojarzeniu ze statynami, działania toksyczne były zasadniczo typowe jak przy stosowaniu statyn. Niektóre z tych działań były bardziej nasilone niż przy stosowaniu statyn w monoterapii. Efekt ten można przypisać farmakokinetycznym i farmakodynamicznym interakcjom występującym podczas leczenia skojarzonego. W badaniach klinicznych nie obserwowano takich interakcji. Miopatia występowała u szczurów dopiero po podaniu dawek kilkakrotnie większych od dawki terapeutycznej stosowanej u ludzi (około 20-krotnie większa wartość AUC dla statyn oraz 500 do 2000 razy większa wartość AUC dla czynnych metabolitów). W szeregu badań *in vivo* i *in vitro* ezetymib, stosowany w monoterapii lub w połączeniu ze statynami, nie wykazywał działania genotoksycznego. Wyniki badań rakotwórczego działania ezetymibu podczas długotrwałego stosowania były ujemne. Jednoczesne podawanie ezetymibu i statyn nie miało działania teratogenne u szczurów. U ciężarnych królików obserwowano niewielką liczbę wad układu szkieletowego (zrośnięcie kręgów piersiowych i ogonowych, mniejsza liczba kręgów ogonowych).

Rozuwastatyna: dane przedkliniczne uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, genotoksyczności, możliwego działania rakotwórczego nie ujawniły występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie prowadzono szczegółowych badań nad wpływem na hERG. Działania niepożądane nie obserwowane w badaniach klinicznych, ale stwierdzone u zwierząt po ekspozycji zbliżonej do uzyskiwanej ekspozycji klinicznej to: w badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych zmiany histopatologiczne w wątrobie, prawdopodobnie spowodowane działaniem farmakologicznym rozuwastatyny, obserwowane u myszy, szczurów oraz w mniejszym stopniu, wraz ze zmianami w pęcherzyku żółciowym, u psów, ale nie u małp. Ponadto, po podaniu większych dawek obserwowano działanie toksyczne na jądra u małp i psów. Toksyczność reprodukcyjną obserwowano u szczurów, stwierdzając zmniejszenie wielkości, masy ciała i przeżycia noworodków szczurzych po podaniu toksycznych dawek u matki, przy ekspozycji układowej kilkakrotnie większej od ekspozycji na poziomie terapeutycznym.

Ezetymib: badania na zwierzętach dotyczące przewlekłego toksycznego działania ezetymibu nie wskazały na istnienie narządu narażonego na takie działanie. U psów, którym podawano ezetymib przez cztery tygodnie ($\geq 0,03$ mg/kg na dobę) stwierdzono zwiększenie stężenia cholesterolu w żółci o 2,5 do 3,5 razy. W trwającym rok badaniu prowadzonym u psów otrzymujących lek w dawkach do 300 mg/kg/dobę nie stwierdzono jednak zwiększenia częstości występowania kamicy żółciowej lub innego oddziaływania na wątrobę i drogi żółciowe. Nie wiadomo, czy wyniki tych badań mają jakies

odniesienie do ludzi. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju kamieni żółciowych podczas leczenia ezetymibem.

Ezetymib nie miał wpływu na płodność samic i samców szczurów, jak również nie działał teratogennie na szczury czy króliki, nie miał też wpływu na rozwój prenatalny lub postnatalny. Ezetymib przenikał przez barierę łożyskową u ciężarnych szczurów i królików podczas stosowania wielokrotnych dawek po 1000 mg/kg na dobę. Jednoczesne podawanie ezetymibu i lowastatyny prowadziło do śmierci zarodków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Granulat zawierający rozuwastatynę

Skrobia żelowana, kukurydziana

Celuloza mikrokrystaliczna

Meglumina

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Krospowidon

Krzemionka koloidalna bezwodna

Sodu stearylofumarany

Granulat zawierający ezetymib

Mannitol

Butylohydroksyanizol

Sodu laurylosiarczan

Kroskarmeloza sodowa

Powidon K30

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Magnezu stearynian

Sodu stearylofumarany

Otoczka tabletki

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 4000

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 30, 60, 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan IRE Healthcare Ltd.
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24220

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2017/08/22

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2019